

CC322

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CHOQUE SÉPTICO

Amauri Ricardo DeMarco

Orientador: Prof^o Armando José D'Acampora

Florianópolis, Dezembro, 1994.

CHOQUE SÉPTICO

Dedido este trabalho ao Prof^o
Armando José D'Acampora, por sua
competência como Mestre.

RESUMO

O Choque Séptico (Insuficiência Circulatória Aguda Grave) é causado geralmente por bactérias que atingem a corrente sanguínea, replicando-se rapidamente. Este elevado número ocasiona sérios danos ao corpo humano, principalmente ao aparelho circulatório, mais especificamente à rede capilar, comprometendo com isso a fisiologia celular. Outros microorganismos, como por exemplo, vírus e fungos, podem ocasionar o choque séptico. A identificação precoce do choque séptico, ou seja, o diagnóstico do pré-choque, é de importância crítica, uma vez que a demora na instituição da terapêutica aumenta o índice de mortalidade. O colapso cardiovascular ocorre em aproximadamente 40% dos casos por bacilos Gram-negativos, apresentando uma taxa de mortalidade global de 40%. O choque é uma síndrome que implica risco de vida, representando o ponto final de várias patologias. Caracteriza por valores hemodinâmicos heterogêneos, tendo como denominador comum a má-perfusão tecidual, com distúrbio progressivo dos órgãos vitais, seguido de lesão celular e morte, a menos que se reverta o quadro precocemente. Neste sentido, revisamos a literatura a respeito do assunto, com o objetivo de conhecer os principais recursos terapêuticos, gerais e específicos. Com relação à terapêutica específica, grandes são as perspectivas futuras, em função das promissoras pesquisas que já se descortinam. No presente, a bibliografia consultada mostra que a Reposição Volêmica é o principal ponto no tratamento do choque séptico. As novas medidas aqui propostas e as que certamente surgirão, não descartam as normas usuais de tratamento, que são: reposição volêmica, ventilação apropriada e a correção da causa básica (Sepses por focos infecciosos e lesões traumáticas, acidentais ou cirúrgicas).

ABSTRACT

The septic shock (severe acute circulatory collapse) is generally caused by bacteria that affect the bloodstream, spreading quickly. This elevated number causes serious damage to the human body, mainly to the circulatory apparatus and more specifically to the capillary net, thus compromising the cellular physiology. Other microorganisms, such as virus and fungus may cause the septic shock. The precocious identification of the septic shock, in other words, the previous shock diagnosis, has a critical importance, considering that the delay of the therapeutics increases the mortality rate. The cardiovascular collapse happens in approximately 40% of the cases by Gram-negative germs, presenting a mortality global rate of 40%. The shock, is a disease that implies in risk of life, representing the end of several pathologies. Characterized by hemodynamic heterogeneous values, having as common denominator the bad tissue perfusion, with progressive disturbance of the vital organs, followed by cellular lesion and death, unless happens a reversion precociously. In this way, we checked the literature regarding the subject, aiming to know generally and specifically the main therapeutic resources. Concerning the specific therapeutics, the future perspectives are great, according to the promising researches already done. In the present moment, the bibliography consulted shows that the volumetric reposition is the main point in the treatment of the septic shock. The new proposals here presented and those which eventually will come out, do not discard the usual norms of treatment, that are: volumetric reposition, appropriated ventilation and the correction of the basic cause (sepsis by infections focuses and traumatic lesions, accidental or surgical).

INTRODUÇÃO

Histórico.

Há séculos o termo "choque" era empregado para caracterizar condições em que parecia existir grande desproporção entre a pequena intensidade dos agentes causadores e a gravidade das manifestações clínicas.

O desenvolvimento da medicina permitiu que, no início deste século, o conceito de choque passasse a ser associado a circunstâncias em que existe grande deterioração da capacidade funcional do aparelho circulatório. Assim, em 1899, Crile publicou o primeiro estudo experimental sobre sua fisiopatologia e tratamento.

Em 1917, Cannon documentou a correlação entre pressão arterial baixa e redução da reserva alcalina do sangue.

Por volta de 1930, a literatura médica foi notavelmente enriquecida por uma série de contribuições de Blalock e seus colaboradores que definiram com precisão a importância das perdas de sangue e de plasma no então chamado "choque traumático".

Em 1943, Cournand e Richards, foram os pioneiros na investigação clínica. Comprovaram, no homem, a queda do débito cardíaco, a diminuição do fluxo plasmático renal e de filtração glomerular e a acidose metabólica.

Na década de 1950, o modelo experimental proposto por Wiggers, teve o caráter de verdadeiro marco histórico vindo a se tornar ponto de partida para grande número de estudos.

É fato sabido e notório que nestes últimos cinco anos processou-se uma verdadeira revolução no campo dos conhecimentos relativos à fisiopatologia e ao tratamento dos choques sépticos.

Os capítulos da fisiopatologia e do tratamento constituem, portanto, o alvo principal deste trabalho, onde são abordados os novos recursos propedêuticos de avaliação: o pH e pO_2 teciduais, o consumo de oxigênio tecidual, a medida da viscosidade sanguínea, a medida do pH e de compostos fosfatados intracelulares através da ressonância magnética nuclear etc.

Conceito.

Choque séptico é uma grave forma clínica de choque provocada pela presença de toxinas bacterianas na circulação.

Embora possa ser produzido por toxinas de qualquer bactéria e até mesmo de vírus ou fungos, o choque séptico é principalmente provocado por endotoxinas de germes Gram-negativos e, algumas vezes, por exotoxinas de germes Gram-positivos.

A endotoxina é um lipopolissacarídeo derivado da desintegração da membrana celular de bactérias Gram-negativas mortas, enquanto a exotoxina é de natureza protéico, solúvel, facilmente difusível e produzida por bactérias Gram-positivas vivas em multiplicação. Essa exotoxina pode ser liberada mesmo que a bactéria não esteja em circulação, como no caso dos clostrídios, em que o germe permanece na ferida e libera sua toxina no sangue circulante. A associação de infecções por Gram-negativos e positivos está se tornando frequente e a agressão orgânica

simultânea de endo e exotoxinas tem se constituído num sério problema a ser enfrentado pelos cirurgiões.

A incidência do choque séptico vem aumentando muito e este fato se deve aos seguintes problemas:

a) Aumento crescente da resistência bacteriana aos antibióticos, não obstante a constante renovação farmacológica com a introdução de antibióticos de segunda e terceira geração.

b) Maior concentração de pacientes com infecções graves em hospitais.

c) Prática de cirurgias cada vez mais extensas e arrojadas em pacientes cada vez mais velhos e mais comprometidos em seu estado geral.

d) Aumento da incidência de lesões traumáticas, geralmente muito contaminadas.

e) Aumento da virulência de germes que há bem pouco eram reconhecidamente inócuos.

f) Uso frequente de drogas imunossupressoras.

g) Pré-existência de patologias que sabidamente constituem fatores predisponentes à instalação de infecções, como diabetes, neoplasias, deficiências cardiopulmonares, renais, hepáticas, sanguíneas e deficiências primárias de sistemas imunológicos (properidinas, opsoninas, anticorpos, complemento etc.). Os modernos recursos terapêuticos mantêm vivos, por mais tempo, os pacientes com estas patologias, mas não os livram da agressão infecciosa.

As infecções graves que mais frequentemente levam ao choque séptico situam-se no aparelho geniturinário, onde se destacam os abortos infectados e as infecções decorrentes de instrumentação urológica. São também muito importantes as infecções pleuropulmonares agudas, as peritonites (espontâneas, traumáticas

ou pós-operatórias) e as infecções em lesões traumáticas graves, que habitualmente contém múltiplas bactérias e em grande quantidades.

Os germes mais frequentemente comprometidos na produção de choques sépticos são os dos gêneros Escherichia, Proteus, Pseudomonas e Klebsiella, no grupo dos Gram-negativos, e Estreptococos, Estafilococos, Pneumococos e Clostrídios, entre os Gram-positivos.

A designação desta forma clínica como choque séptico é a preferida pelo maioria dos autores, embora a sinonímia seja grande, sendo também designado de: septicêmico, bacteriano, bacteriêmico, tóxico, endotóxico, infeccioso etc.

FISIOPATOLOGIA

O grande problema relativo aos choques sépticos reside no conhecimento de sua real fisiopatologia, uma vez que ela depende essencialmente da identificação das verdadeiras alterações presentes provocadas pelas toxinas bacterianas.

A endotoxina de germes Gram-negativos é a principal responsável por estas alterações. Ela exerce sua ação nociva por duas vias: direta e indireta.

Diretamente, sobre todas as células vivas, danificando grosseiramente todos os seus componentes, como a membrana celular, organelas citoplasmáticas e núcleo.

Indiretamente, através de estímulo à liberação de mediadores humorais, que são substâncias produzidas ou liberadas pelo organismo com funções fisiológicas ou patológicas definidas. Esses mediadores têm sua liberação multiplicada por toxinas bacterianas, fúngicas ou virais através da ativação de macrófagos e de polimorfonucleares, na reação inflamatória. O macrófago é o maestro que rege a resposta do organismo à sepse e ao trauma e dela participam não só os macrófagos fixos como os mononucleados sanguíneos.

Na vigência de uma infecção grave, a endotoxina e muitos mediadores são liberados, em teores que se tornam patológicos, exercendo sua ação danosa de três maneiras:

1) Alterando a vasomotricidade periférica (leva a célula à hipóxia por vasoconstrição ou vasoplegia).

2) Exercendo sua ação química tóxica direta sobre a célula.

3) Alterando a homeostase geral por intervenção na dinâmica de fluídos, na permeabilidade capilar, na reologia sanguínea, na coagulabilidade e no metabolismo orgânico.

Verifica-se, assim, que a fisiopatologia dos choques sépticos compreende alterações no plano hemodinâmico e no plano celular, complementados por distúrbios biológicos, físicos e químicos decorrentes daquelas alterações. Elas serão descritas separadamente sob os tópicos:

I - Alterações Hemodinâmicas.

II - Alterações Celulares.

III - Alterações Biofísicoquímicas Complementares.

Alterações Hemodinâmicas.

O padrão hemodinâmico inicialmente aceito como único e observado em muitos pacientes e na maioria dos animais de experimentação utilizados (não-primatas) era do tipo vasoconstritivo intenso. Posteriormente, por volta da década de 70, estudos realizados em primatas e observações mais rigorosas em pacientes sépticos, mostraram que eles desenvolviam dinâmica totalmente oposta, ou seja, vasodilatação periférica.

Estes padrões controversos suscitaram muita discussão mas, atualmente, admite-se que o gênero humano pode desenvolver um ou outro tipo hemodinâmico de choque séptico. A tendência à evolução para vasoconstrição ou vasoplegia depende de uma série de condições que serão analisadas mais adiante.

Dinâmica Constrictiva.

Na modalidade constrictiva, o principal problema hemodinâmico suscitado pela endotoxina consiste em súbita e intensa liberação maciça de catecolaminas nas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares sob a ação neurotóxica daquele polissacarídeo. Essa vasoconstrição pode, inclusive, ser intensificada pela subsequente liberação de mediadores humorais constrictores recentemente identificados (tromboxane, leucotrienos e opióides endógenos). A vasoconstrição compromete principalmente a microcirculação (arteríola distal, metarteríola e esfíncter pré-capilar), levando os tecidos a uma hipóxia grave do tipo isquêmico (primeira fase). Posteriormente, por força do acúmulo de ácido láctico e de outros produtos de catabolismo celular hipóxico (que são potentes vasodiladores), e também pela liberação de mediadores humorais dilatadores (cininas, histamina, serotonina, proteases etc.), a microcirculação se dilata totalmente, sendo logo inundada por sangue, que lá permanece estagnado devido à vasoplegia presente. Essa estagnação sequestra o sangue na periferia, subtraindo-o da circulação geral, e não soluciona o problema da nutrição celular, já que, não havendo renovação de gases, a hipóxia persiste e passa a ser do tipo estagnante (segunda fase).

A resistência periférica ($RP\uparrow$), que é conferida pelo tono das arteríolas proximais, permanece aumentada nas duas fases porque está sob a ação persistente de catecolaminas e distante do "banho" dos mediadores locais.

O débito cardíaco ($DC\uparrow$) está aumentado na primeira fase porque a volemia está mantida e a ação inotrópica das catecolaminas sobre a fibra cardíaca reforça sua contratilidade. Na

segunda fase (de estase microcirculatória), o DC↓ cai, devido à brusca redução do volume sanguíneo circulante.

O paciente apresenta-se então, na primeira fase: hiperdinâmico, quente, taquicárdico, com pressão arterial e volemia mantida. Na segunda fase, ele se apresenta hipotenso, taquicárdico, taquipnêico e com extremidades frias.

Dinâmica Vasoplégica.

Neste tipo hemodinâmico de choque séptico, predomina a vasodilatação periférica, não obstante a liberação de catecolaminas. Essa vasoplegia se deve ao acionamento precoce e intenso do sistema das cininas em níveis que ultrapassam a vasoconstrição das catecolaminas. A vasodilatação se instala desde as fases iniciais e persiste durante quase todo o curso do choque. A célula sofre intensa e prolongada hipóxia do tipo estagnante.

Os pacientes apresentam resistência periférica baixa (RP↓) e débito cardíaco alto (DC↑), mostrando-se hiperdinâmicos, taquipnêicos, alcalóticos, taquicárdicos, com pele rosada e extremidades quentes. Somente nas fases finais o débito cardíaco cai e eles passam à vasoconstrição arteriolar, apresentando-se frios, hipotensos e com extremidades mal perfundidas.

A baixa resistência periférica deste tipo hemodinâmico de choque séptico é atribuída à vasodilatação mas é também muito importante o papel do fenômeno de "shuntagem" (abertura maciça de shunts arteriovenosos), que está comumente associado. Como se sabe, as comunicações arteriovenosas se abrem quando existem obstáculos na circulação periférica (constritivos ou mecânicos), acidose ou excessiva -estimulação por catecolaminas. Ao se abrirem maciçamente, o sangue que chega à periferia esco

facilmente através delas, sem resistência arteriolar alguma, passando direto às veias coletoras.

O principal responsável pela queda da resistência periférica é, porém, o intenso acionamento do sistema das cininas provocado pela própria endotoxina, por enzimas lisossomiais e pelo complemento ativado. As cininas mais ativas liberadas são a brandicinina e a calidina e, além da vasoplegia, elas provocam aumento da permeabilidade capilar, com suas graves repercussões.

Participam também da produção da vasodilatação neste tipo hemodinâmico de choque a histamina, a serotonina (ela é bidirecional), o complemento ativado e proteinases de leucócitos.

Este padrão hemodinâmico vasoplégico (RP↓ e DC↑) é o mais frequentemente observado no choque séptico do homem, mas o chamado choque frio (RP↑ e DC↓) ainda se desenvolve em muitos pacientes.

Alterações Celulares.

Todas as células do organismo sofrem na vigência do choque séptico. As mais precocemente comprometidas são as células sanguíneas e as do endotélio capilar.

No processo de dano celular todas as suas estruturas nobres são atingidas, mas os principais problemas se situam na sua membrana envoltória lipoprotéica, nas mitocôndrias, nos lisossomas e nos ribossomas.

A grande responsável pelo sofrimento da célula é, como vimos, a endotoxina, pela hipóxia que provoca ou por sua ação tóxica direta ou, ainda, através do estímulo à liberação de mediadores humorais danosos.

Lesões da Hipóxia.

A partir do momento em que a célula deixa de receber seu suprimento normal de oxigênio, por estase microcirculatória ou por isquemia, surgem os principais problemas da hipóxia, que podem assim ser resumidos:

1) Alteração do metabolismo aeróbico normal da célula para a forma anaeróbica. A falta de oxigênio para desidrogenar as moléculas de ácido láctico que se formam, transformando-as em ácido pirúvico, leva ao acúmulo do primeiro e à subsequente lactacidemia (acidose láctica).

2) Sem oxigênio, mitocôndrias não sintetizam as 36 moléculas de ATP que a célula necessita para viver, pois só passa a dispor de duas moléculas formadas na glicólise anaeróbica. As 36 células de ATP são imprescindíveis ao acionamento normal da bomba de sódio e à função de ribossomas e lisossomas.

3) O não acionamento da bomba de sódio faz com que este fique dentro da célula, levando a séria alteração do potencial de membrana, à desestabilização dos fosfolipídeos de sua dupla camada e ao ingresso de água para o interior da célula (edema celular).

4) A falta de energia para os ribossomas impede a produção de proteínas vitais, colocando o organismo em situação de extrema inferioridade metabólica e imunológica.

5) A nível de lisossoma, a hipóxia leva inicialmente a um aumento da permeabilidade de suas membranas e posteriormente à sua desagregação total, permitindo o escoamento do seu conteúdo - enzimas altamente líticas. A ação lítica das enzimas lisossomiais se faz sentir na própria célula (autólise celular) e na circulação geral, com uma série de repercussões que serão estudadas adiante.

Lesões Tóxicas.

Paralelamente aos problemas decorrentes da hipóxia, a célula sofre ainda as lesões tóxicas produzidas pela própria molécula da endotoxina ou por mediadores humorais liberados.

1) A endotoxina exerce sua ação tóxica através da fração lipídica de sua molécula lipopolissacarídica, diretamente sobre a membrana celular.

2) Os mediadores humorais têm toxicidade química pronunciada exercida principalmente por radicais livres de oxigênio e por proteases lisossomiais.

Os danos celulares (da hipóxia e tóxicos) vão desde a desestabilização simples da membrana e subsequente depressão funcional de mitocôndrias, lisossomas e ribossomas, à destruição completa da membrana e de organelas citoplasmáticas, dependendo da fase evolutiva em que se encontra o choque. Nas fases iniciais, as lesões se restringem à membrana e comprometem as células sanguíneas e do endotélio capilar, alterando a reologia do sangue e permeabilidade capilar. Posteriormente, o comprometimento das demais células e a extensão do processo às mitocôndrias, lisossomas e ribossomas agrava sobremaneira o problema, conduzindo a lesões irreversíveis que culminam com a morte da célula.

Configura-se, portanto, no choque séptico, um estado patológico extremamente grave, porque o alvo dos agentes danosos é a célula - a unidade morfofisiológica básica do organismo.

Alterações Biofísicoquímicas

Complementares.

Paralelamente às alterações hemodinâmicas e do plano celular e em decorrência delas, desenvolvem-se no choque séptico, múltiplas alterações biofísicoquímicas e hemodinâmicas outras, que

interferem substancialmente na evolução do quadro patológico. São justamente estas alterações que comumente agravam o choque ou levam à refratariedade terapêutica. Sua importância e participação ativa na fisiopatologia está sendo atualmente muito valorizada e seu papel não pode ser negligenciado por quem se propõe a tratar um choque séptico.

