

Macon Machado Sulzbacher^{1,2} , Mirna Stela Ludwig^{1,2}, Thiago Gomes Heck^{1,2}

1. Grupo de Pesquisa em Fisiologia, Departamento de Ciências da Vida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - Ijuí (RS), Brasil.

2. Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde, Departamento de Ciências da Vida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - Ijuí (RS), Brasil.

Estresse oxidativo e diminuição de HSP70 tecidual envolvidos na gênese da sepse: HSP70 como alvo terapêutico

Oxidative stress and decreased tissue HSP70 are involved in the genesis of sepsis: HSP70 as a therapeutic target

RESUMO

A sepse é uma infecção sistêmica que acarreta disfunção múltipla dos órgãos. A HSP70 é uma proteína responsiva ao estresse celular, assim como o estresse oxidativo. Esta revisão da literatura buscou investigar a HSP70 e o estresse oxidativo quanto à fisiopatologia da sepse e ao papel da HSP70 como possível alvo terapêutico. A HSP70 exerce efeito

protetor quando localizada na célula (iHSP70), e sua diminuição, assim como seu aumento no ambiente extracelular (eHSP70) e o estresse oxidativo, é um biomarcador de gravidade na sepse. Além disso, terapias que aumentam a iHSP70 ou o próprio tratamento com HSP70 promovem a melhora na sepse.

Descritores: Sepse; HSP70; Estresse oxidativo; Diagnóstico precoce

INTRODUÇÃO

A sepse é uma infecção disseminada, caracterizada por lesão e disfunção sistêmica,⁽¹⁾ considerada uma doença de grande impacto no cenário da saúde. Anualmente, a sepse acomete 30 milhões de casos, resultando em uma mortalidade de 6 milhões de pacientes.⁽²⁾ Quando analisado o custo das internações em um hospital brasileiro, verificou-se investimento médio por paciente de R\$ 38.867,60, sendo que 59% desse valor total foram destinados a pacientes que evoluíram a óbito.⁽³⁾

A fisiopatologia da sepse é complexa, e já está bem estabelecido que a precocidade no diagnóstico e no tratamento dessa doença é a principal ferramenta para obter uma maior taxa de sobrevivência. Em vista disso, a comunidade científica tem buscado estabelecer novas formas de diagnóstico e intervenções terapêuticas.^(1,4) No entanto, percebe-se a necessidade de ainda prover avanços para possibilitar um melhor prognóstico na doença.⁽⁵⁾

A investigação da relação entre a infecção sistêmica, a resposta imunológica e a disfunção em diferentes órgãos é importante na compreensão dos mecanismos pelos quais o agente invasor promove uma disfunção generalizada no organismo.⁽⁶⁾ Intervenções preventivas ou medidas de tratamento são frequentemente investigadas na sepse, tanto em quadros clínicos de pacientes, quanto em modelos experimentais.^(7,8) Nesse sentido, tem sido estudado o papel do estresse oxidativo e da resposta ao estresse celular na sepse, principalmente a expressão de proteínas de choque térmico de 70 kDa (HSP70).^(9,10)

Esta revisão teve como objetivo verificar a implicação da HSP70 e do estresse oxidativo nas principais disfunções que ocorrem na sepse, além do papel da HSP70 como possível alvo terapêutico.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 25 de outubro de 2019

Aceito em 1 de março de 2020

Autor correspondente:

Macon Machado Sulzbacher
Departamento de Ciências da Vida
Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul
Rua do Comércio, 3.000 - Bairro Universitário
CEP: 98700-000 - Ijuí (RS), Brasil
E-mail: maiconsulzbacher@hotmail.com

Editor responsável: Felipe Dal-Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20200084



MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa, por meio de pesquisa nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed®, com os termos “Sepsis”, “Sepsis and Heat Shock Protein 70” e “Sepsis and oxidative stress” da *Medical Subject Headings* (MeSH), a partir do ano de 2009 até setembro de 2019, abordando o assunto sepse e estresse oxidativo, e sepse e HSP70.

Sepse: aspectos gerais e a relação com estresse oxidativo e HSP70

Na sepse, o desequilíbrio entre inflamação, coagulação e fibrinólise resulta em inflamação disseminada, trombose microvascular, lesão endotelial e coagulopatia sistêmica, levando à diminuição da perfusão tissular e à disfunção generalizada.⁽¹¹⁾ Para evidenciar essa disfunção sistêmica, no ano de 2016 foi estabelecida a nova forma diagnóstica para sepse, sendo uma infecção suspeita ou documentada, acompanhada de aumento agudo de dois ou mais pontos no *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), considerando as disfunções no sistema respiratório, cardiovascular, de coagulação, neurológico, hepático e renal.⁽¹⁾

A instalação e piora da sepse e seu pior prognóstico estão associados à elevação do estresse oxidativo,^(1,12) além da modificação da HSP70, tanto de sua expressão (iHSP70), quanto de seus níveis extracelulares (eHSP70).⁽¹³⁾

Quando ocorrem um desequilíbrio na homeostasia do organismo e a instalação da sepse, há uma superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROS). Esse aumento de EROS exige do organismo um aumento na atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) plasmáticas e teciduais, na tentativa de combater o dano oxidativo. No entanto, essas defesas antioxidantes não conseguem neutralizar a demasiada quantidade de EROS produzida no quadro de sepse, além de estarem diminuídas ao longo do agravo promovido pela patologia. Esse desbalanço estabelece um quadro de estresse oxidativo, que pode ocasionar dano oxidativo tecidual, observado por meio do dano celular aos seus componentes lipídicos (lipoperoxidação), proteínas (carbonilação proteica) ou dano ao DNA,⁽¹⁴⁾ que possuem papel primordial no processo patológico, o qual, por sua vez, leva à disfunção nos diferentes órgãos acometidos na sepse.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

O estresse oxidativo pode ocasionar dano mitocondrial, o que leva à redução da capacidade respiratória tecidual, devido ao desacoplamento parcial da fosforilação oxidativa mitocondrial, o que acarreta baixos níveis da moeda energética adenosina trifosfato (ATP) intracelular e aumento

dos níveis de lactato sanguíneo,⁽¹⁷⁾ considerado um preditor de mortalidade na sepse.⁽¹⁸⁾ Essa insuficiência energética celular está relacionada à liberação de íons cálcio das reservas intracelulares e à deflagração de apoptose, colaborando para a desordem funcional dos múltiplos órgãos na sepse.⁽¹⁹⁾

A infecção e o estresse oxidativo são capazes de desencadear a resposta celular ao estresse em diferentes células e órgãos, alterando a expressão de proteínas específicas relacionadas à proteção do organismo. Nesse sentido, destacam-se os estudos proteômicos, que estão sendo empregados para a compreensão de diferentes condições infecciosas.⁽²⁰⁾ Tem sido estudado na sepse o papel das proteínas de choque térmico (HSPs - *heat shock proteins*), em especial a família das HSP70.⁽²¹⁾ Destaque é dado às isoformas de 72 e 73 kDa, sendo consideradas como isoforma induzível (Hsp72) e constitutiva (Hsp73 ou Hsc70).⁽²²⁾

A resposta ao choque térmico (HSR - *heat shock response*), capaz de induzir a síntese de HSP70, é um dos mais conservados meios de citoproteção conhecidos, realizada por organismos de organização simples, como bactérias, até seres organizados complexamente, como o ser humano.⁽²²⁾ A HSP70 localizada no ambiente intracelular (iHSP70) possui ação chaperona, corrigindo proteínas danificadas, sendo capaz de auxiliar no dobramento e redobramento proteico, modulando a resposta inflamatória, assim desempenhando um papel importante na resposta ao estresse celular.⁽²³⁾

A iHSP70 pode desempenhar um papel de proteção em uma resposta dependente da idade na sepse, impedindo a apoptose e a inflamação intestinal, pulmonar e leucocitária.⁽⁸⁾ Porém, quando essa proteína é observada em células do sistema imune expostas a endotoxinas bacterianas (lipopolissacarídeos - LPS), verifica-se aumento na taxa de exportação de iHSP70 para o ambiente extracelular (eHSP70).⁽²⁴⁾

Durante a exposição ao LPS, células do sistema imune aumentam a concentração de HSP70 em microvesículas encarregadas de levar seu conteúdo para a membrana celular, para futura exportação (exossomos), sendo essa concentração ainda maior quando a temperatura é elevada (39,5°C),⁽²⁴⁾ assim como em um quadro clássico de febre após a infecção bacteriana. A eHSP70 tem seus níveis relacionados proporcionalmente aos níveis plasmáticos de antígeno LPS.⁽²⁵⁾