As principais alterações observadas são:

- a) Agregação, marginação e aderência de células sanguíneas.
- b) Aumento da viscosidade sanguínea - lentidão circulatória.
- c) Aumento da permeabilidade capilar.
- d) Edema intersticial.
- e) "Shuntagem" arteriovenosa.
- f) Hiperatividade enzimática.
- g) Hipercoagulabilidade sanguínea.
- h) Hiperlipemia - Embolia gordurosa.
- i) Acidose.
- j) Liberação excessiva de mediadores humorais.

Agregação, Marginalização e Aderência de Células Sanguíneas.

A agregação sempre foi ressaltada no choque séptico e era atribuída à perda da negatividade elétrica da superfície das hemácias, leucócitos e plaquetas, na presença de hipóxia. Atualmente, já se sabe que o fenômeno se deve principalmente à atuação de alguns mediadores humorais liberados na vigência da infecção, como complemento ativado, o leucotrieno LTB-4, o tromboxane TXA-2 e a prostaglandina PGF-2 .

O fluxo sanguíneo normal depende da habilidade das células sanguíneas em passar pela microcirculação e elas o fazem em fila indiana, no capilar. Se existir agregação, aglutinação ou empilhamento, a perfusão tecidual é prejudicada porque os

agregados ficam retidos nos vasos menos calibrosos. Quando a retenção se situa em órgãos mais nobres, como pulmão e rim, provoca bloqueios de graves consequências, como o alvéolo-capilar e o glomerular, com sérias repercussões funcionais para a economia geral.

Além da deficiência perfusional, sabe-se que a agregação cria problemas reológicos no sangue (aumento da viscosidade); estimula a coagulação intravascular; aumenta a liberação de proteases nos leucoagregados e de serotonina nas plaquetas agregadas.

Os agregados mais nocivos são os de plaquetas, pois eles têm predileção pelo pulmão, geralmente estão associados a glóbulos de gordura, aumentando de tamanho e liberam serotonina e tromboxane. Este último é vasoconstritor e também agregador, estabelecendo assim uma espécie de círculo vicioso.

Moderadamente, tem sido também ressaltado um distúrbio muito importante, que precede a agregação, que é o fenômeno da marginação de leucócitos, provocada pelo complemento ativado e pelo leucotrieno LTB-4.

Esta marginação ativa a agregação e facilita a aderência de leucócitos às células do endotélio vascular, que são lesadas logo que se inicia a liberação de radicais livres de oxigênio (citotóxicos) pelos leucócitos aderidos. O dano às células endoteliais é indiscriminado, sendo muito comprometido o sistema reticuloendotelial (SRE). Isto reduz muito a capacidade imunológica do enfermo e cria soluções de continuidade na parede capilar, aumentando demais a permeabilidade patológica.

O fenômeno da aderência acima citado é bastante danoso e está atualmente concentrando as atenções dos pesquisadores, tendo sido inclusive identificado o seu responsável que é um complexo glicoproteico designado por CD-18, que tem propriedades adesivas

pronunciadas. Ele é produzido pelos neutrófilos ativados e possui seus respectivos receptores no endotélio.

Aumento da Viscosidade Sanguínea - Lentidão Circulatória.

Uma viscosidade sanguínea apropriada é também requisito indispensável a um bom fluxo sanguíneo. No choque séptico, a viscosidade sanguínea fica muito aumentada e o problema se deve principalmente à agregação sanguínea, mas são também responsáveis a estase microcirculatória e o aumento da permeabilidade capilar. A estase vasoplégica força a permeabilidade capilar, permitindo a passagem de água intravascular para o interstício, que leva à hemoconcentração e subsequente aumento da viscosidade. O aumento da permeabilidade capilar é outra importante causa de hiperviscosidade e pode provocar por si mesmo o fenômeno, quando acionado por outros fatores, mesmo não havendo vasoplegia ou estase.

A consequência imediata do aumento da viscosidade sanguínea é um fluxo muito mais lento (lentidão circulatória), de vez que a redução do inotropismo cardíaco e as alterações da vasomotricidade já o tornam bastante lento. A repercussão deste distúrbio na dinâmica circulatória geral é, obviamente, das mais nocivas, porque um fluxo lento não oferece à célula a cota de oxigênio na velocidade útil.

Aumento da Permeabilidade Capilar.

A função precípua do capilar é a oferta de oxigênio e de nutrientes à célula e ele realiza essa tarefa através de uma permeabilidade seletiva da sua parede. Na vigência do choque séptico, essa propriedade é substancialmente alterada, sob a forma de um aumento anormal e indiscriminado de sua permeabilidade,

permitindo a passagem franca do conteúdo capilar para o interstício. Inicialmente, observa-se a passagem da água intravascular e, posteriormente, até proteínas e células vão ter ao interstício.

O aumento da permeabilidade do capilar pode ser provocado pelos seguintes fatores, presentes no choque séptico:

- a) Estase microcirculatória vasoplégica.
- b) Liberação de histamina pelos mastócitos.
- c) Liberação de serotonina pelas plaquetas.
- d) Ativação do sistema das cininas.
- e) Ativação do sistema do complemento.
- f) Liberação de leucotrienos LTC-4 e LTD-4.

g) Lesão direta de células endoteliais por radicais livres de oxigênio, proteases lisossomiais ou pela própria endotoxina. As lesões diretas das células do endotélio capilar provocam extensas soluções de continuidade e são elas as responsáveis pela passagem de proteínas e células para o interstício.

A importância do aumento da permeabilidade capilar reside na sua consequência imediata que é a passagem de água para o interstício, pois esta reduz muito a volemia (hipovolemia), aumenta a viscosidade sanguínea e provoca edema intersticial.

Edema Intersticial.

Este distúrbio resulta da passagem e retenção de líquido intravascular no espaço intersticial, devido a um aumento exagerado da permeabilidade capilar, geralmente presente nos choques sépticos. Sua nocividade se deve ao bloqueio mecânico à perfusão, que é o fator agravante de toda a problemática microvascular já presente. Esse bloqueio tem, habitualmente longa duração e pode persistir após a recuperação do paciente,

constituindo-se, nestes casos, como um dos principais fatores da refratariedade terapêutica.

A existência de edema intersticial renal, hepático ou pulmonar deve ser sempre cogitada quando os parâmetros hemodinâmicos se apresentarem estáveis e o paciente não se recuperar, mostrando disfunções limitadas àqueles setores. Estes casos só se recuperam através do uso de soluções coloidosmóticas ativas, que fazem a água extravasada para o interstício voltar à luz capilar.

"Shuntagem" Arteriovenosa.

A comunicação arteriovenosa é uma via fisiológica normal de escoamento do sangue que chega à microcirculação. Ela se abre quando o tecido a ser irrigado já está devidamente suprido. Este é um fenômeno fisiológico esporádico normal. Mas, se a abertura for maciça e duradoura, esta via acaba se tornando a preferencial, acarretando evidente prejuízo da nutrição tecidual, já que as paredes dos shunts arteriovenosos são impermeáveis e não permitem a passagem do oxigênio e nutrientes para as células.

Esta abertura maciça é denominada "shuntagem" e acontece quando a perfusão normal pelo capilar está bloqueada (por vasoconstrição intensa, agregados celulares, microtrombos) ou quando existe acidose ou -estimulação excessiva (catecolaminas).

Todos estes fatores estão presentes no choque séptico e provocam a "shutagem" com todas as suas consequências nocivas, que são:

- a) redução da resistência periférica.
- b) Aumento exagerado do retorno sanguíneo ao coração.
- c) Hipóxia celular e subsequente acido metabólica.

d) Redução do consumo de oxigênio pelo tecido (não tendo seu oxigênio entregue ou consumido na periferia o sangue retorna com os mesmos teores que portava ao ingressar). Este parâmetro voltou a ser muito valorizado na evolução de pacientes chocados.

A observação da dinâmica circulatória ativa e a redução do consumo de oxigênio sugerem a existência de "shutagem" e todos os seus malefícios.

Hiperatividade Enzimática.

Uma acentuada elevação de conteúdo enzimático é habitualmente observada no sangue de chocados. Esta alteração bioquímica é mais frequente nos choques com necrose tecidual ou hipóxia celular mais pronunciada e se deve ao escapamento de enzimas lisossomiais de seu invólucro lipoprotéico. Uma hipóxia moderada já inicia a liberação, pois torna permeável a membrana dos lisossomas e, quando ocorre destruição celular, uma quantidade maior de enzimas vai ter ao sangue.

As principais enzimas encontradas são: proteases (catepsina G, hidrolase ácida, elastase, ribonuclease, gelatinase etc.), fosfatases, sulfatases, betaglicuronidasas, descarboxilases, calicreínas etc. Além destas enzimas liberadas por conta da hipóxia deve ser aqui ressaltada a ativação das enzimas acionadoras da cascata de eicosanóides como a fosfolipase A₂, cicloxigenase e a lipoxigenase.

O excesso enzimático no sangue circulante é muito frequente no choque séptico e acarreta os seguintes problemas:

a) Lise das lipoproteínas da membrana celular e de componentes do citoplasma.

b) Ativação do sistema das cininas (vasoplegia e aumento da permeabilidade capilar).

c) Liberação de histamina e serotonina por intervenção de descarboxilases.

d) Ação direta na vasomotricidade microcirculatória (proteases e calicreína).

e) Lesão das células do sistema reticuloendotelial e subsequente baixa da imunidade.

f) Hipercoagulabilidade sanguínea e microtrombos intravasculares, por ativação enzimática da pré-fase da coagulação.

g) Incoagulabilidade sanguínea e sangramento, quando as enzimas ativam o plasminogênio liberando plasmina.

h) Ativação da cascata de eicosonóides.

Hipercoagulabilidade Sanguínea.

Distúrbios da coagulação sanguínea são frequentemente observados nos choques graves, como o é o choque séptico. Inicialmente, e na maior parte das vezes, verifica-se um aumento da coagulabilidade (hipercoagulabilidade) e, nas fases mais tardias pode ser observado a hipo ou a incoagulabilidade sanguínea.

A hipercoagulabilidade é distúrbio fisiopatológico dos mais graves porque, quando se acentua, leva à coagulação intravascular com formação de microtrombos e suas consequências são:

a) Obliteração mecânica da perfusão microcirculatória. No pulmão, ela provoca bloqueio alvéolo-capilar precoce, pois este é o filtro natural do organismo. Nos rins e no fígado os danos são de igual gravidade funcional.

b) Hemorragia por consumo excessivo dos fatores de coagulação para a formação de coágulos intravasculares.

A hipercoagulabilidade no choque séptico é provocada pelos seguintes fatores:

- a) Ação direta da endotoxina.
- b) Atuação de mediadores humorais como o complemento ativado, o tromboxane TXA₂, a prostaglandina PGF₂ e o leucotrieno LTB₄.
- c) Agregação de células sanguíneas.
- d) Lentidão circulatória e estase.
- e) Hiperatividade enzimática com ativação precoce da pré-fase de coagulação.
- f) Acidose metabólica.
- g) Excesso de catecolaminas.
- h) Elevação do teor de ácidos graxos livres no sangue.

Estes fatores podem atuar em conjunto ou separadamente na formação de microtrombos. Todavia, de acordo com os novos conhecimentos fisiopatológicos, os principais responsáveis por hipercoagulabilidade sanguínea no choque séptico são: complemento ativado, tromboxane (TXA₂) e os leucotrienos (LTC₄ e LTD₄) já apontados.

Hiperlipemia - Embolia Gordurosa.

Uma intensa mobilização lipídica (lipólise) em seus depósitos naturais se processa no choque séptico e é induzida principalmente pelo excesso de catecolaminas. Participam também desta mobilização: a acidose metabólica, as cininas, a histamina, a interleucina-1 e a caquetina.

A lipólise provoca imediata elevação do conteúdo de ácidos graxos livres e glicerol no sangue e, após 24 horas, até triglicerídeos estão presentes. Quando este grande número de moléculas lipídicas se junta, formam microglóbulos de gordura, que são facilmente retidos no crivo pulmonar, constituindo, assim uma

embolia gordurosa. Em condições normais, o pulmão é capaz de decompor os lipídios retidos em seus capilares, mas uma presença maciça de glóbulos gordurosos não pode ser decomposta pelos pneumócitos I, lá permanecendo.

A presença de moléculas de ácidos graxos livres e triglicerídeos nas arteríolas e capilares pulmonares é altamente danosa, porque cria os seguintes problemas:

- a) Bloqueio alvéolo-capilar - síndrome pulmonar do chocado.
- b) Ação tóxica dos ácidos graxos sobre as células endoteliais e os pneumócitos I e II.
- c) Lesão mecânica direta dos elementos da membrana alvéolo-capilar, produzindo soluções de continuidade que levam ao aumento de permeabilidade, extravasamento de plasma para interstício e luz alveolar (edema intersticial e alveolar).
- d) Deficiência perfusional das células do endotélio pulmonar por vasoconstrição provocada pela liberação de tromboxane e de serotonina a nível de plaquetas que frequentemente se agregam aos glóbulos de gordura.
- e) Ação direta de ácidos graxos sobre a película tensoativa (microatelectasias).

Acidose Metabólica.

A existência de acidose metabólica no choque séptico já é conhecida, mas foi aqui incluída para que sejam lembrados seus principais efeitos danosos, que são:

- a) Depressão da contratilidade e condutividade cardíaca.
- b) Inibição da vasomotricidade microcirculatória (vasoplegia).
- c) Abertura de shunts arteriovenosos.
- d) Acentuação da liberação de enzimas proteolíticas.

- e) Aumento da coagulabilidade sanguínea.
- f) Mobilização lípidica.
- g) Vasodilatação cerebral e edema.
- h) Vasoconstrição pulmonar.
- i) Depressão funcional do rim.
- j) Decomposição de mucopolissacarídeos teciduais.

Liberação Excessiva de Mediadores Humorais.

O termo mediador humoral designa substâncias produzidas ou liberadas pelo organismo com funções fisiológicas ou patológicas definidas. Na vigência de uma infecção grave, muitos mediadores humorais são liberados na reação inflamatória ou na resposta neuroendócrina à agressão e compreendem: hormônios, aminas, polipeptídeos, enzimas, produtos da proteólise e metabólicos teciduais. Os principais mediadores bastante conhecido e divulgado são: cetalomina, vasopressina, glicocorticóides, mineralocorticóides, angiotensina II, hormônio do crescimento, glucagon, histamina, serotonina, bradicina, calidina, leucotaxina, VEM, MDF, SRS, calicreína, tripsina, proteases em geral, enzimas lisossomiais, polissacarídeos, ácido láctico etc.

Neste trabalho veremos somente os mediadores humorais cuja participação no choque vem sendo modernamente ressaltada. Incluem-se neste grupo os novos mediadores e os antigos que voltaram a ser cogitados face à sua importância, pois são os responsáveis pela maioria dos distúrbios que compõem a fisiopatologia do choque.

Resumidamente são os seguintes:

- . Complemento ativado.
- . Opióides endógenos.
- . Prostaglandinas.
- . Leucotrienos.

- . Fosfolipase A 2.
- . Interleucinas 1, 2 e 6.
- . Caquetina (TNF).
- . Radicais.
- . Radicais livres de oxigênio.

Existe, na realidade, uma complexa rede interligada de mediadores que é responsável pela iniciação e propagação, célula a célula, da reação sistêmica, ou de órgãos isolados, à inflamação ou a qualquer injúria grave.

Recentes estudos apontam claramente a endotoxina como a grande responsável pela iniciação do processo, esteja ou não presente uma infecção. Mesmo nos choques não infecciosos, as endotoxinas de bactérias intestinais exercem importante papel, porque na hipóxia intestinal a barreira mucosa se torna incompetente, permitindo a translocação bacteriana e de endotoxinas para a circulação portal. Estando o fígado também com sua funcionalidade prejudicada pela hipóxia, as bactérias e toxinas não são devidamente detoxificadas, exercendo livremente seu papel deletério, ativando macrófagos e neutrófilos e liberando mediadores humorais.

Convém recordar que a exotoxina de Gram-positivos e as toxinas de fungos e vírus também são capazes de acionar a resposta inflamatória e liberar mediadores.

Complemento Ativado.

O complemento integra o plasma normal, tem natureza protéica e seus nove componentes constituem um sistema ativável. Normalmente eles mediam a inflamação, elaboram antígenos e participam da defesa orgânica. Quando ativado ele atua nas membranas celulares que alteram suas funções ao revestirem-se de

complemento. Nestas condições eles interagem com macrófagos, linfócitos B, mastócitos, plaquetas, leucócitos em geral, anticorpos, fatores de coagulação, cininas, enzimas etc.

No choque séptico, o sistema do complemento é precocemente ativado pela fração lipopolissacarídea da toxina bacteriana. Essa ativação rápida precipita a reação antígeno-anticorpo (IgG e IgM) e dela participam os leucócitos e as células do endotélio capilar. O fenômeno provoca uma série de importantes alterações ou distúrbios indesejáveis já apontados, tais como:

- a) Marginação de neutrófilos e aderência às células do endotélio capilar, seguida da destruição desta última.
- b) Agregação de células sanguíneas.
- c) Ativação da coagulação intravascular e formação de microtrombos.
- d) Ativação do sistema das cininas e vasoplegia.
- e) Aumento da permeabilidade capilar e suas consequências.

A ativação precoce do complemento pela endotoxina, já é conhecida há muito tempo, mas a recente valorização do papel patológico da marginação e aderência de neutrófilos, da agregação celular e do aumento da permeabilidade capilar redimensionou sua importância.

COMPLEMENTO ATIVADO

Marginação e aderência de neutrófilos

Agregação de células sanguíneas

Ativação da coagulação intravascular (microtrombos)

Ativação do sistema das cininas (vasoplegia)

Aumento da permeabilidade capilar

Opióides Endógenos (Neuropeptídeos Opiáceos).

São proteínas endógenas de ação semelhante ao ópio e morfina. Eles são produzidos e armazenados no organismo em diferentes sítios e são liberados em quantidades fisiológicas para uma utilização normal.

No trauma, no estresse e no choque séptico, eles são liberados em altas doses e passam a ter efeitos danosos, principalmente sobre a dinâmica circulatória, a saber:

a) Depressão miocárdica.

b) Vasoconstrição e aumento de resistência periférica, principalmente em nível pulmonar.

c) Inibição da bomba de sódio celular.

Estes efeitos danosos dependem da presença de receptores destas substâncias nos diferentes órgãos e sabe-se que os mais comprometidos são: sistema nervoso, coração, pulmão, fígado, rins e intestinos.

Os principais neuropeptídeos opiáceos e os locais de síntese e armazenamento respectivo são:

- . Beta-endorfina -> adeno-hipófise, juntamente com a ACTH.
- . Dinorfina -> adeno-hipófise.
- . Encefalinas (leucoencefalina e metaencefalina) -> hipotálamo e medula supra-renal.

Opióides Endógenos

Depressão miocárdica

Vasoconstrição

Aumento da resistência periférica (pp. pulmonar)

Inibição da bomba de sódio

Prostaglandinas.

Ao curso de uma infecção grave, a fosfolipase A2 é ativada e passa a atuar sobre os fosfolipídeos das membranas celulares desestabilizadas pela hipóxia, resultando, daí, a formação de uma quantidade maior de ácido araquidônico, que é o ácido graxo precursor de prostaglandinas (por ação da cicloxigenase) e de leucotrienos (por ação da lipoxigenase).

A produção aumentada destes dois grupos de eicosanóides os coloca como mediadores humorais de magna importância na fisiopatologia de choque séptico, face aos efeitos danosos resultantes.

No que concerne às prostaglandinas, as que estão mais envolvidas como mediadores nos processos sépticos e respectivas ações são:

- . PG12 (prostaciclina): vasodilatação e desagregação de células sanguíneas.
- . TXA2 (tromboxane): vasoconstrição, agregação de plaquetas e vazamento de lisossomas.
- . PGF-2 : vasoconstrição, agregação.
- . PGE2 : vasoconstrição, desagregação de plaquetas e aumento de permeabilidade capilar.

Os efeitos da prostaciclina podem ser considerados benéficos, embora possam, em teores muito elevados, contribuir para vasoplegia microcirculatória e sangramentos. Já em relação ao tromboxane, só se conhecem ações danosas, de vez que a vasoconstrição por ele provocada é das maiores conhecidas e leva a graves isquemias orgânicas. Seu poder de agregação é intenso e de sérias repercussões humorais, perfusionais e na coagulabilidade sanguínea (microtromboses). Devido a estas ações opostas,

verifica-se que os efeitos das prostaglandinas no choque dependem do cotejo entre o TXA2 e a PG12.

Quando o TXA2 sobrepuja os teores de PG12, os problemas de isquemia, agregação plaquetária e aderência às células do endotélio capilar predominam. Como se sabe, o TXA2 origina-se principalmente das plaquetas e o PG12, da célula do endotélio vascular. Essa última é frequentemente danificada no choque séptico e a síntese da prostaciclina é inibida, enquanto a formação de tromboxane aumenta nas plaquetas agregadas estabelecendo o danoso desequilíbrio.

Outro problema grave relativo à produção aumentada de TXA2 é que, na sua formação, é liberada grande quantidade de radicais livres de oxigênio que, por sua vez, trazem seus próprios efeitos danosos. Esta interação entre as cascatas de eicosonóides e da liberação de radicais livres de oxigênio já está comprovada pois quando se utiliza o ibuprofeno para bloquear a cicloxigenase reduz-se muito a liberação de radicais livres de oxigênio e, por outro lado, os "varredores" de radicais livres de oxigênio inibem a produção de leucotrienos e tromboxane.

PROSTAGLANDINAS

PG12: vasodilatação, desagregação

TXA2: vasoconstrição, agregação

PGE2: vasoconstrição, desagregação

PGF2: vasoconstrição, agregação

Leucotrienos.

Os leucotrienos são os mais novos membros da família dos eicosanóides e são produzidos em diferentes células da economia (células do parênquima pulmonar, macrófagos, mastócitos, leucócitos, células conjuntivas de músculos lisos e vasos).

Eles resultam da ação da lipoxigenase sobre o ácido araquidônico. Forma-se inicialmente o LTA₄ (precursor), que dá origem ao LTB₄ e LTC₄, sendo que deste último origina-se o LTD₄. Estudos recentes revelam que os leucotrienos LTC₄ e LTD₄ correspondem aos antigos SRS (Slow Reacting Substances) cuja importância era frequentemente apontada, mas não tinham, na ocasião, uma identificação bioquímica.

Os leucotrienos que participam ativamente da fisiopatologia dos choques sépticos e respectivas ações são:

. LTB₄: quimiotático da marginação de leucócitos, aumento da permeabilidade capilar, liberação de enzimas lisossomiais.

. LTC₄: vasoconstrição, broncoconstrição, aumento de permeabilidade capilar.

. LTD₄: vasoconstrição, broncoconstrição, aumento de permeabilidade capilar pulmonar.

Destas importantes ações nocivas se destacam a vasoconstrição e a broncoconstrição, que são decorrentes da potente ação estimuladora da constrição de músculos lisos em geral. Os efeitos pulmonares e cardíacos destas ações são muito semelhantes aos dos antigos SRS.

Através destas ações, os leucotrienos agravam sobretudo a evolução do choque, pois levam à aderência, à isquemia de órgãos vitais (são potentes constritores) e a problemas de ventilação pulmonar (broncoconstritores).

LEUCOTRIENOS

LTB4: Quimiotático, aumento da permeabilidade capilar

LTC4: vasoconstrição, broncoconstrição, aumento de permeabilidade capilar

LTD4: vasoconstrição, broncoconstrição, aumento da permeabilidade capilar

Fosfolipase A2.

É a enzima que atua sobre os fosfolipídeos da membrana celular desestabilizada pela endotoxina ou pela hipóxia, liberando o ácido araquidônico para a formação de prostaglandinas e leucotrienos, cujo papel foi mostrado. Todavia, sua inclusão como mediador humoral no choque se deve à vasomotricidade local e sistêmica própria desta enzima.

Segundo estudos de Vada, ela é frequentemente ativada no choque séptico e provoca:

- a) Colapso circulatório - hipotensão.
- b) Aumento de pressão pulmonar.

FOSFOLIPASE A2

Colapso circulatório

Hipotensão

Aumento da pressão pulmonar

Interleucinas.

As interleucinas 1, 2 e 6 juntamente com a caquetina (TNF - tumor necrosis factor) são proteínas que fazem parte do grupo das monoquinas imunorregulares secretadas por macrófagos ativados (mononucleados sanguíneos e macrófagos fixos) em resposta à estimulação fagocitária. Elas são rapidamente liberadas em resposta ao estímulo fagocitário provocado pela endotoxina e, ao que parece, fazem parte de uma verdadeira "cascata" de citocinas induzida pela infecção ou qualquer injúria grave. O mais ativo membro desta "cascata" é o fator de necrose tumoral (TNF - caquetina). Estudos recentes detectaram uma proteína produzida pelos macrófagos que é a responsável pelo desencadeamento da cascata de monoquinas e que foi designada de proteína inflamatória-1.

No grupo das interleucinas, que são em número de 14, a mais importante é a interleucina-1, embora estudos recentes estejam relacionando os níveis mais altos de mortalidade à presença de teores maiores da interleucina-6.

A interleucina-1 (IL-1) promove, em condições normais, a ativação e maturação linfocitária, mas se comporta como mediador humoral danoso no choque séptico quando é liberada em níveis elevados, provocando hipermetabolismo intenso e alterações sanguíneas, a saber:

- a) Potencializa a proteólise muscular (aumenta a degradação proteica e inibe a captação de aminoácidos).
- b) Produz febre por estimulação hipotalâmica.
- c) Estimula a produção de fibroblastos e colágeno.
- d) Reduz níveis de zinco.

e) Estimula a proliferação de neutrófilos, timócitos e linfócitos em geral.

Dentre estas ações danosas, se destacam a intensificação da proteólise (que provoca aumento do consumo da massa muscular) e o estímulo à produção de colágeno e fibroplasia. Esta última ação, que aparentemente teria efeitos benéficos, é, pelo contrário, altamente danosa pois estimula fibroplasia a distância, como no pulmão, por exemplo, que sofre intensa fibrose, mesmo sem ser a sede primária da infecção.

Verifica-se, assim, que o mediador responsável pela mobilização imunitária acaba se tornando danoso quando sua produção aumenta ou se intensifica, pois leva a um estado hipermetabólico consumista indesejável.

Cumpre, entretanto, assinalar que existem interleucinas que, pelo contrário, moderam as respostas adversas da inflamação e servem até como elementos terapêuticos, como a interleucina-4 (produto das células T ativadas) e a interleucina-8 (inibidora da acumulação de neutrófilos).

INTERLEUCINA 1 E 2

Proteólise muscular - hipermetabolismo

Febre

Produção de fibroblastos e colágeno

Proliferação de neutrófilos, timócitos e linfócitos

Caquetina (TNF).

A caquetina é uma monoquina também liberada por macrófagos ativados, cujo papel no choque e na falência de órgãos vem sendo

ultimamente muito destacado. Ela era inicialmente conhecida como tumor necrosis factor (TNF) mas, após ser purificada, mostrou ser uma pequena proteína e foi designada de caquetina.

Quando se injeta o TNF em animais de experimentação, ele provoca o quadro clínico de um choque séptico, sendo por isso considerado um importante mediador humoral destes choques, mas não o único responsável, como se chegou a pensar. O TNF é um dos elos da cadeia de eventos que compõem a fisiopatologia e está sendo alvo de muitas pesquisas no choque e na falência de múltiplos órgãos. Acredita-se atualmente que a endotoxina produz seus efeitos danosos através da liberação de caquetina, pois quando se bloqueia sua produção, os efeitos sistêmicos da endotoxina são também bloqueados. O lipopolissacarídeo da endotoxina é o principal estímulo à liberação da caquetina.

O TNF é considerado como a citocina predominante na iniciação dos fenômenos hemodinâmicos e hipermetabólicos da bacteremia e endotoxemia. Ele é o responsável pelos seguintes efeitos danosos:

- a) Proteólise intensa.
- b) Colapso circulatório, principalmente por depressão ~~X~~miocárdica.
- c) Acidose metabólica.
- d) Retenção de fluidos no interstício.
- e) Facilitação da passagem de leucócitos através de células endoteliais dos capilares.
- f) Estimulação da produção de prostaglandinas.
- g) Indução a dano pulmonar idêntico ao da síndrome de angústia respiratória.
- h) Promove translocação bacteriana intestinal.

CAQUETINA (TNF)

Proteólise

Colapso circulatório

Acidose metabólica

Retenção de fluídos

Radicais livres de oxigênio (Oxirradicais).

Radical livre é toda molécula que possui um elétron impar em sua órbita mais externa, fora de seu nível orbital, gravitando em sentido antiparalelo (oposto aos outros elétrons). Esta condição favorece a recepção de elétrons de outras moléculas, o que torna os radicais livres extremamente reativos com a maioria das moléculas, inclusive as orgânicas, alterando totalmente suas estruturas. Este fenômeno pode acontecer até com o oxigênio molecular (O_2), que é estável, mas que, com a entrada de energia, os elétrons são emparelhados tomam direções opostas (antiparalelas) formando uma molécula reativa e danosa denominada radical livre de oxigênio (RLO).

Os radicais superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e hidroxila ($\cdot OH$) são produtos da redução do oxigênio molecular e têm grande poder tóxico sobre as células vivas (citotóxicos). Eles são gerados principalmente por neutrófilos e macrófagos, e se formam normalmente no organismo, de modo contínuo, em pequenas quantidades, e são rapidamente removidos por enzimas oxidantes naturais como a glutathiona peroxidase, a catalase e a superóxido dismutase.

Os neutrófilos exercem sua ação fagocítica e destrutiva normal de bactérias através da liberação de radicais livres de oxigênio (RLO) e este é um fenômeno perfeitamente controlável pelas enzimas antioxidantes. Entretanto, a biogeração de RLO pode ser ativada de forma explosiva, passando estes a exercer ação citotóxica desregrada e incontrolável. Este fenômeno pode ser observado nas seguintes condições patológicas:

- a) Fenômeno isquemia-reperfusão (deficiência de perfusão com hipóxia, seguida de reperfusão).
- b) Reação inflamatória aguda a infecções.
- c) Uso de drogas (adriamicina, quinonas, paraquat, bleomicina etc.).

No choque séptico, a produção de oxirradicais é muito ativada pela reação inflamatória e, quando a fagocitose é superestimada, essa liberação é explosiva, fugindo do controle de peroxidases ou dismutases. Embora a vida média dos oxirradicais seja muito curta - milésimos de segundo ^{ms}, uma produção muito ativada exerce sua citotoxicidade geral no foco infeccioso e a distância, em células normais.

Dentre os oxirradicais, o mais tóxico é hidroxila (.OH), pois ela não tem, na verdade, uma via natural de degradação. Ocorre entretanto que ela só se forma em pH abaixo de ^(ácido) 7 e, acima disto, ^{básico} só se formam o superóxido (O_2^-) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2).

A ação citotóxica dos radicais livres de oxigênio se faz pelas seguintes vias:

- a) Lesão direta da membrana celular por lipoperoxidação de seus ácidos graxos poliinsaturados.
- b) Alteração do gradiente iônico transmembrana, que leva à extrusão do potássio e ao acúmulo de sódio e cálcio.

c) Perda da capacidade da célula de reter compostos fosfatados.

d) Perda do controle do influxo de cálcio pelos canais próprios com o subsequente aumento do cálcio citosólico e ativação da calpaína, gelsolina e fosfolipase A2.

e) Citoesqueletólise, devido à ativação da gelsolina que, atuando sob os microfilamentos intracelulares, altera totalmente a morfologia celular, tornando-a arredondada, fazendo-a perder o contato de suas superfícies e abrindo os "poros" intercelulares.

f) Produção adicional de oxirradicais por ação da calpaína ativada (conversão da xantina desidrogenase em xantina (oxidase) e por ação de fosfolipase ativada (cascata de eicosanóides).

g) Oxidação de enzimas celulares em geral.

h) Efeito mutagênico primário sobre o DNA (por inativação enzimática e rotura do DNA).

A par destas ações citotóxicas, os RLO provocam:

i) Vasoconstrição periférica.

j) Aumento da liberação de tromboxane. Esta ação é recíproca, pois a geração de tromboxane leva a um aumento de produção de radicais livres de oxigênio.

l) Inibição dos inibidores de proteases líticas ao curso da hipóxia. Os inibidores de proteases impedem que a elastase ou outras enzimas líticas lesem a célula, mas se os oxirradicais estiverem presentes, eles inibem esses inibidores, permitindo que as proteases danifiquem a célula. O principal exemplo é o da alfa 1 proteinase, que impede que a elastase atue mas, ao ser inibida pelos RLO, não mais inibe a elastase.

m) Estimulam a liberação de TNF.

A primeira vista, o cirurgião resiste ao conceito de toxicidade do oxigênio por estar habituado à noção de dependência vital do

organismo a este gás, mas, como se pode depreender do aqui exposto, os RLO contituem os mais importantes e nocivos mediadores humorais do choque séptico, pelo fato de exercerem sua ação exatamente sobre a célula, que é a unidade biológica da vida.

RADICAIS LIVRES DE OXIGÊNIO

Citotoxicidade

Citoesqueletólise

Efeito mutagênico

Vasoconstrição Periférica

Inibição de inibidores de Proteases Tóxicas

Estes são, em síntese, os novos mediadores humorais, cuja atuação está merecendo especial destaque na literatura ao choque séptico, porque sua presença aumentada explica uma série de fenômenos observados que não tinham, até então, uma base fisiopatológica sólida. A intensidade da vasoplegia ou vasoconstrição microcirculatória, a agregação de células sanguíneas, o dano às células do endotélio vascular, o aumento da permeabilidade capilar e as lesões orgânicas a distância da sede da doença básica, todavia, já são plenamente justificadas pela atuação destes mediadores. Não se pode, todavia, descartar o papel preponderante dos antigos mediadores como as catecolaminas, a histamina, as cininas, as enzimas lisossomiais etc., pois ele ainda é bastante valorizado e considerado.

Repercussões do Choque Séptico nos Diferentes Órgãos ou Tecidos.

Os distúrbios circulatórios, as alterações celulares e os fenômenos biofísicoquímicos assinalados neste estudo

fisiopatológico não ocorrem uniformemente em todos os órgãos ou tecidos da economia.

As células sanguíneas e os endotélios capilares, juntamente com os órgãos esplâncnicos (fígado e delgado principalmente) são os mais precocemente comprometidos. Logo depois são os pulmões e os rins que entram em sofrimento. O cérebro e o coração são inicialmente preservados por mecanismos especiais oferecidos pela natureza, mas, com a evolução do processo acabam sendo também envolvidos. Em relação à intensidade do comprometimento a ordem é praticamente a mesma, porém com o rim posicionando-se antes do pulmão, pela riqueza de receptores alfa e vasoconstrição mais pronunciada.

Os demais órgãos, como o pâncreas, baço, pele, sistema músculo-esquelético, etc. estão também sujeitos a envolvimento precoce e intenso, mas de uma maneira geral, estes não acarretam problemas ou consequências mais relevantes. O setor cutâneo e o músculo-esquelético, por exemplo, sofrem intensa isquemia, mas seu comprometimento não cria problemas gerais graves.

No que concerne a consequências e repercussões para a economia, o comprometimento do pulmão é o mais importante, pois, por menos envolvido que ele esteja, sempre resultará uma hipoxemia que, somada à deficiência perfusional já presente, multiplicará o dano a todos os demais setores do organismo.

A participação do sistema endócrino é peculiar porque ele é o primeiro a ser acionado na resposta neuroendócrina e não obstante certo grau de comprometimento ulterior, sua função é mantida pois ele continua a responder a estímulos.

Como se pode verificar, todos os órgãos e tecidos participam da fenomenologia fisiopatológica do choque séptico, mas, dentre

eles, merecem análise especial os mais relevantes, que estudaremos sumariamente a seguir.

Sangue e Endotélio Capilar.

No passado, a análise do sangue de chocados, servia simplesmente para avaliação dos distúrbios que comprometiam a economia geral, pois acreditava-se que sua participação era pequena e que nele simplesmente se refletiam as alterações presentes nos outros órgãos. Hoje, porém, já se sabe que além de uma participação ativa na liberação de mediadores humorais, o sangue é um dos primeiros a sofrer sérias alterações em suas próprias células e em suas propriedades biofísicoquímicas. Este fato é mais verdadeiro ainda quando o choque é do tipo séptico.

No momento em que uma toxina qualquer atinge a circulação, ela provoca a ativação de macrófagos fixos e circulantes (linfócitos e monócitos) e de polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) iniciando a reação inflamatória com a liberação intensificada de mediadores humorais. Estes, por sua vez, alimentam a resposta inflamatória, constituindo danoso círculo vicioso, onde sofrem as próprias células sanguíneas e as células endoteliais.

As principais consequências desta problemática são: agregação de hemácias, leucócitos e plaquetas; marginação e aderência de neutrófilos ao endotélio; lesões de células endoteliais pelos neutrófilos ativados e aderidos; aumento de permeabilidade capilar etc.