Os níveis de eHSP70 e de estresse oxidativo séricos estão aumentados em pacientes com sepse. Essas duas variáveis, quando avaliadas no sangue de pacientes com sepse, podem ser consideradas biomarcadores da severidade e mortalidade da sepse.⁽⁹⁾ Isso ocorre principalmente em indivíduos que vão a óbito, evidenciando que a

eHSP70 aumenta conforme há piora clínica do paciente, e esse aumento associado à elevação de dano oxidativo plasmático.⁽⁹⁾ Observando a correlação entre eHSP70 e dano oxidativo, considera-se que a própria eHSP70 pode sofrer dano oxidativo (oxHSP70).⁽¹⁰⁾ Estudo *in vitro* demonstrou que a oxHSP70 é capaz de diminuir a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) por macrófagos, diminuindo também a atividade fagocitária e a proliferação e prejudicando a resposta imune – justamente o oposto do que ocorre quando essas células são tratadas com eHSP70. Em conjunto, esses dados sugerem que a concomitância da resposta celular ao estresse e ao dano oxidativo sistêmico pode representar a severidade da sepse com precisão.⁽¹⁰⁾

HSP70, estresse oxidativo e disfunção cardiovascular na sepse

A disfunção cardiovascular na sepse é a principal causa para o agravamento do quadro e a consequente morte.⁽²⁶⁾ A exposição de cardiomiócitos a LPS promove estresse oxidativo, o que leva à maior expressão de caspases, com consequente apoptose celular, juntamente da piora do *status* inflamatório.⁽²⁷⁾

A citocina pró-inflamatória interleucina 1 beta (IL-1 β), sintetizada em resposta ao reconhecimento bacteriano por leucócitos, induz a síntese da enzima óxido nítrico-sintase induzível (iNOS), elevando a produção de óxido nítrico (NO). Este tem papel fundamental na instalação das alterações hemodinâmicas, aumentando o tônus e a permeabilidade vascular e estando associado à diminuição da pressão arterial na sepse.⁽²¹⁾ Ainda, a sepse ocasiona diminuição da capacidade contrátil arterial a estímulo noradrenérgico, o que acarreta prejuízo na homeostasia vascular, relacionada com hipotensão e choque séptico.⁽²⁸⁾

O tratamento da sepse é dirigido à restauração da perfusão tecidual, com medidas que visam restabelecer e manter o estado hemodinâmico, a oxigenação e a função orgânica. As implicações dos esforços intensificados na busca de abordagens inovadoras bem-sucedidas para o tratamento da disfunção miocárdica na sepse podem ser consideráveis no que diz respeito ao melhor atendimento ao paciente, que resulta em menor mortalidade.⁽²⁶⁾

A suplementação com o imunonutriente glutamina eleva os níveis do fator de transcrição de HSP70 (*heat shock factor* - HSF1), aumentando os níveis de HSP70 em cardiomiócitos, promovendo diminuição de um marcador de lesão muscular (lactato desidrogenase - LDH) e concedendo proteção cardíaca na sepse.⁽²⁹⁾ O aumento da expressão de HSP70 cardíaca suprime a expressão do fator pró-inflamatório e pró-apoptótico, fator nuclear

Kappa B (NF- κ B) e a atividade da iNOS,⁽²¹⁾ aumentando a funcionalidade cardíaca⁽³⁰⁾ e pressão arterial média (PAM) e contribuindo para a homeostase vascular na sepse, o que diminui a mortalidade em modelo experimental da doença.^(30,31) Além disso, atenua a lesão do músculo cardíaco, observada pela diminuição dos níveis de creatina fosfoquinase (CPK), de LDH séricos e da morte celular cardíaca.⁽³²⁾

A iHSP70 relaciona-se também com o aumento dos níveis da enzima antioxidante glutatona redutase (GSH) e com a diminuição dos níveis de oxidantes (ânion superóxido) no tecido cardíaco. Essa proteína promove melhora cardiovascular, estando associada a aumento da enzima hemeoxigenase (HO-1), envolvida com a angiogênese, e a diminuição do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), atenuando o risco de trombose intravascular e, conseqüentemente, aumentando da sobrevivência em modelo experimental de sepse.⁽³³⁾

HSP70, estresse oxidativo e disfunção neurológica na sepse

O cérebro sempre foi considerado um órgão primordial, devido à amplitude de suas funções, e alterações em seu funcionamento podem desencadear repercussões deletérias e fatais. Como resultado da doença, pacientes com sepse podem apresentar sintomas neurológicos, que vão desde delírio e confusão até coma.⁽³⁴⁾

A interação entre o patógeno invasor e o sistema neurológico ocasiona uma cascata de eventos, que leva à lesão no sistema nervoso central, caracterizando a encefalopatia séptica. Dentre esses eventos estão a hipoperfusão tecidual, a disfunção mitocondrial, o desequilíbrio energético, a apoptose e uma amplificada resposta inflamatória.⁽³⁵⁾