Todas as células endoteliais são passíveis de lesão por estes mecanismos e pela ação direta da própria endotoxina. Todavia, são as células do endotélio dos capilares, tipo descontínuo, situados no fígado, baço, gânglios linfáticos e medula óssea, e que

constituem o maior contingente do sistema reticuloendotelial (SRE), as mais danificadas. As células do SRE participam da limpeza fagocitária de bactérias junto com os macrófagos e polimorfonucleares do sangue, mas são facilmente lesadas pela endotoxina ou por neutrófilos aderidos, quando da isquemia esplâncnica. Este fato contribui muito para redução da imunidade e das defesas orgânicas em geral, e abre brechas no capilar permitindo o extravasamento de líquido vascular para interstício.

Fígado e Intestino Delgado.

O setor hepatointestinal continua sendo rotulado como o tecido crítico da patogenia do choque, face à pronunciada depressão funcional que sofre, devida a precoce e intensa vasoconstrição esplâncnica observada.

O fígado é o órgão central do metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios, e sua depressão leva à perda da habilidade de síntese das proteínas plasmáticas, do fibrinogênio, da protrombina e da heparina; perda do poder de desaminar aminoácidos; deficiência da síntese de uréia; depleção das reservas de glicogênio sem rearmazenamento; falência da excreção da bile; distúrbios dos sistemas enzimáticos etc.

Outra relevante função hepática que se deteriora rapidamente no choque séptico é a de detoxificação. Em condições normais as substâncias tóxicas absorvidas pelo intestino são imediatamente detoxificadas pelo fígado, porque nele está a primeira linha de defesa reticuloendotelial (célula de Kupffer). Na vigência da esquemia esplâncnica, o fígado perde sua habilidade de detoxificar as endotoxinas que atravessam a barreira mucosa intestinal permitindo que elas cheguem à circulação sistêmica produzindo alterações em tudo semelhantes às de uma infecção. Essa talvez

seja a explicação para os casos de sepse que apresentam clínica nítida e sugestiva de processo infeccioso peritoneal, nos quais a laparotomia nada evidencia. Este fenômeno chegou a ser denominado de "sepse não bacteriêmica".

A disfunção do hepatócito é tão pronunciada que em determinados casos de choque séptico pode até ser observada uma icterícia cuja origem é inexplicada.

O tubo gastrointestinal é também profundamente comprometido no choque séptico, sobretudo em sua permeabilidade normal. A mucosa gástrica não bloqueia devidamente a retrodifusão de íons de hidrogênio; a secreção cloridopéptica é estimulada e a necrose isquêmica de suas células aumenta, levando ao aparecimento de gastrite erosiva e sangramentos.

O principal problema do tubo digestivo se situa porém na mucosa do intestino delgado, onde são comprometidas suas nobres funções de absorção seletiva, de barreira ao ingresso de produtos tóxicos e de produção de IgA. Em condições normais o ingresso de endotoxinas ou de bactérias na circulação é dificultado pela barreira mucosa intestinal. No choque, a má perfusão intestinal danifica o enterócito e este perde a função de barreira, permitindo a ocorrência de um fenômeno de há muito conhecido e que agora foi supervalorizado que é o de translocação bacteriana (ou de toxinas). Este fenômeno, tem consequências danosas, porque hepatócito também danificado não as destrói ou detoxifica. A presença de bactérias oriundas do intestino delgado de chocados na circulação porta e sistêmica, na cavidade peritoneal e em gânglios linfáticos mesentéricos, confirma o fenômeno da transformação intestinal.

No choque séptico as toxinas bacterianas translocadas se somam às da infecção inicial agravando a problemática

fisiopatológica e nos choques de outras origens elas estimulam a reação fagocitária, associando um componente inflamatório indesejável.

Pulmões.

O dano pulmonar se inicia nos seus microvasos, por constrição persistente e excessiva ou por obstáculo mecânico (agregados, microcoágulos, glóbulos de gordura), com nítido prejuízo da perfusão microcirculatória. Em consequência da má perfusão a célula endotelial pulmonar entra em sofrimento e passa a permitir a passagem de líquido vascular para o interstício. Mal perfundida, a célula do endotélio capilar fica também mais susceptível à ação da endotoxina e de neutrófilos aderidos sendo facilmente destruída, abrindo soluções de continuidade dos endotélios, por onde passam proteínas plasmáticas e até células sanguíneas.

As células endoteliais dos capilares pulmonares podem ainda ser lesadas por seus próprios macrófagos intravasculares, ligados ao próprio endotélio e que servem à clarificação de partículas estranhas e bactérias. Quando estes macrófagos pulmonares intravasculares (PMI) ^{MOP} são ativados por eicosanóides e citocinas liberados a distância eles próprios danificam o endotélio.

Esta sequência indesejável de eventos é a responsável pela síndrome pulmonar do choque (ou pulmão de choque), ou como é melhor designada, síndrome de angústia respiratória (SAR). Ela compreende as seguintes alterações: vasoconstrição e congestão pulmonar, shunt artério-venoso, edema intersticial, broncoconstrição, edema alveolar, microatelectasias, membrana hialina e hemorragia alveolar.

Para a constituição desta síndrome no choque séptico participam ativamente muitos mediadores humorais já apontados,

como o complemento ativado, o tromboxane, o PGF₂, os leucotrienos (LTB-4, LTC₄ e LTD₄), as monoquinas e os radicais livres de oxigênio, todos atuando direta ou indiretamente na constituição da lesão básica da célula endotelial pulmonar, através de vasoconstrição local, agregações, microcoágulos, marginação e aderência de neutrófilos e lesão tóxica diretas.

A SAR evolui por etapas. Nas fases iniciais ocorre somente vasoconstrição, congestão e certo grau de edema intersticial que é o fenômeno mais importante do quadro. Posteriormente se verifica acentuação do edema do interstício, shuntagem, broncoconstrição e algum edema alveolar. Nas fases subseqüentes já se verifica evidente edema alveolar, microatelectasias, membrana hialina e até a hemorragia alveolar no quadro final. Todos estes eventos ou fases evolutivas do SAR são comprovados histologicamente em estudos realizados em pulmões necropsiados e em biópsias pulmonares praticadas no curso da evolução da síndrome.

O estudo macroscópico dos pulmões acometidos pela síndrome mostra: congestão, aumento de volume, alvéolos com pouco ar, parênquima tenso, consolidação, edemaciado e muito mais pesado que o normal. Ao corte histológico observa-se edema pulmonar intenso com líquido rico em proteínas, áreas de hemorragia e infecção focal no parênquima.

Existe certa controvérsia relativa à gravidade e intensidade das alterações pulmonares no choque séptico. Na realidade elas são menos pronunciadas que as alterações sanguíneas e hepatointestinais, mas, por se tratar de órgão vital, efector da respiração, qualquer distúrbio, mesmo um pequeno edema intersticial inicial já constitui sério problema para a economia, colocando assim o comprometimento pulmonar como um dos mais relevantes da fisiopatologia do choque séptico.

Rim.

Os rins sofrem intensa isquemia ao curso do choque séptico devido à sua riqueza em alfa-receptores. Sob o ponto de vista hemodinâmico ela pouco ou nada pesa, porém a deficiência de perfusão que dela decorre leva à drástica diminuição da filtração glomerular, com retenção de resíduos metabólicos e auto-intoxicação. Se a isquemia for prolongada demasiadamente, a célula renal, glomerular ou tubular, pode ser danificada levando a uma insuficiência aguda.

As alterações morfológicas renais são habitualmente leves e variam com o tempo de isquemia. Acredita-se atualmente que somente após 24 horas de isquemia persistente é que elas se manifestam.

A principal lesão histológica da isquemia renal prolongada é a necrose tubular. Vale lembrar que ela é também resultante de estase intraluminal de mioglobinas, hemoglobina e outros nefrotóxicos, quando excretados lentamente pelos rins.

Coração.

Apesar dos mecanismos naturais de preservação o coração sofre intensamente na vigência do choque séptico. O grau de sofrimento cardíaco também gera muitas controvérsias porque a circulação cardíaca, normalmente preservada, pode ser tardiamente danificada e a liberação de substâncias depressoras de sua função multiplica o dano. A presença na circulação de peptídeos tóxicos, proteases lisossomiais, MDF, caquetina (TNF), opióides endógenos e até o ácido láctico, lesam ou deprimem funcionalmente o coração. O MDF é liberado no pâncreas mal perfundido e a caquetina (TNF) aciona a liberação de depressores miocárdicos outros.

A falência cardíaca no choque tem sido negligenciada porque ela não se torna aparente devido à enorme reserva que tem um coração normal, que pode trabalhar com 1/3 ou 1/5 de sua força de bombeamento, sem demonstração mensurável. Porém quando o miocárdio é mais intensamente deprimido, sua deterioração funcional constitui uma das mais importantes causas de progressão de um choque, demandando medidas ressuscitadoras energéticas de amparo, a fim de evitar a inexorável irreversibilidade que é muito frequentemente determinada pela disfunção cardíaca.

Cérebro.

O cérebro e os demais componentes do sistema nervoso central não são significativamente envolvidos pelos distúrbios microcirculatórios devido à sua comprovada auto-regulação de fluxo. Ela oferece um efetivo mecanismo de proteção ao cérebro, que mantém um fluxo mais ou menos constante não obstante a existência de hipotensão. Uma grande fração de um reduzido volume sistólico flui normalmente para o cérebro e coração, em detrimento do fluxo para o rim, fígado, baço e intestinos, porque a circulação cerebral responde mal às catecolaminas.

A deficiência funcional cerebral observada com certa frequência, se deve mais à ação de produtos tóxicos liberados a distância na sepse, do que a distúrbios circulatórios locais. Todavia existe um nível crítico de pressão sistólica, abaixo do qual já se inicia certo grau de anaerobiose, que é de 60 mmHg (nos choques normovolêmicos) e 40 mmHg (nos hipovolêmicos). A deficiência cerebral se manifesta sob a forma de alterações da consciência no sentido da sonolência, torpor, confusão ou no sentido oposto com agitação, excitação e movimentação desordenada.

Estes são os principais órgãos envolvidos na fisiopatologia dos choques sépticos. De uma maneira geral, os distúrbios que os comprometem podem ser revertidos com um tratamento oportuno e adequado. Entretanto, nos pacientes tardiamente atendidos, nos imunodeprimidos, nos portadores de deficiências orgânicas prévias e nos vitimados por infecções mais graves, o processo séptico se intensifica deteriorando inexoravelmente todos os órgãos da economia, que sucessivamente entram em deficiência funcional, configurando a chamada Falência Múltipla de Órgãos.

A síndrome de falência múltipla de órgãos (FMO ou MOF) não é complicação exclusiva do choque séptico, pois ela ocorre também em sete a 22% das cirurgias de emergência, 30 a 50% das operações intra-abdominais por processos infecciosos da cavidade e pode suceder às grandes lesões traumáticas. Por isso ela foi aqui simplesmente mencionada, sem detalhar os eventos fisiopatológicos dos órgãos comprometidos, pois eles nada mais são do que fases subsequentes ou tardias dos processos já descritos. Um relato pormenorizado das lesões de cada órgão na FMO que têm mortalidade próxima de 100%, estenderia demasiadamente o assunto sem o retorno desejável.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do estado de choque que eclode ao curso da evolução de um paciente portador de infecção grave é relativamente simples e pode ser realizado por meio dos sinais clínicos clássicos. Porém, o que realmente importa no choque séptico não é o simples diagnóstico de sua presença e sim a avaliação de sua intensidade, o conhecimento de seu estágio evolutivo e a identificação de todos os problemas hemodinâmicos, biológicos, físicos e químicos presentes, bem como o grau de comprometimento celular ocorrido.

Estes são os aspectos propedêuticos mais importantes da semiologia do choque séptico e, para sua fiel consecução, é necessário recorrer-se também a determinados procedimentos técnicos especialmente propostos para esse fim e às análises laboratoriais apropriadas.

A semiologia do choque séptico compreende, portanto, sinais clínicos, procedimentos técnicos especiais e análises laboratoriais, que serão a seguir especificado.

Sinais Clínicos.

Pressão Arterial.

A queda da pressão (sistólica e diastólica) é a rubrica do estado de choque. No choque séptico, entretanto, essa queda só se

consolida nas fases mais tardias porque, no início, o paciente se apresenta geralmente hiperdinâmico, com pressão arterial mantida ou ligeiramente elevada, só caindo quando a vasoplegia, estase e hipovolemia se instalam.

Pressão Venosa.

A queda da pressão venosa é evidenciada clinicamente pelo esvaziamento venoso, principalmente a nível de jugular ou de veias do dorso dos pés (ou das mãos) colocados em pendência. Nas fases iniciais e nos últimos estágios, pode ser observado certo grau de turgência venosa, em decorrência da hiperdinâmica ou de falência miocárdica, mas na maior parte da evolução do choque séptico, existe hipotensão venosa.

Pulso.

A elevada frequência do pulso, nesta forma clínica de choque, se deve à grande beta-estimulação do excesso de catecolaminas. A taquiesfigmia é proporcional à gravidade do quadro e constitui importante dado de avaliação da intensidade do choque. Estão também comprometidas as outras qualidades do pulso, como a tensão (mole), amplitude (pequena), e plenitude (fraco) e que, nos casos mais graves, pode se apresentar filiforme. As alterações do ritmo são também consideradas como sinal de gravidade do processo.

Respiração.

A frequência e profundidade das incursões respiratórias de chocados devem ser rigorosamente observadas. Pode-se, através delas, depreender a resposta dos centros respiratórios à hipóxia e acidose presentes no choque séptico (taquipnéia) e avaliar, inicialmente, a expansibilidade pulmonar. Esta última não está

habitualmente comprometida nas fases iniciais, mas, ao curso da evolução do choque séptico, vários fatores podem levar a bloqueios alvéolo-capilares (síndrome pulmonar do chocado) ou infecções broncopulmonares (pneumonias, atelectasias etc.) que alteram muito a expansibilidade e os demais sinais esteto-acústicos (ausculta e percussão) assim como a palpação.

A dispnéia (subjetiva ou objetiva) está sempre presente no choque séptico e se constitui em um dos mais importantes dados de avaliação de sua gravidade.

Consciência.

Está habitualmente deprimida no choque séptico, mas não abolida. Ela pode se manifestar sob múltiplos aspectos: intranquilidade, desconforto, mal-estar, ansiedade, desassossego, inquietação, sonolência, apatia. Estes sintomas ou sinais podem se apresentar como a única alteração da consciência ou se intercalarem. O estado de consciência é, a nosso ver, um dos mais fededignos guias de avaliação de recuperação ou agravamento do choque. Um paciente lúcido, tranquilo, cooperativo sugere boa recuperação.

Sensibilidade, Reflectividade e Motilidade.

Estes três atributos da vida de relação ficam moderadamente deprimidos no choque séptico, mas não estão abolidos.

Pele e Mucosa.

A palidez generalizada com leves toques de cianose (dedos, lábios, lóbulos de orelha e ponta do nariz), a umidade aumentada (sudorese fria) e a hipotermia (principalmente de extremidades) são comumente observados nos choques sépticos e se devem à

hiperatividade, adrenérgica presente. Cumpre entretanto assinalar que, na hiperdinâmica, o paciente pode, ao contrário, apresentar extremidades rosadas, secas e quentes. Na realidade, os choques sépticos chamados "quentes" assim se apresentam na maior parte do seu curso, só evoluindo para o esfriamento nas fases finais. A vasoplegia e a "shuntagem" é que produzem o tipo "quente" de choque séptico que é, aliás,, a forma mais frequente.

Exame Clínico Geral.

Esta prática é indispensável à caracterização da sede e tipo da infecção responsável, bem como à avaliação do grau de comprometimento dos demais aparelhos e sistemas. A comprovação da fisiopatologia presente e a programação da terapêutica dependem muito do diagnóstico etiológico do caso, principalmente no concernente à localização e erradicação do foco infeccioso.

Para fiel cumprimento deste importantíssima parte do capítulo do Diagnóstico no choque séptico, são de particular valor os clássicos tempos da semiologia (anamnese e exame físico) complementados pelas análises laboratoriais e a propedêutica por imagens: radiológica, ultra-sonográfica, tomográfica computadorizada e ressonância nuclear magnética. Todos esses recursos devem ser levados ao enfermo, objetivando principalmente identificar a afecção responsável e acompanhar sua evolução através de exames sucessivos.

Procedimentos Técnicos Especiais.

Pressão Venosa Central (PVC).

A medida da pressão existente nas grandes veias de retorno ao coração direito é de grande importância para a avaliação

hemodinâmica dos pacientes em choque pois ela reflete o estado do volume sanguíneo circulante em relação à bomba cardíaca. A PVC varia diretamente com o volume sanguíneo e indiretamente com o valor da bomba cardíaca e, se estes dois parâmetros estiverem estáveis, ela decresce com a vasodilatação e eleva-se com a vasoconstrição. Para o choque séptico, estas informações transcendem de importância porquanto a volemia, o tono vascular e o coração sofrem profundas alterações na vigência da endotoxemia. Na fase inicial, hiperdinâmica, a PVC é, de certo modo, estável elevado e a volemia mantida. Posteriormente, a hipovolemia determinada pela estase, pelo extravasamento para o interstício, pelos exsudatos e pelos vômitos, diarreias, sudorese etc., se soma à vasoplegia e leva à baixa da PVC. Nos casos de choque vasoconstritivo, em que a resistência periférica está alta nas duas fases, a PVC tem retardada a sua queda.

Como se pode verificar, a medida da PVC é indispensável ao controle hemodinâmico do paciente em choque séptico e deve ser realizada a todo momento e a curtos intervalos.

Este importante procedimento de avaliação de chocados tem sofrido críticas ou restrições, pelo fato de não refletir o verdadeiro estado do coração esquerdo, fazendo com que muitos o substituam pelo Catéter de Swan-Ganz. Esse instrumento oferece informações precisas da eficiência do ventrículo esquerdo quando mede a pressão em cunha (ocluída) do capilar pulmonar e a pressão na artéria pulmonar, além da medida da pressão no átrio direito.

Em contrapartida, argumenta-se que a invasão que o balão do Swan-Ganz realiza ao se encravar em cunha nos ramos da artéria pulmonar deve ser cotejada com as vantagens que oferece porque, de uma maneira geral, as deficiências isoladas do ventrículo esquerdo são pouco frequentes e acompanham o sofrimento do coração direito

e essa informação é oferecida pela média da PVC. Além disto, deve ser levado em conta que o dispositivo de medida da PVC serve também para a rápida administração de grandes volumes de fluidos e permite prontas retiradas de sangue se ocorrer falência cardíaca. Por todos esses motivos, temos preferido usar o meio menos invasivo, mas é evidente que, quando o caso exige maior refinamento propedêutico, o cateter de Swan-Granz deve ser o empregado.