O diagnóstico da encefalopatia séptica tem utilizado como ferramentas o exame clínico da Escala de Coma de Glasgow (ECG), que verifica o nível de consciência, e o eletroencefalograma (EEG), que checa a atividade elétrica cerebral.⁽³⁶⁾ O estresse oxidativo merece destaque na fisiopatologia da disfunção neurológica na sepse, já que está associado à inflamação cerebral aguda, ao déficit cognitivo e à neurodegeneração a longo prazo em ratos sobreviventes à sepse.⁽³⁷⁾ Ainda, o estresse oxidativo está associado a um desbalanço bioenergético, que acarreta disfunção mitocondrial, levando à morte celular e ao prejuízo do tecido cerebral na sepse.⁽³⁸⁾

Na sepse, ocorre aumento da expressão de receptor para produtos finais de glicação avançada (*receptor for advanced glycation end products* - RAGE), que está presente em diferentes células, sendo relacionada com a sinalização

pró-inflamatória. Este receptor possui uma isoforma solúvel (sRAGE) que pode ser encontrada no sangue e está correlacionado com a mortalidade de pacientes com sepse.⁽³⁹⁾ No tecido cerebral, o RAGE pode estar presente no endotélio vascular, nos neurônios e nas células dendríticas, assim como em monócitos que tentam combater a infecção local. Na sepse, ocorre o aumento da expressão de RAGE no cérebro, o que está associada ao aumento da expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α , o que ocasiona inflamação cerebral. Este aumento de RAGE está associado com a diminuição da expressão de HSP70 cerebral, que coincide com o acúmulo de peptídeo beta-amiloide (A β) e o aumento da fosforilação da proteína tau, que, em conjunto com os eventos citados, ocasionam disfunção neurológica com piora cognitiva.⁽³⁹⁾

Na medida em que se tem uma diminuição na concentração de iHSP70 cerebral na sepse, pode-se perceber a piora do quadro da doença.⁽⁴⁰⁾ Essa diminuição de iHSP70 no cérebro está associada a maior atividade de NF- κ B, repercutindo em inflamação e apoptose nesse tecido.⁽⁴¹⁾ No entanto, quando realizada suplementação com glutamina preventivamente a indução da sepse em modelo experimental, verificou-se o aumento de iHSP70 cerebral, juntamente da diminuição da atividade do NF- κ B e da apoptose no mesmo tecido.⁽⁴¹⁾ Com o mesmo intuito, a terapia térmica preventiva à sepse, que induz maior síntese de iHSP70 cerebral, incide na diminuição da disfunção neurológica, mensurada por eletroencefalograma e atenuando a encefalopatia associada à sepse em modelo experimental.⁽⁴²⁾

HSP70, estresse oxidativo e disfunção respiratória na sepse

A lesão pulmonar se dá de forma precoce na sepse. O mesmo ocorre devido ao estímulo inflamatório feito pelos microrganismos invasores no sistema respiratório, promovendo lesão do endotélio vascular e inflamação juntamente da maior síntese de NO por leucócitos.⁽⁴³⁾ Essa série de eventos promove aumento da permeabilidade vascular pulmonar e edema, além de apoptose e inflamação. Somado a esses eventos, ainda ocorre o estresse oxidativo,⁽⁴⁴⁾ promovendo lesão pulmonar e acarretando depressão respiratória.⁽⁴⁵⁾

Na infecção sistêmica, o antígeno bacteriano chega a nível pulmonar, o que requer uma infiltração leucocitária, em especial de neutrófilos para combater esses microrganismos no respectivo tecido.⁽⁴⁶⁾ Esses neutrófilos aumentam a atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) e, por meio de dano oxidativo, combatem o agente invasor.

Ao mesmo tempo, a maior atividade neutrofilica gera um aumento na produção de EROS,⁽⁴⁴⁾ com destaque

para o ânion superóxido,⁽⁴⁷⁾ que ocasiona dano oxidativo pulmonar em modelo experimental de sepse.⁽⁴⁴⁾

A disfunção na capacidade respiratória é um dos principais eventos responsáveis por acarretar uma disfunção sistêmica em um quadro infeccioso, o qual induz a privação de oxigênio secundária a uma depressão respiratória, responsável pela disfunção e pela morte celular. Essa privação de oxigênio pode afetar o metabolismo celular de glicose, induzindo uma maior produção de lactato, o qual caracteriza a piora do quadro infeccioso quando elevado na circulação sanguínea,⁽¹⁸⁾ enquanto ainda pode ser observada a diminuição de iHSP70 no tecido pulmonar.⁽⁷⁾