Os riscos ou inconveniências inerentes à prática da medida da PVC também existem e são: infecções na ponta do cateter, trombose dos vasos cateterizados, perfurações venosas, desvio do cateter para as jugulares, hemotórax, hidrotórax, pneumotórax etc. Estes problemas são esporadicamente relatados mas de modo algum empanam o mérito da PVC.

Volume Urinário.

A medida do volume urinário horário é o mais valioso meio de avaliação da perfusão renal e, conseqüentemente, da perfusão de órgãos vitais. Um pequeno volume urinário, abaixo de 30 ml por hora, significa deficiência de perfusão. No choque séptico, o grau de oligúria se casa com o grau de deficiência perfusional e serve para avaliar a gravidade do processo ou a recuperação do enfermo quando a diurese aumenta. A manutenção de uma boa diurese também é importante no concernente a melhor eliminação de escórias metabólicas.

Nesse tópico deve ser ressaltada também a possibilidade da existência de oligúria motivada pelos seguintes problemas: a) reposição volêmica inadequada em volume e qualidade; b) existência de edema intersticial renal; c) existência de insuficiência renal verdadeira prévia ou provocada pela ação de toxinas bacterianas ou

de mediadores constritores. Por isso, não se pode usar a diurese horária como o único parâmetro de avaliação, mas sim o conjunto de sinais e sintomas.

Volume Sanguíneo.

A medida do volume sanguíneo é obtida atualmente com o emprego de isótopos radioativos: albumina marcada com iodo 131 (^{131}I) para o volume plasmático e hemácias marcadas com cromo 51 (^{51}Cr) para o volume hemático. Trata-se de uma medida mais fidedigna da volemia; entretanto, este método não é muito utilizado na prática porque demanda algum tempo (10 minutos para obtenção dos resultados) e é muito dispendioso. A medida da PVC cumpre perfeitamente este objetivo, oferece respostas imediatas e é mais simples e econômica.

Eletrocardiograma.

Na maioria dos choques sépticos é imprescindível a avaliação das condições cardíacas do paciente devido à ação tóxica direta das toxinas bacterianas e de mediadores tóxicos sobre a fibra cardíaca. As insuficiências miocárdicas, as arritmias e o estado das coronárias devem ser a todo momento pesquisados, através de eletrocardiogramas e pareceres de cardiologistas convocados.

Cateterismo Arterial.

Um cateter introduzido em uma artéria periférica (radial, umeral ou femural), através de uma agulha de Cournand ou de Rochester, informa continuamente a pressão arterial e propicia coletas sucessivas de sangue para análises especiais (pH, pO_2 , pCO_2 e lacto arteriais). Este recurso propedêutico invasivo não é habitualmente indicado, a menos que seja mandatória uma avaliação

muito frequente de gases sanguíneos, que demandam punções arteriais muito seguidas.

Débito Cardíaco (DC).

A estimativa deste parâmetro, que depende da frequência cardíaca e do volume de ejeção sistólica, pode ser realizada através de curvas de diluição do corante verde-indociânico (método de Fox-Wood ou de Steward Hamilton) e por meio dos valores de consumo de oxigênio (VO_2) e da diferença de conteúdo arterial e venoso ($CaO_2 - CvO_2$), dividindo-se o primeiro pelo segundo para obtê-lo.

$$DC = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$$

O valor normal do débito cardíaco é de cinco a sete litros por minuto para os adultos. No choque séptico, estes valores descem muito nas fases tardias, podendo atingir níveis inferiores à metade de seu valor normal, devido ao sofrimento imposto ao coração pela hipovolemia, pela deficiência de perfusão e pela liberação de produtos tóxicos que danificam a fibra miocárdica.

A medida do débito cardíaco é, sem dúvida, um útil parâmetro de avaliação da evolução de um choque séptico e da necessidade de um amparo mais vigoroso ao coração do enfermo.

A relação entre o débito cardíaco e a superfície corporal do paciente (em m^2) revela outro parâmetro muito útil de avaliação, que é o índice cardíaco.

Medida da Resistência Periférica Total.

É possível o cálculo deste parâmetro, que serve à distinção entre choques sépticos vasoconstritivos e vasoplégicos. A resistência periférica (RPP) é calculada através da seguinte fórmula:

$$\text{RPT} = \frac{\text{Pressão Arterial - PVC} \times 7.992}{\text{Débito Cardíaco}}$$

O valor normal é de 1.300 a 1.500 dinas/s/cm⁵ e se encontra elevado no choque tipo vasoconstritivo e baixo no vasoplégico.

Ressonância Nuclear Magnética.

A título de curiosidade e com o propósito de revelar recentes avanços na propedêutica de chocados, citamos aqui este ítem que vem sendo ultimamente utilizado para monitorizar o metabolismo intracelular de compostos fosfatados e o pH. A ressonância nuclear magnética espectroscópica mostra que o hidrogênio dos músculos esqueléticos é tamponado durante o choque pela produção de amônia e que os níveis de ATP e ADP ficam assim mantidos.

Análises Laboratoriais.

No sangue e na urina de chocados se refletem todas as alterações biofísicoquímicas que se operam nos tecidos, na vigência da deficiência circulatória de um choque séptico. Por isso, é importante sua análise laboratorial, pois ela pode revelar a maioria das alterações fisiopatológicas desenvolvidas. São também importantes as provas biológicas sanguíneas, urinárias e de secreções ou exsudatos colhidos nos focos infecciosos, como culturas, teste de sensibilidade e antibiogramas.

Citaremos abaixo as provas que estão atualmente melhor servido a monitorização de pacientes em choque séptico:

Medida da Coagulabilidade Sanguínea.

Os distúrbios da coagulabilidade sanguínea presentes no choque séptico, como a hipercoagulabilidade inicial ou a

hipocoagulabilidade tardia e suas variações, estão aumentando muito a importância e aplicação dos métodos clássicos de pesquisa da coagulação para determinação do distúrbio presente e sua mais provável origem. O tempo de coagulação; a contagem de plaquetas; os tempos de protrombina, trombina e tromboplastina parcial; a retração do coágulo na primeira hora; as dosagens de fibrinogênio (fator I), fator V, VIII e XII; o tempo de lise da euglobulina; a pesquisa de monômeros da fibrina, de produtos de sua degradação e do fibrinogênio, servem perfeitamente a este propósito e são provas atualmente muito usadas no controle do paciente em choque séptico.

Medida da Viscosidade Sanguínea.

Este dado pode ser avaliado diretamente pela quantidade de agregação e aderência de células sanguíneas em um campo microscópico ou através da Medida da Pressão de Filtração em tela (screen), que mede a resistência relativa do fluxo do sangue ao passar em uma espécie de peneira microscópica. Swank assevera que a agregação e viscosidade podem assim ser avaliadas porque a pressão de filtração aumenta proporcionalmente à agregação e viscosidade. Esta prova laboratorial voltou a ganhar corpo diante da importância crescente dos problemas de agregação sanguínea na moderna fisiopatologia do choque séptico.

Dosagens Hormonais e de Mediadores Humorais.

As novas técnicas de radioimunoensaio estão atualmente servindo a avaliações mais precisas do grau da resposta humoral às agressões das toxinas bacterianas. Essa informação é de extrema importância porque, através dos teores dos hormônios e, principalmente, dos novos mediadores humorais liberados, é

possível depreender as alterações fisiopatológicas existentes e a melhor orientação terapêutica.

Medida do Consumo e Distribuição de Oxigênio.

A medida destes parâmetros e a relação entre eles concentra atualmente as atenções dos intensivistas que os apontam como os itens mais preciosos de avaliação da perfusão microcirculatória, do estado de oxigenação dos tecidos, do grau de "shuntagen", da estase periférica etc.,

O consumo de oxigênio (VO_2) pelos tecidos pode ser medido através de espirômetro em circuito fechado ou através da diferença entre o conteúdo de oxigênio arterial e venoso ($CaO_2 - CvO_2$) multiplicado pelo débito cardíaco (DC), através da seguinte fórmula:

$$VO_2 = \text{Diferença A - V } O_2 \times (DC/100)$$

VO_2 - consumo de oxigênio em cc ou ml/min (normal = 250 ml/
O₂/min)

A-V de O₂ - diferença $CaO_2 - CvO_2$ em ml% (normal = 4 ml%)

DC - débito cardíaco em litros por minuto (normal = 5 a 7 l/
min)

Um consumo de oxigênio inferior ao normal (250 mlO₂/min) indica má perfusão periférica, menor oxigenação celular e presume existência de "shuntagem". O consumo elevado é indicativo de uma boa oxigenação dos tecidos mas pode significar lentidão circulatória ou estase periférica (maior permanência do sangue na periferia, mas tempo para extração de O₂).

A interferência de alguns fatores de erro na avaliação pelo VO_2 , como os desvios da curva de dissociação da hemoglobina, as diferenças na habilidade de extração de O₂ pela célula e diferença das necessidades dos tecidos, faz com que esse parâmetro seja

usado em conjunto com a distribuição sistêmica de oxigênio (DO_2) e a relação entre os dois. O valor normal desta relação DO_2/VO_2 é de 5:1 (significa saturação venosa de 80% e arterial de 100%). Valores de 4:1 (saturação venosa de 75%) e 3:1 (saturação venosa de 66%) têm mau significado, mas o ponto crítico é a relação 2:1 (50% de saturação venosa), abaixo do qual o metabolismo anaeróbico se instala, com lactacidose e instabilidade hemodinâmica.

A medida da saturação venosa obtida através de amostras de sangue da artéria pulmonar (colhida em cateteres lá posicionados ou pelo balão de Swan-Ganz) mede precisamente a relação DO_2/VO_2 nos novos oxímetros que monitoram continuamente esse parâmetro e facilitam sobremaneira do controle de choques sépticos. Todos os recursos terapêuticos devem ser empregados no sentido de aumentar a DO_2 até um ponto em que a DO_2/VO_2 seja maior do que 4:1 e o controle dos resultados a serem alcançados é realizado continuamente com estes oxímetros.

Medida de pO_2 e pCO_2 Tecidual.

O consumo de O_2 pode ser medido na intimidade dos tecidos através do espectrômetro de massa, que usa eletrodos introduzidos diretamente em seu seio. São efetivamente medidas mais fidedignas da distribuição e consumo de O_2 , mas requerem aparelhagem sofisticada para sua confecção. A comprovação de que a "shuntagem" prejudica a oxigenação tecidual foi conseguida com o emprego do espectrômetro de massa.

Nos casos em que o pulmão é comprometido pela Síndrome da Angústia Respiratória (SAR), o que é relativamente comum na sepse grave, outras análises laboratoriais devem ser compulsoriamente empregadas para melhor avaliação e terapêutica específica. As medidas de pH, pO_2 , e pCO_2 arteriais devem ser mais frequentemente

realizadas e são muito importantes a relação ventilação perfusão (VA/Q), o gradiente alvéolo-arterial de oxigênio (A-aDO₂) e a medida da complacência pulmonar.

Medidas do pH, paO₂ e paCO₂.

São medidas realizadas no sangue arterial e decisivas para evolução da gravidade do processo e para indicação da melhor terapêutica a ser empreendida.

O pH mede o grau de acidose respiratória presente, enquanto o paO₂ e paCO₂ informam as condições em que se estão processando as trocas gasosas na unidade alvéolo-capilar.

O grau de hipoxemia presente é revelado pelo paO₂ e a eficiência da ventilação pelo paCO₂. Valores baixos de paO₂ indicam hipoxemia. Quando existe hipoventilação o paCO₂ está elevado e na hiperventilação ele está baixo (hipercapnia).

Na SAR o paciente tem baixa de paCO₂ (hipocapnia) e de paO₂ (hipoxemia) que persiste mesmo após administração de oxigênio em altas concentrações indicando shunt pulmonar.

Os valores normais deste parâmetros são: pH: 7,35-7,45; paO₂: 75 a 85 mmHg e paCO₂: 36 a 46 mmHg.

Relação Ventilação-Perfusão (V A/Q).

Para que as trocas gasosas sejam eficazes é necessário que a quantidade de sangue que chega aos alvéolos seja adequada à ventilação. Sabendo-se que em condições normais a ventilação alveolar (VA) de um pulmão é de aproximadamente dois litros por minuto e a quantidade de sangue (Q) que a ele chega é de 2,5 litros por minuto, no mesmo tempo, a relação VA/Q por minuto será: 2 litros/2,5 litros = 0,8. Este é o valor normal deste importante parâmetro.

Quando existir qualquer condição que prejudique a ventilação (hipoventilação, atelectasia, inundação alveolar, membrana hialina) o VA/Q será menor que 0,8. Se, pelo contrário, houver problema de perfusão (agregação, microágulos, venoconstricção, hipotensão pulmonar, embolias etc.) a VA/Q será maior que 0,8.

Face ao exposto verifica-se quão importante é este parâmetro para avaliar as reais condições do paciente séptico com SAR.

Gradiente Alvéolo-Arterial de Oxigênio (A-aDO₂).

Este parâmetro reflete a relação entre a paO₂ alveolar e paO₂ arterial. Normalmente o conteúdo de oxigênio no sangue arterial do alvéolo (pAO₂) e assim sendo o gradiente de oxigênio alvéolo - arterial (A-a) será sempre pequeno. Sabendo-se que a pressão parcial alveolar de oxigênio (paO₂) depende da fração de oxigênio inspirado (FIO₂) o gradiente (A-aDO₂) pode ser estimado comparando a FIO₂ com a pAO₂.

A faixa normal de gradiente para oxigenação a 100% é de 25 a 65 mmHg. Estes valores estão aumentados quando existem distúrbios da relação ventilação/perfusão. O grau de "shuntagem" pulmonar pode ser assim depreendido e esse dado é muito importante para indicação da ventilação mecânica com PEEP em um determinado caso.

Sabe-se, todavia, que a A-aDO₂ pode ser afetada pelo débito cardíaco (DC), pelo consumo de oxigênio (VO₂) e pela posição da curva de dissociação da hemoglobina. Mas, se estes valores forem constantes pode-se perfeitamente assim avaliar o shunts pulmonar.

Medida da Complacência Pulmonar.

Este parâmetro é difícil de medir se o paciente está em respiração espontânea. Mas se ele estiver entubado (com traqueotomia) sua avaliação é mais fácil. Ele é calculado

dividindo-se o volume corrente numa incursão pela diferença de pressão necessária para conseguir este volume (dividir o volume corrente pelo pico de pressão positiva atingida).

Valores normais: 0,08 a 0,1 litro/cm³ H₂O. Nos casos de SAR os níveis baixam frequentemente a 0,02 ou menos.

Estes são os principais meios disponíveis atualmente para uma avaliação correta da intensidade, estágio evolutivo e principais distúrbios da fisiopatologia do choque séptico. Todavia, por mais sofisticados que sejam os novos métodos ou medidas laboratoriais, eles jamais prescindirão dos sinais clínicos clássicos como a pressão arterial, o estado do enchimento do leito ungueal, a frequência do pulso, a diurese e sobretudo o estado de consciência, que sempre serviram e ainda servem muito bem a uma boa avaliação da evolução do enfermo.

Antes de encerrar as considerações relativas a diagnóstico, gostaríamos de inserir alguns dados relativos à complicação que constitui a trilha final da evolução dos choques sépticos mais graves ou dos que comprometem pacientes previamente deficientes, que é a falência múltipla de órgãos. Ela evolui em quatro fases, sendo que no estágio 1 o estado geral do paciente é relativamente bom mas requer reposição volêmica ativa para estabilidade cardiovascular, observando-se discreta alcalose respiratória, diurese no limite inferior do normal e pequena confusão mental. No 2º estágio o paciente já demonstra sinais de que não está bem, apresentando taquipnéia, hipóxia, hipocapnia (não obstante o uso de ventilação assistida), hiperdinâmica cardiovascular, diurese pequena, icterícia, trombocitopenia e consciência variável. No 3º estágio as condições são graves pois o choque está presente com intensa hipóxia, azotemia alta (oligúria pronunciada), icterícia franca e alterações da coagulabilidade sanguínea. Infelizmente é

só nesta fase que a F.M.O. é identificada e o tratamento é empreendido tardiamente. Cada órgão comprometido exhibe suas deficiências requerendo tratamento específico para cada disfunção manifestada, sendo mais importante aquela que compromete os pulmões (SAR). O estágio 4º é o terminal requerendo volumes cada vez maiores e uso de inotrópicos para amparo cárdio-vascular; a ventilação assistida já se torna insuficiente para trocas gasosas, a oligúria caminha para anúria e uma encefalopatia hepática precede o coma final.

TRATAMENTO

A terapêutica a ser empreendida diante de um choque séptico compreende medidas de ordem geral (Tratamento Geral) e aquelas voltadas ao combate das alterações próprias da ação danosa das toxinas bacterianas (Tratamento Específico).

Tratamento Geral (Medidas Gerais).

As medidas gerais incluem procedimentos que são comuns a todas as formas clínicas e que são imediatamente aplicadas ao primeiro contato com o paciente, independentemente da etiologia ou tipo hemodinâmico. Elas foram por nós designadas de normas gerais e compreendem as seguintes práticas:

a) Exame rápido da permeabilidade das vias aéreas superiores, com remoção imediata de qualquer obstáculo ao livre trânsito do ar;

b) Venopunção com agulha calibrosa (10 ou 12) para início da terapêutica e coleta de amostra de sangue a ser enviada ao laboratório, para classificação sangüínea, prova cruzada, hematócrito, hemocultura e antibiograma;

c) Iniciar imediatamente uma reposição volêmica com solução salina, previamente reservada aproveitando a venopunção praticada. Inicialmente a reposição deve ser lenta, a menos que seja evidente uma hipovolemia grave. A velocidade definitiva da infusão será

determinada, após rápido ~~E~~ estudo clínico, etiológico e hemodinâmico.

Permeabilidade das vias aéreas superiores.

A permeabilidade das vias aéreas superiores não está habitualmente comprometida nos choques sépticos mas deve sempre ser pesquisada e, se presente, imediatamente corrigida. A aplicação de oxigênio a 20% através de cateter nasal é todavia sempre muito bem indicada em qualquer forma clínica de choque e, por questões óbvias, deve também ser utilizada no choque séptico. O emprego de tubos ou cânulas endotraqueais ou bucofaringeas ("chupetas"), como o de Guedel^(cicorde), pode ser necessário para a manutenção de um livre trânsito de ar.

O tipo mais comum de comprometimento respiratório nos choques sépticos é no setor bronquíolo-alveolar que demanda medidas específicas, profiláticas ou curativas, e que são geralmente aplicadas ao curso de um tratamento correto. O quadro patológico presente na grande maioria dos casos é decorrente do bloqueio alvéolo-capilar, espasmódico ou mecânico, que leva à Síndrome de Angústia Respiratória (síndrome pulmonar do chocado), cujo tratamento é estudado adiante.

Venopunção.

A venopunção para coleta de amostra sangüínea e início da reposição volêmica deve ser localizada no antebraço, evitando-se pregas (cotovelo, punho) porque, nas fases de agitação, a agulha trasfixa a veia ou dela sai. Se a venopunção é difícil, pratica-se pequena dissecação de veia periférica, reservando-se o acesso aos troncos maiores (umeral, axilar ou subclávia) quando este puder ser realizado com calma, face aos graves riscos inerentes a este

tipo de acesso quando praticado açodadamente. Temos ultimamente realizado disseccções venosas periféricas no início da safena interna (no tornozelo), onde esta veia é calibrosa e também bastante acessível, inclusive em lactentes. A única restrição a seu uso reside na maior susceptibilidade da safena à tromboflebite, mas se a sua permanência for curta (até 24 horas), ela não ocorre. A safena interna é, pois, uma excelente via de emergência, porém transitória, até que o paciente se estabilize hemodinamicamente e possa receber um acesso mais tranqüilo a troncos maiores ou uma venopunção antebraquial. A punção da subclávia encerra muitos riscos, devendo ser evitada ou reservada para casos de extrema urgência. A punção da jugular é menos arriscada que a da subclávia e pode ser usada como opção especial de emergência ao invés daquela.

Reposição Volêmica.

A reposição volêmica é a mais importante medida terapêutica dos choques em geral, e transcende em importância e valor no choque séptico, não obstante o impacto das mais recentes aquisições neste campo, que serão estudadas no tópico do tratamento específico.

Como vimos, a reposição deve ser imediatamente empreendida através de uma solução salina, infundada em boa velocidade (100 a 200 gotas/min) e em volumes ajustados após a avaliação hemodinâmica. A seleção de outros produtos terapêuticos de reposição é feita posteriormente, de acordo com as necessidades do enfermo e as disponibilidades nosocomiais.

O material terapêutico que deve estar disponível para as reposições volêmicas em geral consta de:

A - Sangue.

- B - Plasma.
- C - Expansores Plasmáticos.
- D - Albumina.
- E - Soluções Salinas.

Sangue.

O sangue não é habitualmente utilizado nas reposições volêmicas dos choques sépticos. Sua aplicação fica reservada para os pacientes anemiados por sangramentos ou expoliações anteriores. O grande risco atual das transfusões sangüíneas restringe seu uso geral e, no que tange ao choque séptico, onde geralmente já existem hemoconcentração e hiperviscosidade, as limitações são maiores.

Todavia, os intensivistas têm ultimamente se mostrado bastante propensos ao uso do sangue em choques sépticos, com o objetivo de elevar o hematócrito do paciente a níveis bem próximos do normal (35 a 40%), sob a alegação de que, em se tratando de pacientes muito graves, deve-se a eles oferecer condições gerais o mais semelhantemente possível à normalidade, a fim de que possam reagir mais adequadamente. Alegam ainda que, mesmo com os riscos das transfusões sangüíneas, compensa colocar o paciente com um bom nível de transporte de oxigênio.

Nossa posição ainda é a de só usar o sangue quando este for absolutamente necessário, principalmente quando se sabe que, em níveis baixos de hematócrito, a célula compensa a menor pressão parcial de oxigênio tecidual aumentando seu poder de extração de O₂ das hemácias.

Plasma.

Sob o ponto de vista fisiopatológico, o material terapêutico ideal para a reposição no choque séptico é o plasma, porque, além da hipovolemia, nele existe também hemoconcentração, hipoproteïnemia, aumento da viscosidade sangüínea e edema intersticial, que são pelo plasma muito bem corrigidos. Entretanto, os riscos de transmissão de moléstias (hepatite B, AIDS), de contaminações bacterianas, de reações alérgicas, aliadas ao fator econômico, restringem muito seu uso, que fica reservado para situações especiais

As principais modalidades de plasma e derivados existentes no mercado são:

- Plasma Normal - porção líquida obtida após separação, por centrifugação, dos elementos figurados do sangue;

- Plasma Normal Fresco - plasma obtido de sangue fresco, sendo imediatamente congelado a -20° C (plasma fresco congelado) a fim de preservar fatores de coagulação;

- Plasma Liofilizado - plasma desidratado e submetido a esterilização via raios X e ultravioleta;

- Soluções Protêicas do Plasma - soluto a 5% de proteínas plasmáticas, principalmente albumina. Este produto é industrializado nos EUA e comercializado com o nome de "Plasmamate";

- Sero-albumina.

Expansores Plasmáticos (Dextran 40 e Haemacel).

Os expansores plasmáticos são substâncias que têm as mesmas propriedades do plasma, mas não fazem parte da sua constituição. São produtos sintéticos, não encerrando, portanto, o risco de

transmissão de moléstias. Eles são também designados de "substitutos do plasma" e suas propriedades se devem às grandes dimensões de suas moléstias.

Os principais expansores plamáticos são:

Dextran 40.000 (polissacarídeo veiculado em soluções a 10% em soro fisiológico ou glicosado, em frascos de 250 e 500ml);

Haemacel (gelatina de osseína polimerizada, de peso molecular de 35.000, veiculada em soluções a 3,5%, em solução salina balanceada);

Hidroxietilamida (amilopectina - polímero de glicose - veiculada a 6% em soro fisiológico);

Polivinil pirrolidona (produto sintético produzido a partir do acetileno e do formaldeído, veiculado em soluções a 3,5%).

Dentre estes, os mais populares são o Dextran-40 e o Haemacel. Eles são capazes de corrigir a hipovolemia, a hemoconcentração, o aumento da viscosidade do sangue, a agregação sangüínea (desadesividade celular especial do Dextran-40) e o edema interticial (por sua pressão coloidosmótica).

A principal restrição ao uso destas substâncias é de ordem econômica; entretanto, quando a desagregação celular sangüínea ou o aumento da pressão coloidosmótica forem importantes, o Dextran-40 ou o Haemacel devem ser empregados, pois eles melhoram muito a perfusão microcirculatória.

No choque séptico, como vimos na fisiopatologia, todos estes problemas estão geralmente presentes e requerem terapêutica enérgica com vistas ao controle destas graves alterações.

O Dextran-40 é o tratamento de escolha no concernente à agregação. Sua única limitação reside na possibilidade de provocar sangramentos quando existem grandes superfícies cruentas ou soluções de continuidade na mucosa do tubo digestivo ou em tecidos

traumatizados. Este risco é real e já foi por nós comprovado ao curso de intervenções cirúrgicas em pacientes sépticos com lesões traumáticas. Os distribuidores do produto afirmam que este defeito só ocorre após infusões de 1.000ml do produto, mas nossas observações mostram que ele já surge aos 500ml.

O Haemacel a 3,5% é um polimerizado de gelatina de osso de boi, que substitui muito bem o plasma, no que concerne à propriedade de reduzir a viscosidade sangüínea e "atrair" água extravasada para o intertício de volta à luz dos capilares, aumentando a volemia e corrigindo o edema intersticial. O Haemacel não interfere na coagulabilidade sangüínea, podendo ser utilizado quando existem grandes soluções de continuidade e em volumes maiores, sem maiores riscos. Por sua afinidade com as proteínas plasmáticas, por não transmitir moléstias e por sua boa tolerância orgânica, o Haemacel se coloca como um dos mais úteis substitutos do plasma no tratamento dos choques sépticos.

Albumina.

A albumina (sero-albumina humana) constitui a fração verdadeiramente atuante do plasma, pois é seu compoente osmoticamente ativo. Trata-se de uma proteína constituída de moléculas grandes e de elevado peso molecular (80.000). Devido a estas dimensões, suas moléculas dificilmente atravessam os poros do endotélio capilar, permanecendo na luz dos vasos, corrigindo a hipoproteinemia e exercendo sua pressão oncótica. A albumina é veiculada em soluções a 25% em frascos de 50 a 100ml.

A base fisiopatológica do emprego da albumina no choque séptico não está propriamente na sua capacidade de aumento da volemia mas sim, na recuperação do edema intersticial, na melhoria do fluxo periférico que proporciona na correção da hipoproteinemia

geralmente presente. A propriedade de recuperação do edema intersticial é sua mais importante indicação, pois ela a exerce mais eficazmente que os demais produtos (é mais potente por ser veiculada em soluções a 25% - hipertônicas) com a vantagem de não aumentar demais a volemia quando se lida com pacientes de má reserva cardíaca. Acreditamos que essa deva ser a indicação precípua da albumina, que deve ser usada com rigoroso critério de indicação, pois trata-se de um derivado do plasma bastante oneroso (para a obtenção de 25g do produto, ou seja, 100ml a 25%, são necessárias quatro a cinco doações sanguíneas!).

O importante papel fisiopatológico do edema intersticial no choque séptico estimula bastante o emprego do produto, não obstante as restrições de preço e disponibilidade. É muito comum a observação de enfermos que não recuperam sua perfusão microcirculatória com a medicação habitual, só o fazendo após o uso de albumina, que remove o obstáculo mecânico microcirculatório representado pelo edema intersticial localizado em variados tecidos ou órgãos.

Soluções Salinas.

A solução salina é, na realidade, o principal material terapêutico de reposição no choque séptico, face à sua eficácia e disponibilidade. Embora não tenha as propriedades coloidosmóticas dos demais produtos, elas superam perfeitamente as deficiências observadas.

A base fisiopatológica do emprego das soluções salinas é, primordialmente, a correção da depleção de sódio funcionante, cuja atividade biológica no choque está sendo cada vez mais reconhecida, mormente diante do sucesso das soluções hipertônicas de cloreto de sódio a 7,5% em choques hipovolêmicos.

A restrição existente com relação à curta permanência intravascular das soluções salinas, pela facilidade com que passam para o interstício, não é tão relevante como parece porque, antes que se possa constituir um edema, o interstício está com sua água funcionante e seu sódio bastante reduzidos pela imobilização na substância fundamental do colágeno. Por isso, o aporte de sódio e água para o interstício não é tão indesejável assim, mesmo porque sua permanência naquele compartimento é curta pois eles (sódio e água) retornam logo ao espaço intravascular se a hipovolemia persiste ou quando o paciente melhora hemodinamicamente.

Dentre os inúmeros tipos de soluções salinas utilizados na terapêutica do choque séptico, destacamos o soro fisiológico, a solução de Ringer (simples) e o Ringer-lactato.

Preferimos usar o soluto de Ringer com lactato e o fazemos em grandes volumes, controlados pela diurese horária e pela pressão venosa central (PVC). Quando houver suspeita de incapacidade hepática na metabolização do lactato, usamos o soluto de Ringer simples ou mesmo o soro fisiológico a 0,9%.

As reposições com soluções salinas são geralmente intercaladas com soro glicosado a 5% para um suprimento energético adequado, na proporção de 1:1.

O volume de reposição diário com soluções salino-glicosadas (1:1) deve ultrapassar em muito as perdas presumíveis. O mínimo que empregamos inicialmente é de 50 a 60ml/kg/24h, aumentando progressivamente os salinos de acordo com a resposta renal (diurese horária), turgência venosa, frequência cardíaca, velocidade de enchimento capilar ungueal e medida da PVC. O risco de hipervolemia, ou sobrecarga sódica não deve ser temido, porque os rins exercem rigoroso controle sobre a volemia e excesso de sódio, incrementando sua eliminação quando ocorre insignificante

TABELA 1

SORO FISIOLÓGICO (SOLUÇÃO INSOTÔNICA DE CLORETO DE SÓDIO)			
- Cloreto de sódio	0,9g	9,0g	154 mEq de Na ⁺ 154 mEq de Cl ⁻
- Água destilada	100,0ml	1.000,00ml	
Solução Glicossalina			
- Cloreto de sódio	0,30g	3,0g	50 mEq de Cl ⁻ 50 mEq de Na ⁺ 132 calorias
- Glicose	3,30g	33,0g	
- Água destilada	100,0ml	1.000,0ml	
Soluto de Lactato de Sódio 1/6 nolar			
- Lactado de sódio	1.867g	18,67g	167 mEq de Cl ⁻ 167 mEq de lactato
- Água destilada	100,0ml	1.000,0ml	
Soluto de Ringer (simples)			
- Cloreto de sódio	1.867g	18,67g	156 mEq de Cl ⁻ 146 mEq de Na ⁺ 4 mEq de K ⁺ 5 mEq de Ca ²⁺
- Cloreto de potássio	0,030g	0,30g	
- Cloreto de cálcio	0,033g	0,33g	
- Água destilada	100,0ml	1.000,0ml	
Soluto de Ringer com lactato			
- Cloreto de sódio	0.860g	8,67g	111 mEq de Cl ⁻ 130 mEq de Na ⁺ 4 mEq de K ⁺ 5 mEq de Ca ²⁺
- Cloreto de potássio	0,02g	0,2g	
- Cloreto de cálcio	0,02g	0,33g	
- Água destilada	100,0ml	1.000,0ml	
Insolyte Bbisosal			
- Glicose	5,00g	50,00g	103 mEq de Cl ⁻ 140 mEq de Na ⁺ 10 mEq de K ⁺ 5 mEq de Ca ²⁺ 3 mEq de Mg 47 mEq Acetato 8 mEq Citrato
- Cloreto de Sódio	0,50g	5,00g	
- Cloreto de Potássio	0,075g	0,75g	
- Cloreto de Cálcio	0,035g	0,35g	
- Cloreto de Magnésio	0,31g	0,31g	
- Acetato de magnésio	0,600g	6,00g	
- Citrato de sódio	0,075	0,75g	
- Água destilada	100,0ml	1.000,0ml	
Solução Hipertônica de Cloreto de Sódio			
- Cloreto de Sódio	7,50g	75,0g	
- Água destilada	100,0ml	1.000,0ml	
ou			
- Hertron 70.000			

aumento de 0,1mEq/kg de peso corporal ou interrompendo a excreção quando diminui a concentração plasmática de Na⁺. A quantidade excretada pelos rins é geralmente proporcional à sobrecarga. Evidentemente, é condição indispensável a esta conduta que o paciente não tenha nenhum problema renal ou cardíaco prévio. Pacientes deste tipo devem ser submetidos a um regime especial de reposição, ministrando-se volumes mínimos para suprir necessidades basais e as perdas havidas.

Todavia, é importante aqui ressaltar que não se pode confundir a pré-existência de uma insuficiência renal verdadeira com a pseudo-insuficiência que se instala em pacientes mal repostos (insuficiência pré-renal), pois estes têm suas condições agravadas e diminuem cada vez mais a diurese quando se reduz a reposição. É muito importante uma avaliação correta nestes casos e o método mais simples e eficaz de avaliação, a nosso ver, é o de realizar uma infusão rápida de solução salina e observar a resposta diurética. Trabalhos de Shires comprovaram uma fantástica redução da incidência de falência renal quando se pratica administração "generosa" de soluções salinas após atos cirúrgicos excessivamente traumatizantes.

O volume de reposição dos demais produtos - sangue, plasma, Dextran e Haemacel - está condicionado às indicações e necessidades do paciente e oscila entre 500 e 2.500ml, devendo, naturalmente, compor com as soluções salinas e glicosadas o volume total a ser repostado nas 24 horas, que será sempre do tipo "generoso".

Praticam-se reposições "generosas" com base nos seguintes pontos capitais:

a) Entendemos que é muito importante manter cheios os átrios do paciente para suavizar a resposta neuroendócrina exagerada do organismo, desencadeada pela hipovolemia e infecção, a nível de barorreceptores, quimiorreceptores e osmorreceptores. Se mantivermos os átrios cheios com líquido de boa osmolaridade (rico em sódio), menos intensa será a vasoconstrição, a antidiurese e o sofrimento celular, porque aqueles receptores não serão ativados.

b) Um bom enchimento atrial é indispensável à formação de um débito cardíaco eficaz e é disto que o paciente chocado mais precisa

c) É fato conhecido e notório que as perdas de água orgânica e plasma no choque séptico são geralmente subestimadas. A reposição deve, portanto, sobrepujar as perdas havidas.

d) A fisiopatologia mostra que, além das perdas, existe seqüestro e estase microcirculatória e, principalmente, o fenômeno da imobilização de água e sódio no colágeno. É lógico que estes grandes desfalques volêmicos têm de ser cobertos.

e) A ocorrência de hipervolemia, sobrecarga sódica, distúrbios eletrolíticos ou ácidos-básicos não deve ser temidas nas reposições com soluções salinas. O rim é o grande regulador da distribuição hidroeletrolítica orgânica e encarrega-se das correções necessárias de excessos ou déficits, desde que a filtração glomerular seja mantida através da boa reposição. É lógico que os portadores de cardio e nefropatias prévias não se enquadram neste esquema, pois já tem muito sódio nas paredes dos vasos (cardiopatas) e não se pode contar com a eficácia filtrativa dos nefropatas.

f) A produção de lesões ultra-estruturais pulmonares - principalmente o edema intersticial - quando do uso "generoso" de soluções salinas, não deve ser temida. Antigamente atribuía-se

estas lesões à hipervolemia, mas trabalhos realizados com primatas e homens no Vietnam comprovaram a inexistência desta iatrogenia, porque as células do endotélio capilar pulmonar suportam grandes volumes intravasculares sem extravasamento para o interstício, desde que estejam íntegras, sem sofrimento prévio. Uma reposição volêmica precoce preserva a nutrição das células endoteliais e as torna resistentes aos extravasamentos. Por isso, sempre fomos a favor de reposições "generosas", preferindo exceder-se um pouco a praticar reposições insuficientes. É evidente que, na adoção desta orientação, deve-se partir do pressuposto da existência de rins e coração previamente normais.

Trabalho experimental produzido no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pelo Prof. Manoel Domingos da Cruz Gonçalves mostrou cabalmente que a hipervolemia não provoca edema intersticial quando a célula endotelial pulmonar está íntegra. A volemia de cães sadios foi dobrada em quatro horas com soluções salinas sem o mínimo de extravasamento para o interstício.

Ao finalizarmos este capítulo, relativo às reposições volêmicas no choque séptico, damos ênfase especial ao emprego de Soluções Hipertônicas de Cloreto de Sódio a 7,5%, também nesta fase clínica de choque. Este produto está sendo utilizado logo de início, assim que a veia é puncionada, como primeira medida, para, em seguida, praticar a reposição volêmica convencional. Os resultados obtidos podem ser considerados como muito bons e atribuídos à maciça reposição de sódio procedida.