O tratamento com eHSP70 promove diminuição da produção de EROS por neutrófilos e monócitos expostos ao antígeno bacteriano, atenuando o dano oxidativo ocasionado na infecção.⁽⁴⁴⁾ Somado a esse efeito protetor, a HSP70 é capaz de diminuir a permeabilidade e melhorar a integridade vascular no tecido pulmonar infectado, reduzindo o extravasamento sanguíneo e o edema pulmonar. Essa função citoprotetora da HSP70 melhora a capacidade respiratória na sepse, por atenuar a disfunção celular e diminuir o dano oxidativo no tecido pulmonar, levando à menor injúria local na sepse.⁽⁴⁵⁾

HSP70, estresse oxidativo e disfunção hepática na sepse

O tecido hepático possui papel fundamental na sepse, participando da defesa do organismo, no equilíbrio anti-inflamatório/pró-inflamatório, na reparação tecidual e na coagulação.⁽⁴⁸⁾

A infecção bacteriana no tecido hepático ocasiona diminuição da atividade de autofagia nesse tecido, gerando acúmulo lipídico em hepatócitos e prejudicando a homeostase do metabolismo lipídico durante a sepse em modelo experimental com murinos envelhecidos.⁽⁴⁹⁾ Essa esteatose ocasiona prejuízo funcional no tecido, relacionado com a elevação das enzimas transaminase glutâmica oxalacética (TGO) e transaminase glutâmica pirúvica (TGP), que, por sua vez, está associada ao aumento da apoptose hepática e da mortalidade na doença.^(25,34)

O estresse oxidativo possui papel importante na disfunção hepática na sepse, já que pode ser verificado na doença um quadro de disfunção hepática clássica (elevação de TGO e TGP), juntamente da diminuição da atividade das enzimas antioxidantes SOD e CAT, e do aumento de radicais livres, o que está associado com elevação da inflamação nesse tecido e maior mortalidade na doença.⁽⁵⁰⁾ Ainda nessa doença, o tecido hepático é acometido pelo estresse oxidativo, que leva à lesão tecidual e ocasiona ativação de NF- κ B, induzindo uma maior síntese,

liberação de citocinas pró-inflamatórias e apoptose celular, levando à injúria e à disfunção hepática.⁽³³⁾

A disfunção hepática na sepse está relacionada com a diminuição da citoproteção exercida pela iHSP70 no respectivo tecido, na medida em que a diminuição da expressão hepática dessa proteína corrobora sua disfunção.⁽³³⁾ Considerando que a diminuição de iHSP70 pode ocorrer por lise celular ou exportação ativa por células sob forte estresse, o consequente aumento de eHSP70 pode estar relacionado com a elevação na concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias,⁽⁵¹⁾ pois a eHSP70 atua como chaperonina, ou seja, é reconhecida por receptores que desencadeiam respostas pró-inflamatórias.⁽⁵²⁾ Por outro lado, o tratamento com HSP70 subcutânea imediatamente após a indução da sepse em modelo experimental produz diminuição dos níveis de marcadores de lesão e apoptose hepática na doença.⁽²⁵⁾

HSP70, estresse oxidativo e disfunção urinária/renal na sepse

A infecção sistêmica que em que se baseia a fisiopatologia da sepse é capaz de ocasionar inflamação, apoptose e prejuízo funcional do tecido renal.⁽⁵³⁾ A doença faz o mesmo a partir da resposta pró-inflamatória de células imunológicas presentes nos rins. Da mesma forma que ocorre em outros tecidos, as bactérias presentes na gênese da infecção interagem com os receptores *toll-like* (TLR)-4 presentes em leucócitos além dos RAGEs, levando à síntese de citocinas pró-inflamatórias e à apoptose celular.⁽⁵⁴⁾

Após a cascata de eventos intracelular que seguem da sinalização de células imunológicas e endotélio vascular renais, ocorrem a inflamação tecidual e a apoptose de células renais.⁽⁵⁴⁾ Esse prejuízo local acarreta a lesão renal aguda, que está associada com a redução súbita da filtração glomerular, evidenciada pelo aumento dos níveis de creatinina sérica.⁽¹⁶⁾ Na sepse, ocorrem uma resposta inflamatória e a disfunção

imunológica, que evoluem de um estado hiperdinâmico para uma fase hipodinâmica.⁽¹²⁾ Nessa fase, a redução do fluxo sanguíneo renal e a hipoperfusão resultam em baixas demandas de oxigênio que, de forma prolongada, induzem a lesão das células do epitélio tubular, a apoptose e a necrose tubular aguda.⁽⁵⁵⁾

O estresse oxidativo está presente na fisiopatologia da lesão renal na sepse, o que está relacionado com a mortalidade na doença em modelos experimentais.⁽²⁸⁾ Essa lesão renal na sepse ocasiona aumento de resíduos de dano oxidativo tecidual na urina.⁽¹⁶⁾ Ainda, a lesão tecidual renal permite o extravasamento exacerbado de proteínas, como a eHSP70 (uHSP70), juntamente da diminuição da função renal.^(16,56) A presença dessa proteína na urina ocorre devido à exportação por células inflamatórias que migraram para o local da infecção, a fim de combatê-la. Ainda, a presença de uHSP70 pode ser ocasionada pelo extravasamento de células epiteliais lesionadas no rim ou no trato urinário.⁽⁵⁶⁾

A imunoterapia em modelo experimental de sepse, a partir do tratamento com glutamina via intravenosa na dose de 0,75g/kg 1 hora após a indução da sepse por ligadura e perfuração cecal (CLP), repercutiu em atenuação da lesão renal. Esse tratamento aumentou a expressão de iHSP70 renal, o que está associado à diminuição da gravidade da injúria renal evidenciada pela menor expressão de RAGE e dos receptores TLR-4, o que incidiu em menor atividade de NF- κ B e lesão celular. Essa série de eventos possibilita a verificação de uma menor taxa de mortalidade.⁽⁵⁴⁾

CONCLUSÃO

O estresse oxidativo e a diminuição da iHSP70 estão envolvidos com a disfunção sistêmica da sepse. A HSP70 exerce atividade citoprotetora, estando relacionada com melhora funcional, podendo ser considerada como alvo terapêutico para o tratamento da sepse.

ABSTRACT

Sepsis is a systemic infection that causes multiple organ dysfunction. HSP70 is a protein responsive to cell stress, in particular oxidative stress. Therefore, this literature review sought to investigate the roles of HSP70 and oxidative stress in the pathophysiology of sepsis and the possibility of HSP70 as a

therapeutic target. HSP70 exerts a protective effect when located in cells (iHSP70), and its decrease, as well as its increase in the extracellular environment (eHSP70), under oxidative stress is a biomarker of sepsis severity. In addition, therapies that increase iHSP70 and treatment with HSP70 promote sepsis improvement.

Keywords: Sepsis; HSP70; Oxidative stress; Early diagnosis

REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. World Health Organization (WHO). Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. Genève: WHO; [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.who.int/service-delivery/safety/areas/sepsis/en/>
3. Barreto MF, Dellaroza MS, Kerbauy G, Grion CM. Sepse em um hospital universitário: estudo prospectivo para análise de custo da hospitalização de pacientes. *Rev Esc Enferm USP*. 2016;50(2):302-8.

4. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, Pilcher DV; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300.
5. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care*. 2016;20(1):210.
6. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager CP. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the intensive care unit: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212861.
7. Hung CH, Tzeng JI, Chang CN, Chen YW, Cho CY, Wang JJ. Treadmill exercise preconditioning attenuates lung damage caused by systemic endotoxemia in type 1 diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2013;2013:527090.
8. McConnell KW, Fox AC, Clark AT, Chang NY, Dominguez JA, Farris AB, et al. The role of heat shock protein 70 in mediating age-dependent mortality in sepsis. *J Immunol*. 2011;186(6):3718-25.
9. Gelain DP, de Bittencourt Pasquali MA, M Comim C, Grunwald MS, Ritter C, Tomasi CD, et al. Serum heat shock protein 70 levels, oxidant status, and mortality in sepsis. *Shock*. 2011;35(5):466-70.
10. Grunwald MS, Pires AS, Zanotto-Filho A, Gasparotto J, Gelain DP, Demartini DR, et al. The oxidation of HSP70 is associated with functional impairment and lack of stimulatory capacity. *Cell Stress Chaperones*. 2014;19(6):913-25.
11. Juncal VR, Britto Neto LA, Camelier AA, Messeder OH, Farias AM. Clinical impact of sepsis at admission to the ICU of a private hospital in Salvador, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):85-92.
12. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest*. 2009;119(10):2868-78.
13. Vardas K, Apostolou K, Briassouli E, Goukos D, Psarra K, Botoula E, et al. Early response roles for prolactin cortisol and circulating and cellular levels of heat shock proteins 72 and 90 in severe sepsis and SIRS. *Biomed Res Int*. 2014;2014:803561.
14. Petronilho F, Florentino D, Danielski LG, Vieira LC, Martins MM, Vieira A, et al. Alpha-lipoic acid attenuates oxidative damage in organs after sepsis. *Inflammation*. 2016;39(1):357-65.
15. Bai J, Zhang W, Zhang J, Cheng A, Li Z, Wang H. [Myocardial oxidative stress injury and myocardial ultrastructure in septic rats]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2015;31(5):634-8. Chinese.
16. Pinto CF, Watanabe M, Fonseca CD, Ogata CI, Vattimo MF. A sepse como causa de lesão renal aguda: modelo experimental. *Rev Esc Enferm USP*. 2012;46(Esp):86-90.
17. Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion*. 2004;4(5-6):729-41.
18. Jasso-Contreras G, González-Velázquez F, Bello-Aguilar L, García-Carrillo A, Muñoz-Rodríguez MR, Pereda-Torales L. [Lactate levels as a predictor of mortality in patients with septic shock]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(3):316-21. Spanish.
19. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011;107(1):57-64.
20. Siqueira-Batista R, Mendonça EG, Gomes AP, Vitorino RR, Miyadahira R, Alvarez-Perez MC, et al. Atualidades proteômicas na sepse. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(3):376-82.
21. Kang Q, Chen Y, Zhang X, Yu G, Wan X, Wang J, et al. Heat shock protein A12B protects against sepsis-induced impairment in vascular endothelial permeability. *J Surg Res*. 2016;202(1):87-94.
22. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009;14(1):105-11.
23. Heck TG, Schöler CM, de Bittencourt PI. HSP70 expression: does it a novel fatigue signalling factor from immune system to the brain? *Cell Biochem Funct*. 2011;29(3):215-26.
24. Tulapurkar ME, Ramarathnam A, Hasday JD, Singh IS. Bacterial lipopolysaccharide augments febrile-range hyperthermia-induced heat shock protein 70 expression and extracellular release in human THP1 cells. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118010.
25. Tsai TN, Ho JJ, Liu MS, Lee TY, Lu MC, Liu CJ, et al. Role of exogenous HSP72 on liver dysfunction during sepsis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:508101.
26. Kushimoto S, Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Fujishima S, Mayumi T, Hifumi T, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Otomo Y, Okamoto K, Umemura Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Takuma K, Tsuruta R, Hagiwara A, Yamakawa K, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Fujimi S, Gando S; JAAM Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute respiratory distress syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Group. Impact of body temperature abnormalities on the implementation of sepsis bundles and outcomes in patients with severe sepsis: a retrospective sub-analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute respiratory distress syndrome, Sepsis and Trauma Study. *Crit Care Med*. 2019;47(5):691-9.
27. Xianchu L, Lan PZ, Qiufang L, Yi L, Xiangcheng R, Wenqi H, et al. Naringin protects against lipopolysaccharide-induced cardiac injury in mice. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;48:1-6.
28. Ozer EK, Goktas MT, Kilinc I, Tokar A, Bariskaner H, Ugurluoglu C, et al. Infliximab alleviates the mortality, mesenteric hypoperfusion, aortic dysfunction, and multiple organ damage in septic rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(7):866-72.
29. Gong J, Jing L. Glutamine induces heat shock protein 70 expression via O-GlcNAc modification and subsequent increased expression and transcriptional activity of heat shock factor-1. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(5):488-95.
30. Hui H, Zhai Y, Ao L, Cleveland JC Jr, Liu H, Fullerton DA, et al. Klotho suppresses the inflammatory responses and ameliorates cardiac dysfunction in aging endotoxemic mice. *Oncotarget*. 2017;8(9):15663-76.
31. Kustanova GA, Murashev AN, Karpov VL, Margulis BA, Guzhova IV, Prokhorenko IR, et al. Exogenous heat shock protein 70 mediates sepsis manifestations and decreases the mortality rate in rats. *Cell Stress Chaperones*. 2006;11(3):276-86.
32. Shen HH, Huang SY, Cheng PY, Chu YJ, Chen SY, Lam KK, et al. Involvement of HSP70 and HO-1 in the protective effects of raloxifene on multiple organ dysfunction syndrome by endotoxemia in ovariectomized rats. *Menopause*. 2017;24(8):959-69.
33. Wang YL, Shen HH, Cheng PY, Chu YJ, Hwang HR, Lam KK, et al. 17-DMAG, an HSP90 inhibitor, ameliorates multiple organ dysfunction syndrome via induction of HSP70 in endotoxemic rats. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155583.
34. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(10):557-66.
35. Zhang Z, Lei Y, Yan C, Mei X, Jiang T, Ma Z, et al. Probenecid Relieves Cerebral Dysfunction of Sepsis by Inhibiting Pannexin 1-Dependent ATP Release. *Inflammation*. 2019;42(3):1082-92.
36. Rosenblatt K, Walker KA, Goodson C, Olson E, Maher D, Brown CH 4th, et al. Cerebral autoregulation-guided optimal blood pressure in sepsis-associated encephalopathy: a case series. *J Intensive Care Med*. 2019 Feb 13:885066619828293. Online ahead of print.
37. Schwalm MT, Pasquali M, Miguel SP, dos Santos JP, Vuolo F, Comim CM, et al. Acute brain inflammation and oxidative damage are related to long-term cognitive deficits and markers of neurodegeneration in sepsis-survivor rats. *Mol Neurobiol*. 2014;49(1):380-5.
38. Bozza FA, D'Avila JC, Ritter C, Sonnevile R, Sharshar T, Dal-Pizzol F. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic encephalopathy. *Shock*. 2013;39 Suppl 1:10-6.
39. Hamasaki MY, Barbeiro HV, Souza HP, Machado MC, Silva FP. sRAGE no choque séptico: um potencial biomarcador de mortalidade. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(4):392-6.
40. Gasparotto J, Girardi CS, Somensi N, Ribeiro CT, Moreira JC, Michels M, et al. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid- accumulation, Tau phosphorylation, and cognitive impairment. *J Biol Chem*. 2018;293(1):226-44.
41. Zhao YJ, Wang H, Liu X, Sun M, Kazuhiro H. Protective effects of glutamine in a rat model of endotoxemia. *Mol Med Rep*. 2012;6(4):739-44.