O volume da reposição inicial variam entre 100 e 250 ml (ou 4/ml/Kg). Entretanto o emprego de novas doses ao curso do tratamento está sendo atualmente proposto por intensivistas, que, pelos bons resultados obtidos com a dose inicial, não desejam

ficar restritos aos benefícios transitórios da solução hiperosmolar.

As soluções hipertônicas de cloreto de sódio a 7,5% são atualmente veiculadas em Dextran 70.000 a 6,0%, pois este aumenta a sua permanência intravascular. O conjunto já é distribuído pelos laboratórios em um kit que contém o tubo plástico com o produto, um equipo de infusão e um cateter venoso, permitindo assim, sua utilização imediata.

Quando não se dispõe de kits próprios a solução hipertônica simples pode ser preparada misturando 70 ml da solução a 20% de CINA com 130 ml de soro fisiológico, obtendo-se 200 ml de solução a 7,56%.

Nota: Foi recentemente proposto pelo grupo de Holcroft a veiculação das soluções hiperosmolares de CINA a 7,5% em Dextran 70.000 a 12% sob a alegação de resultados mais duradouros.

Tratamento Específico.

Paralelamente às medidas gerais já estudadas, deve-se empreender o tratamento específico que, para os choques sépticos, compreende os seguintes tópicos principais:

- Combate ao Fator Etiológico - Processo Infeccioso.
- Combate aos Distúrbios Hemodinâmicos, Biológicos, Físicos e Químicos associados.
- Combate ao Excesso de Mediadores Humorais.

Combate ao Fator Etiológico - Processo Infeccioso.

Este é o mais importante tópico do tratamento específico do choque séptico. De nada valem os recursos terapêuticos gerais já citados e os que serão apontados se o tratamento específico do processo infeccioso não for também imediatamente empreendido.

O combate à infecção, é, portanto, indispensável em um choque séptico e compreende:

- a) Uso de antibióticos;
- b) Erradicação de focos sépticos.

Uso de Antibióticos.

A antibioticoterapia deve ser precocemente empreendida em qualquer forma clínica de choque, mormente em se tratando de um choque séptico. Seu uso deve ser iniciado antes mesmo da coleta de amostras sanguíneas, urinárias, nasofaríngeas e das secreções de focos infecciosos para cultura, identificação do(s) germe(s) responsável(eis) e subsequente antibiograma.

Para este início de tratamento, a escolha do antibiótico deve recair sobre os novos antimicrobianos de terceira geração, porque é crescente a virulência e resistência de germes, e o aumento da patogenicidade de cepas que eram anteriormente inócuas é surpreendente.

Uma vez obtida a seleção dos germes e respectivas sensibilidades, o antibiótico específico deve ser então empregado. Ocorre porém que, na maioria das vezes, os novos antibióticos são exatamente os mais eficazes contra ^{UMA} a gama imensa de germes patógenos comumente envolvidos no choque séptico, que se pode ver no Quadro 1.

QUADRO 1

PRINCIPAIS GERMES PATÓGENOS

Gram-Negativos	
Aeróbicos	Anaeróbicos
<p> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>oxytoca</i>, sp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>fluorescens</i>. sp <i>Proteus mirabilis</i>, <i>vulgaris</i>, sp. <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>cloacae</i>, sp. <i>Providencia rettgeri</i>, <i>stuartii</i>, sp. <i>Serratia marcescens</i>, <i>liquefasciens</i>, sp. <i>Salmonella typhi</i>, sp. <i>Shigella flexneri</i>, sp. <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>parainfluenzae</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Yersinia</i>, sp. <i>Bordetella pertussis</i> <i>Brucella melitensis</i>, <i>bovis</i>, <i>suis</i> <i>Gardnerella</i>, sp. <i>Actinobacter</i>, sp. <i>Citrobacter</i>, sp. <i>Hafnia</i>, sp. <i>Campilobacter</i>, sp. </p>	<p> <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>melaninogenicus</i>, <i>vulgatus</i>, <i>ovatus</i>, sp. <i>Fusobacterium</i> <i>nucleatum</i>, <i>necrophorum</i>, sp. <i>Veillonella</i>, sp. </p>
Gram-Positivos	
Aeróbicos	Anaeróbicos
<p> <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>agalactiae</i>, <i>pneumoniae</i>, <i>viridans</i>, <i>faecalis</i> etc. <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> </p>	<p> <i>Clostridium perfringens</i>, sp. <i>botulinicum</i>, <i>tetani</i> etc. <i>Actinomyces</i>, sp. </p>

Os principais agentes antimicrobianos de terceira geração atualmente disponíveis são:

Imipenem + Cilastatina - antibiótico bactericida, beta-lactâmico, veiculado em frasco-ampolas com 500 mg do produto em pó, que deve ser diluído em 120 ml de diluente e usado na dose de um ou 2 g ao dia, lentamente (20 a 30 minutos) na veia. A dose máxima é de 50 mg/Kg/24 horas. Nome comercial: Tienam.^(R)

Ceftazidima - antibiótico bactericida, beta-lactâmico do grupo das cefalosporinas, veiculado em frascos-ampolas de 1 g do produto em pó, que deve ser diluído (3 ml para aplicação intramuscular e 10 ml para intravenosa) e usado na dose de 1 g de 8\8 horas ou de 12\12 horas, intramuscular ou endovenosa lenta (5 a 10 minutos). A dose máxima é de 30 a 50 mg/Kg/24 horas ou até 6 g. Nome comercial: Fortaz.^(R)

Ceftriaxona - antibiótico bactericida, beta-lactâmico do grupo das cefalosporinas, veiculado em frasco-ampolas de 250, 500 e 1.000 mg, que deve ser diluído em 2, 5 ou 10 ml e aplicado por via intramuscular ou endovenosa lenta, na dose de 1 g de 12/12 horas. Nome comercial: Rocefin.^(R)

Cefoperazona - antibiótico bactericida, do grupo das cefalosporinas, veiculado em frasco-ampola de um ou 2 g, para diluição no ato. É usado na dose de dois a 4 g/24 horas de 12/12 horas por via intramuscular ou endovenosa. Nome comercial: Cefobid.^(R)

Cetotaxima - antibiótico bactericida, do grupo das cefalosporinas, veiculado em frasco-ampolas de 500 mg e 1 g, para diluição no ato, sendo utilizado na dose de dois a 4 g/24 horas, preferencialmente por via venosa. Nome comercial: Claforan.^(R)

Pefloxacina - antibiótico bactericida do grupo das quinolonas, veiculado em ampolas de 400 mg para diluição em soro glicosado a 5% e infusão vñosa lenta (uma hora) de 12/12 horas, na dose total de 800 mg/24 horas. O produto também é encontrado

sob a forma de comprimido de 400 mg para uso por via oral, na mesma dose. Nome comercial: Peflacin.^(P)

A ciprofloxacina é também uma útil quinolona que oferece resultados bastante semelhantes aos da Pefloxacina.

Anfotéricina B - este antibiótico está indicado quando a infecção responsável for fúngica ou quando o processo bacteriano é sucedido ou se acompanha do crescimento oportunístico de cogumelos. Não obstante o surgimento de antifúngicos de segunda geração como o Fluconazol, Cetoconazol e Isoconazol, a anfot^{er}icina B é ainda o principal recurso antibiótico disponível. Dose: 50 a 200 mg nas 24 horas. Nome comercial: Fungizon.^(P)

Aciclovir - este quimioterápico antiviral pode ser utilizado nas infecções virais comuns. Os resultados em matéria de cura ainda são precários, todavia eles impedem ou arrefecem a ativação viral, devendo por isso complementar a terapêutica antiinfecçiosa global, até que mais recursos realmente efetivos possam estar disponíveis. Dose: 1 g nas 24 horas. Nome comercial: Zorivax.

Esses antibióticos, segundo a literatura mundial, se equivalem em sua atividade bactericida, embora os fabricantes da ceftazidim^a apontem uma maior eficácia desta cefalosporina contra a *Pseudomonas-aeruginosa*, sabidamente mais resistente a antimicrobianos comuns.

Segundo os autores, a experiência deles sempre foi restrita a aminoglicosídeos para os tratamentos profiláticos e iniciais de infecções em geral, reservando como arma de terceira linha a ceftriaxona ^{→ Rocefin^(R)} para os casos mais graves ou rebeldes. Os resultados obtidos com esta cefalosporina têm se mostrado muito bom. Ainda não tiveram a oportunidade de usar as quinolonas (pe^floxacina), a cefoperazona, a ceftazidim^a ou o imipenem + cilastatina, mas já

temos conhecimento de bons resultados conseguidos por colegas experientes que recomendam estes produtos.

É oportuno ressaltar que o grande problema relativo ao uso prolongado destes novos antibióticos é a colite pseudomembranosa que pode surgir em razão da ativação do *Clostridium difficile*, que não é sensível a nenhum deles e que prolifera quando os outros são suprimidos.

Ao ressaltar o papel desses novos antibióticos, não desejamos relegar a um plano secundário os antigos antimicrobianos (antibióticos e quimioterápicos) que tão bons resultados ofereceram e ainda oferecem no combate às infecções. Queremos exaltar a eficiência ainda atual das penicilinas, ampicilina, carbenicilina, cefalotina, cloranfenicol, colistina, gentamicina, lincomicina, oxacilina, polimixina, ácido pipemídico, sulfametoxazol + trimetropima etc.

A principal via de aplicação dos antibióticos no choque séptico é a endovenosa, embora possa ser usada a via oral ou instilação por sonda nasogástrica, quando os enfermos não se encontrem em condições de deglutir. O uso digestivo é, muitas vezes, bastante oportuno, principalmente quando se tenciona realizar um combate mais eficaz aos processos infecciosos do tubo digestivo ou quando se pretende reduzir a virulência de bactérias intestinais e a possível translocação bacteriana.

O uso local de antibióticos é também medida de grande alcance no combate à infecção. Infecções cavitárias e feridas externas infectadas se beneficiam muito com a instilação tópica de antibióticos, principalmente o cloranfenicol.

Erradiação de Focos Sépticos.

Quando a infecção tem origem em ou forma focos sépticos - abscessos, coleções purulentas, tecidos necrosados ou supurados, lesões de vísceras ocas, deiscências de suturas, fleimões etc, pouco valem os melhores antibióticos, de segunda ou terceira geração, nas maiores dosagens.

Medidas de âmbito cirúrgico, como incisões, drenagens, debridamentos, ressecções de tecidos, reparo de lesões e correções de deiscências de sutura etc., é que são importantes, porque a infecção jamais será debelada sem a erradiação dos focos sépticos.

Está é uma conduta de capital importância que, no entanto, não é pacificamente aceita por muitos cirurgiões, por temor em praticar intervenções em pacientes com estado geral comprometido pela infecção,

Em nosso modo de ver, é preferível correr o risco de intervir em um paciente em pleno choque a deixá-lo morrer com focos sépticos que alimentam incessantemente uma infecção, que jamais será debelada por antibióticos, por melhores que eles sejam. Úteros supurados ou necrosados, vesículas gangrenosas ou perfuradas, segmentos intestinais necrosados, pâncreas necróticos etc., têm de ser removidos o mais precocemente possível. No que concerne a complicações. *P.O. devemos estar certos de que elas existem.*

Deve-se erradicar cirurgicamente o(s) foco(s) com uma generosa reposição volêmica, *sendo* surpreendentes os bons resultados obtidos e a maneira como esses pacientes suportam bem as cirurgias propostas.

Combate aos Distúrbios Hemodinâmicos, Biológicos.

Físicos e Químicos Associados.

Os pacientes vitimados por choques sépticos habitualmente se recuperam relativamente bem, quando se aplica corretamente as normas gerais já apontadas (principalmente uma reposição volêmica adequada) e quando se realiza um combate efetivo ao foco infeccioso (antibioticoterapia e erradicação cirúrgica). Se a recuperação não ocorre, deve ser cogitada a possibilidade de participação de distúrbios já estudados na fisiopatologia, que comumente agravam o choque e levam à refratariedade terapêutica, e que devem ser combatidos.

- a) Alterações do tono vascular;
- b) "Shuntagem";
- c) Agregação de células sanguíneas, marginação e aderência;
- e) Edema intersticial;
- f) Hiperatividade enzimática;
- g) Hipercoagulabilidade sanguínea;
- h) Hiperlipemia;
- i) Acidose;
- j) Translocação bacteriana intestinal.

Combate às Alterações do Tono Vascular.

Conforme vimos no capítulo da fisiopatologia, o tono vascular periférico no choque séptico pode se alterar no sentido de uma vasoconstrição intensa e persistente ou no sentido de uma grave vasoplegia.

(VC)

Choque Vasoconstritivo. (n. 1.8) (Gen. 1.11)

Neste tipo hemodinâmico de choque, existe excesso adrenérgico (catecolaminas) e o paciente se apresenta inicialmente com resistência periférica elevada (RP↑) e débito cardíaco alto (DC↑), mas logo evolui para uma queda do débito cardíaco (DC↓), ainda com resistência periférica elevada (RP↑), por constrição arteriolar persistente.

Embora esta não seja a forma mais comum de evolução dos choques sépticos (choque frio), ela pode ser observada em alguns casos, tornando necessária a prática de um bloqueio do excesso adrenérgico, para que o paciente se recupere.

O principal material terapêutico disponível para bloqueios adrenérgicos compreende:

- . Clorpromazina;
- . Glicocorticóides.

Os resultados obtidos com o emprego de Nitroprussiato, Dibenzilina, Isuprel, Fentolamina (Regitina), Prometazina (Fenergan), Droperidol, Ganglioplégicos etc. não foram compensadores e estes produtos não são mais utilizados para este fim, restando, na prática, somente os dois apresentados.

. Clorpromazina - Ela deve ser usada na dose de 0,1 a 0,2 mg/Kg, por via endovenosa e injetada lentamente, diluída em 20 ml de água. Ao término da injeção, os efeitos devem se fazer sentir até os primeiros 30 a 60 minutos, observando-se reaquecimento de extremidades, melhoria da perfusão do leito ungueal e aumento da diurese.

Os resultados que se obtém com a clorpromazina são geralmente bons, pois ela atua bloqueando os receptores alfa dos vasos, impedindo que o excesso de catecolaminas presente ative a

constricção arteriolar e pré-capilar. Ao ser removida a constricção arteriolar proximal e venular distal, o fluxo microcirculatório é restaurado, com um bom aporte de sangue e remoção das escórias metabólicas e dos mediadores que estagnavam a microcirculação. Além destas ações benéficas, a clorpromazina aumenta o fluxo sanguíneo renal e mesentérico, tem ação anti-histamínica e tranquilizante, não interferindo no cronotropismo cardíaco.

Geralmente, uma só dose de clorpromazina é suficiente, mas ela pode ser repetida sempre que a constricção volte a se instalar. É importante assinalar que o uso de qualquer bloqueador adrenérgico deve ser sempre precedido de uma boa e generosa reposição volêmica, para que não ocorra a perigosa desproporção conteúdo-contenente. Este é o principal risco que envolve o uso de bloqueadores adrenérgicos em geral. Com relação à clorpromazina, deve-se aduzir as seguintes restrições: não pode ser usada em pacientes idosos (depressão central) e em portadores de feocromocitoma.

. Glicocorticóides - Os principais glicocorticóides utilizados no choque são a hidrocortisona, a metil-prednisolona, a de dexametasona e a betametasona. A dose empregada varia com o produto, sendo de 50 mg/Kg/24 horas para a hidrocortisona, 10 mg/Kg/24 horas para a metil-prednisolona e de 2 mg/Kg/24 horas para a beta ou a dexametasona. O corticóide deve ser injetado de uma só vez na veia lentamente, ou fracionado, aplicando-se inicialmente a metade da dose e 1/4 da dose 6 a 12 horas após, sucessivamente. Usando-o fracionado, ao término da injeção os efeitos benéficos são logo sentidos e se prolongam por um bom período.

Os resultados obtidos com os corticóides podem ser considerados excelentes no que concerne à restauração da perfusão

microcirculatória e bloqueio da vasoconstrição excessiva. Atualmente já se sabe que esta ação benéfica resulta basicamente do bloqueio à liberação do tromboxane (potente vasoconstritor) quando a cortisona bloqueia a fosfolipase A2 e a cicloxigenase.

A par desta ação sobre o tono microcirculatório, a cortisona possui outras importantes propriedades, úteis à terapêutica dos choques sépticos, a saber:

. A ação protetora celular, por sua habilidade em manter íntegra a membrana celular, lisossomial e mitocondrial.

. Ação antiendotoxina específica, por neutralização do lipopolissacarídeo após combinar-se com o mesmo. Weil e Shubin comprovaram a redução das reações sistêmicas à injeção de endotoxina quando o animal era protegido com doses farmacológicas de cortisona;

. Ação antiagregante de células sanguíneas principalmente de plaquetas, que é fenômeno da maior importância no choque séptico. Esta ação da cortisona se deve à inibição da ativação do complemento e ao bloqueio à cascata do tromboxane e dos leucotrienos.

. Ação inotrópica cardíaca, atribuída à atividade protetora da fibra miocárdica, à diminuição da resistência periférica, à melhoria do fluxo coronário e ao aumento do retorno ao coração.

. Aumenta o retorno venoso.

. Inibição da degradação de neutrófilos e linfócitos.

Face às vantagens assinaladas e pela disponibilidade, é preferível realizar bloqueios adrenérgicos com os corticoesteróides. Os resultados que estão sendo obtidos são de tal forma agradáveis causa perplexidade quando a literatura mundial passou a contestar os efeitos benéficos da cortisona no choque, alegando inocuidade e falta de base fisiopatológica.

Recentemente porém, com a constatação do seu papel benéfico contra os efeitos danosos dos novos mediadores humorais, ficou comprovada a excelência do produto.

Os corticóides não podem, entretanto, ser utilizados indiscriminadamente pois encerram riscos e contra-indicações que devem ser respeitados, tais como:

. Provocam ou mantêm sangramentos em pacientes portadores de lesões hemorrágicas do tubo digestivo ou em grandes superfícies cruentas, pela desadesividade plaquetária. Este inconveniente deve ser cogitado principalmente em pacientes traumatizados infectados ou em processos sépticos peritoneais provenientes de perfurações (com ou sem ressecções) ou de suturas gastrointestinais;

. Possibilidade de disseminação de infecções por depressão imunitária, quando do uso prolongado do corticóide, é outro problema a ser cogitado. Entretanto, como no choque séptico só se usam doses maciças e únicas e sempre acompanhadas de antibióticos, a depressão imunitária transitória não é considerada;

. Possibilidade de problemas decorrentes de supressão da atividade suprarenal, Também não ocorrem por se usar doses maciças e únicas.



Choque por Vasodilatação. = VD = VASOPLEGIA. / Ativação do Sistema de Cininas/ endotoxinas.
 ↑ + Histamina, Serotonina e proteases lisossomiais.