42. Lin LC, Chen YY, Lee WT, Chen HL, Yang RC. Heat shock pretreatment attenuates sepsis-associated encephalopathy in LPS-induced septic rats. *Brain Dev.* 2010;32(5):371-7.
43. Yuan X, Zhu J, Kang Q, He X, Guo D. Protective Effect of Hesperidin Against Sepsis-Induced Lung Injury by Inducing the Heat-Stable Protein 70 (HSP70)/Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/ Myeloid Differentiation Primary Response 88 (MyD88) Pathway. *Med Sci Monit.* 2019;25:107-14.
44. Vinokurov M, Ostrov V, Yurinskaya M, Garbuz D, Murashev A, Antonova O, et al. Recombinant human HSP70 protects against lipoteichoic acid-induced inflammation manifestations at the cellular and organismal levels. *Cell Stress Chaperones.* 2012;17(1):89-101.
45. Li X, Yu Y, Gorshkov B, Haigh S, Bordan Z, Weintraub D, et al. HSP70 suppresses mitochondrial reactive oxygen species and preserves pulmonary microvascular barrier integrity following exposure to bacterial toxins. *Front Immunol.* 2018;9:1309.
46. Zhao H, Zhao M, Wang Y, Li F, Zhang Z. Glycyrrhizic acid prevents sepsis-induced acute lung injury and mortality in rats. *J Histochem Cytochem.* 2016;64(2):125-37.
47. Galvão AM, Galvão JS, Pereira MA, Cadena PG, Magalhães NS, Fink JB, et al. Cationic liposomes containing antioxidants reduces pulmonary injury in experimental model of sepsis: Liposomes antioxidants reduces pulmonary damage. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016;231:55-62.
48. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *Int Rev Immunol.* 2014;33(6):498-510.
49. Chung KW, Kim KM, Choi YJ, An HJ, Lee B, Kim DH, et al. The critical role played by endotoxin-induced liver autophagy in the maintenance of lipid metabolism during sepsis. *Autophagy.* 2017;13(7):1113-29.
50. Zhong W, Qian K, Xiong J, Ma K, Wang A, Zou Y. Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/AKT and NF- κ B related signaling. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:302-13.
51. Gupta A, Cooper ZA, Tulapurkar ME, Potla R, Maity T, Hasday JD, et al. Toll-like receptor agonists and febrile range hyperthermia synergize to induce heat shock protein 70 expression and extracellular release. *J Biol Chem.* 2013;288(4):2756-66.
52. Asea A. Heat shock proteins and toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(183):111-27.
53. Cruz MG, Dantas JG, Levi TM, Rocha MS, Souza SP, Boa-Sorte N, et al. Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(4):384-91.
54. Hu YM, Pai MH, Yeh CL, Hou YC, Yeh SL. Glutamine administration ameliorates sepsis-induced kidney injury by downregulating the high-mobility group box protein-1-mediated pathway in mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(1):F150-8.
55. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4210-21.
56. Yılmaz A, Yildirim ZY, Emre S, Gedikbasi A, Yildirim T, Dirican A, et al. Urine heat shock protein 70 levels as a marker of urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1469-76.