No tipo vasoplégico, que é a forma mais comum de alteração do tono vascular no choque séptico, existe dilatação periférica intensa com estase e hipóxia celular estagnante, apresentando-se o paciente com resistência vascular periférica baixa (RP↓) e débito cardíaco elevado (DC↑) em quase todo o curso da evolução. Essa vasodilatação, como vimos, se deve ao acionamento precoce e intenso do sistema das cininas pela endotoxina, mas também participam do

processo várias proteases lisossomiais, a histamina e a serotonina (tem ação bidirecional).

O tratamento ou reversão deste quadro hemodinâmico pode ser obtido por duas vias:

Uso de Substâncias Vasoconstritoras (Noradrenalina, Metaraminol, Angiotensina II etc.).

Os efeitos colaterais e o fato de já existir muita catecolamina na circulação sistêmica restringem, de certa forma, o seu uso. Entretanto, quando se emprega a Dopamina ou a Dobutamina em doses ligeiramente maiores que as habituais, se obtém certo grau de "mobilização" do sangue estagnado na microcirculação, associado ao excelente efeito inotrópico cardíaco, que é bastante útil nesta fase. As doses normais de dopamina são de um a seis microgramas/Kg/minuto em infusão venosa, veiculada em soro glicosado a 5%. Quando existe vasoplegia pronunciada, usa-se uma dose maior de 10 microgramas/Kg/minuto. A solução de dopamina é preparada diluindo uma ampola de 50 ml de Revivan, que contém 50.000 microgramas do produto, em 500 ml de soro glicosado, obtendo-se uma solução que contém 100 yg por 1 ml, ou seja, cada gota contém 5 yg de dopamina. Nossa experiência com a dopamina é muito boa neste mister.

O uso dos demais vasoconstritores não está, todavia, totalmente relegado porque em casos extremos é perfeitamente justificável o uso de uma dose dita "de ataque", para uma brusca mobilização circulatória, à guisa de um "motor de arranque" e produção de uma "cabeça de pressão" para nutrir cérebro e coração. Para esse tipo de ação nós preferimos a noradrenalina, por sua ação mais rápida e eficaz.

Bloqueio ao Acionamento do Sistema das Cininas.

Esta é, a nosso ver, a melhor forma de abordar o problema da vasoplegia porque inibindo seus principais acionadores (complemento ativado, proteases lisossomiais e a própria endotoxina), as cininas não serão mais liberadas em níveis que possam interferir na vasomotricidade microcirculatória.

A inibição da ativação do complemento será estudada no tópico de recursos terapêuticos contra os novos mediadores humorais.

A inibição de proteases lisossomiais é realizada através do uso da Aprotinina (Trasylo1), polipeptídeo que se acopla às enzimas impedindo-as de acionar o sistema das cininas. A aprotinina deve ser usada por via venosa na dose de 15.000 unidades/Kg/24 horas. Sua aplicação deve ser contínua (gota a gota) precedida por uma dose inicial direta de 500.000 unidades. Cada ampola de Trasylo1 contém 100.0000 unidades de aprotinina. O uso da aprotinina sempre foi muito controvertido. Em nossas mãos, todavia, mostrou-se bastante útil, não só no concernente à neutralização do acionamento das cininas como também em relação às outras propriedades que possui, como: - inibição de enzimas vasotrópica (calicreínas, proteases, calidinas etc.); - bloqueio da autólise celular provocado por enzimas lisossomiais; - bloqueio da ativação do sistema fibrinolítico; - bloqueio da ativação precoce da pré-fase da coagulação; - bloqueio da ativação de polipeptídeos tóxicos acionados por proteínases; - ação antilipêmica etc.

A inibição do acionamento das cininas, promovido pela endotoxina, se inicia com os antibióticos, drenagens de abscessos, correção ou remoção de focos liberadores de bactérias e segue, mais modernamente, com o emprego de anticorpos monoclonais,

antiendotoxina, soro imune de bactérias comprometidas, globulinas hiperimunes, lipídio X etc.

Combate à "Shuntagem".

A abertura maciça de shunts arteriovenosos que acontece quando a perfusão está bloqueada (por vasoconstrição, agregados celulares, microtrombos) ou quando existe acidose ou beta-estimulação (catecolaminas) é altamente danosa, pois leva à queda da resistência vascular periférica e à hipóxia celular. Quando a passagem pelas comunicações arteriovenosas se torna preferencial, a hipóxia é mais grave ainda e deve ser combatida com energia. Esse agravamento é habitualmente detectado quando o paciente apresenta dinâmica circulatória muito ativa e redução do consumo de oxigênio.

Os principais recursos terapêuticos existentes são quase todos indiretos e compreendem combate à vasoconstrição, à agregação, à hipercoagulabilidade e à acidose metabólica. A única medicação de combate direto é o Propranolol, um beta-bloqueador, que já nos ofereceu bons resultados neste mister, porque a beta-estimulação abre shunts e, por conseguinte, o bloqueio os fecha. Deixamos de usá-lo pela depressão miocárdica que provoca.

Combate à Agregação de Células Sanguíneas.

Os problemas decorrentes da marginação e da agregação de células sanguíneas, principalmente de neutrófilos e plaquetas, estão sendo muito valorizados ultimamente. Frequentemente esse fenômeno é observado no choque séptico e já se conhece seus principais acionadores, que são a hipóxia das próprias células sanguíneas e os mediadores humorais liberados por ação das toxinas

bacterianas e que incluem o complemento ativado, o tromboxane TXA₂, o leucotrieno LTB₄ e a prostaglandina PGF-2- α .

O principal recurso terapêutico para reversão de uma agregação já presente reside no uso de Dextran-40, já analisado no tópico das reposições volêmicas, com suas indicações e restrições. Ele pode ser usado a 10% em volumes de 1.000 a 2.000 ml em soro fisiológico, nas 24 horas.

O Corticosteróide pode também ser usado, por seu poder de desagregação e pela interferência na produção dos mediadores humorais implicados. O combate específico à ação agregante dos mediadores implicados será estudado no tópico próprio adiante.

O tratamento profilático deve também ser aqui considerada porque a agregação é sempre esperada na vigência de uma infecção grave, sendo pois muito importante a profilaxia a ser precocemente empreendida por meio de uma "generosa" reposição volêmica (para evitar a hipóxia), de um combate vigoroso a focos de infecção e da prevenção da liberação dos mediadores humorais.

Combate ao Aumento da Permeabilidade Capilar.

Um aumento anormal da permeabilidade capilar é comumente observado no choque séptico, permitindo a passagem exagerada de água vascular e até de proteínas, para o interstício, levando assim ao edema intersticial e à hiperviscosidade sanguínea.

Como vimos no capítulo da fisiopatologia, esse aumento da permeabilidade pode ser provocado por diferentes fatores a saber:

- estase microcirculatória;
- liberação de histamina e de serotonina;
- ativação do sistema das cininas;
- ativação do sistema do complemento;
- liberação de leucotrienos e lesão direta da célula do endotélio capilar, por radicais livres de oxigênio, proteases lisossomiais ou pela própria endotoxina.

A terapêutica deste problema é principalmente profilática, sempre através de uma correta reposição volêmica, combate precoce à infecção e os demais recursos para prevenir a hipóxia celular e a liberação de mediadores nocivos responsáveis pelo aumento da permeabilidade capilar.

Uma vez já presente a permeabilidade capilar aumentada, o tratamento visa principalmente:

a) Interrupção da ativação do sistema das cininas pelas proteases lisossomiais através do uso de Aprotinina;

b) Bloqueio da liberação de histamina e serotonina por meio de Glicocorticóides;

c) Neutralização dos mediadores humorais implicados (complemento ativado, leucotrienos e radicais livres de oxigênio), que será estudada em tópico próprio;

d) recuperar o líquido extravasado para o interstício (vide abaixo).

Combate ao Edema Intersticial.

O principal problema fisiopatológico de edema intersticial é o bloqueio mecânico da perfusão microcirculatória. Ele é geralmente observado nas fases mais tardias da evolução do choque séptico e pode ser generalizado ou se localizar em determinados órgãos ou tecidos. O edema intersticial pode ter longa duração e persistir localizado mesmo após a recuperação hemodinâmica do paciente, provocando disfunções seletivas dos órgãos comprometidos. Um paciente que não urina ou que não ventila adequadamente, pode estar com edema intersticial renal ou pulmonar.

Uma vez detectado o edema intersticial, ele tem necessariamente de ser tratado e revertido, e isto pode ser obtido com:

- a) Albumina a 25% (50 a 100 ml de 6/6 horas);
- b) Manitol a 20% (1.000 ml gota a gota nas 24 horas);
- c) Dextran 40 ou 80 (1.000 a 1.500 ml a 10% em soro fisiológico, gota a gota nas 24 horas);
- d) Haemacel (1.000 a 2.000 ml a 3,5%, gota a gota nas 24 horas);
- e) Diuréticos (furosemida).

Os melhores resultados terapêuticos são obtidos com a albumina mas, como vimos, ela encerra problemas econômicos e de transmissão de moléstias. Entretanto, é sempre válido o emprego, mormente se o paciente em choque séptico e com edema intersticial for um cardiopata, porque o Manitol e os expansores plasmáticos podem agravar uma insuficiência cardíaca ao recuperarem a água extravasada para o interstício. Como se sabe eles já trazem a sua própria carga líquida, enquanto a albumina é veiculada em volume reduzido e concentrada a 25%. Quando o paciente não é um cardiopata, devemos dar preferência ao Manitol, por seu alto poder higroscópico e por sua ação antioxidante.

O uso de diuréticos com o objetivo precípuo de reduzir o edema intersticial só tem lugar quando for comprovada a existência de hipervolemia por reposição excessiva ou insuficiência miocárdica esquerda (Swan-Ganz). A prática de tentar "secar" o paciente não deve prevalecer na terapêutica do choque séptico; todavia quando houver edema intersticial pulmonar ou quando forem utilizadas grandes doses de Manitol, Haemacel ou Dextran, o diurético é útil para eliminar o líquido absorvido. O diurético

mais comumente utilizado é a Furosemida nas doses de 40 a 100 mg diretamente na veia.

Combate à Hiperatividade Enzimática.

Já foi demonstrado que o conteúdo enzimático do sangue de pacientes que sofrem hipóxia celular está muito aumentado, devido ao escapamento de enzimas lisossomiais do seu invólucro protéico. O choque séptico é exatamente uma condição em que existe grave hipóxia celular e, o que é mais grave, lesões celulares, diretas pela própria endotoxina, inundando o sangue de enzimas, principalmente proteases, com todos os sérios problemas já apontados no capítulo da fisiopatologia.

Cumprido, portanto, intervir com a máxima brevidade sobre a hiperatividade enzimática do sangue de chocados, quando ela se apresenta, para se evitar lesões celulares (proteases líticas), alterações na coagulabilidade sanguínea, ativação do sistema das cininas, ativação da cascata de eicosanóides (fosfolipase e cicloxigenase) etc.

O principal recurso terapêutico específico para combate a este problema é a Aprotinina (Trasylol), por via venosa, na dose de 15.000 unidades/kg/24 horas. A profilaxia desta problemática também é muito importante, e consiste no emprego precoce das medidas gerais que visam evitar a ocorrência de hipóxia, principalmente pela reposição volêmica precoce e adequada.

Combate à Hipercoagulabilidade Sanguínea.

Este fenômeno ameaça todos os pacientes vitimados por infecções graves ao formar microtrombos que obliteram a perfusão circulatória, criando obstáculos em órgãos vitais como o pulmão e os rins (síndrome pulmonar e anúria). Além disto, o fenômeno da

incoagulabilidade que advém quando os fatores de coagulação são consumidos, provocando sérias hemorragias, também deve ser bastante considerado por quem pretende realizar um tratamento adequado do choque séptico.

O principal material terapêutico disponível para corrigir uma hipercoagulabilidade instalada no choque séptico é a Heparina. Ela deve ser usada na dose inicial de 20.000 unidades/24 horas, empregando-se uma dose inicial de 10.000 unidades IV, seguida de duas doses de 5.000 unidades, 6 a 12 horas depois, controlando-se a necessidade de novas doses através do tempo de coagulação do paciente.

O objetivo primário da heparinoterapia é o de evitar a formação de trombos intravasculares e o consumo de fatores de coagulação seguido de hemorragia. Mas, a própria heparina, quando mal quantificada, pode levar à incoagulabilidade. Esse problema sempre suscitou dúvidas, que agora foram sanadas com a descoberta da Heparina de Baixo Peso Molecular que tem ação seletiva anti-fator X ativado. Esta substância tem ação antitrombótica mais potente, sem alteração significativa do processo de coagulação. A atividade anti-fator X é duradoura, podendo ser usada uma só dose de 3.050 unidades anti-fator Xa, que é veiculada em seringa-ampola de 0,3 ml, para ser aplicada de 12/12 horas ou de 24/24 horas.

Combate à Hiperlipemia.

A presença maciça de ácidos graxos livres observada no sangue de pacientes em choque séptico, decorrente da intensa lipólise provocada por catecolaminas, cininas, histamina e monoquinas (interleucina-1 e caquetina), cria sérios problemas pulmonares, porque elas ficam retidas nos seus capilares, produzindo

obstáculos à perfusão alvéolo-capilar e dano tóxico direto às células do endotélio.

Esta hiperlipemia deve, pois, ser sempre presumida e devidamente combatida, através de medidas profiláticas ou de combate direto.

A profilaxia compreende:

- arrefecimento da resposta adrenérgica excessiva com reposições volêmicas generosas;
- bloqueio dos excessos de cininas e histamina, com aprotinina e antihistamínicos;
- bloqueio dos excessos de monoquinas (vide capítulo de terapêutica específica para os novos mediadores humorais).

O tratamento direto da hiperlipemia deve ser praticado com a Aprotinina (Trasylol) que a par de sua ação anti-enzimática, tem propriedade antilipêmica apreciável. As doses empregadas são as clássicas de 15.000 unidades/Kg/24 horas.

Se uma Síndrome de Angústia Respiratória por embolia gordurosa já estiver presente, os demais recursos da terapêutica da síndrome pulmonar do chocado devem ser empregados.

Combate à Acidose.

A acidose observada no choque séptico pode ser de dois tipos, respiratória e metabólica. A acidose metabólica é decorrência do aporte inadequado de oxigênio e subsequente aumento do metabolismo anaeróbico, com acúmulo de ácido láctico. A acidose respiratória se instala quando a ventilação, a difusão ou a perfusão pulmonar apresentar problemas. Todas estas condições podem estar presentes no choque séptico e a acidose constitui ameaça permanente aos pacientes, com todos os seus efeitos (já apontados no capítulo da fisiopatologia).

Cumpra, portanto, utilizar todos os recursos disponíveis para evitá-la ou combatê-la e que compreendem:

a) Bicarbonato de Sódio a 8,4% (contém 1 mEq/ml) para combate à acidose metabólica. A dose a ser empregada em um determinado caso deve ser indicada pela medida do excesso de base (BE) do paciente, através da seguinte fórmula:

Bicarbonato necessário = $0,3 \times \text{peso corporal} \times \text{base excess (BE)}$ (em mEq).

b) Assistência Ventilatória rigorosa, com remoção imediata de problemas de ventilação em vias aéreas superiores, de atelectasias e de bloqueios alvéolo-capilares. Quando o problema é periférico e de difícil correção imediata, está indicada a Ventilação Mecânica, que constitui o grande recurso terapêutico para os casos de acidose respiratória.

Quando a assistência ventilatória-mecânica não estiver disponível ou se mostra ineficiente pela existência de comprometimento pulmonar orgânico irremovível, pode-se recorrer a uma correção medicamentosa da acidose respiratória com o próprio bicarbonato de sódio ou o tham.

c) Tham (ou Tris, Trisma, Talatrol etc.), que é um tampão orgânico aminado, veiculado em soluções preparadas com 36 gramas do produto, dissolvido em um litro de água destilada (solução 0,3 molar). Sua aplicação é endovenosa, num período de uma ou duas horas, com frequente controle de pH, pCO₂ e K⁺. É também muito importante uma vigilância e assistência ventilatória permanente, porque ele produz depressão respiratória.

Combate à Translocação Bacteriana Intestinal.

Como já foi demonstrado, o papel da translocação bacteriana pela mucosa intestinal isquêmica voltou a ser muito enfatizado,

após a comprovação da presença de bactérias oriundas do intestino de chocados, na cavidade peritoneal, em gânglios linfáticos mesentéricos e na circulação porta e sistêmica.

A participação do tubo gastrointestinal como fonte de bactérias e toxinas para todo o organismo, quando sua barreira mucosa é danificada, sempre foi bastante ressaltada, desde os postulados de Fine e está agora cada vez mais atual, quando se estuda a patologia dos mediadores humorais e a falência de múltiplos órgãos no choque. O choque, o trauma e a própria infecção aumentam a permeabilidade da mucosa às bactérias e toxinas, permitindo franca translocação bacteriana, que estimula a reação inflamatória e a resposta imunitária excessiva. Este problema assume foros de extrema gravidade, porquanto o fígado dos chocados também está com sua funcionalidade gravemente comprometida, incapaz, portanto, de detoxificar endotoxinas e estas passam a agir livremente se somando às toxinas oriundas do foco séptico.

Os principais recursos terapêuticos utilizados para redução da translocação bacteriana e seus efeitos nocivos são:

a) Medidas Gerais de sustentação de um bom nível de perfusão microcirculatória hepática e intestinal através de reposição volêmica generosa e bloqueio adrenérgico precoce porque o território esplênico é um dos que primeiro entra em constrição. Os bloqueios adrenérgicos podem ser realizados com a Cortisona ou a Clorpromazina. Estudos recentes têm, todavia, mostrado que os melhores resultados na redução da resistência vascular mesentérica e melhoria da perfusão intestinal, são obtidos quando se usa inibidores da síntese de tromboxane e antagonista de leucotrienos.

b) Antibioticotopia sistêmica, para combate aos germes que atravessam a barreira mucosa para a circulação.

c) Antibioticoterapia enteral, por via oral ou instilado através de sondas nasogástricas, para redução da virulência da flora intestinal in loco.

d) Hiperalimentação enteral. Este é um dos mais importantes recursos terapêuticos modernamente utilizados no choque séptico. Seu principal papel correlaciona-se ao suporte nutricional; porém, quando se verificou que o repouso intestinal prolongado, sem alimentos em seu interior, aumentava muito a translocação bacteriana, a hiperalimentação enteral passou a ser utilizada com o objetivo de reduzi-la. Acrescente-se ainda o fato de que as soluções de alimentação enteral contém e mantém estável a Glutamina, que é um aminoácido essencial que preserva a barreira mucosa intestinal contra a translocação de bactérias e toxinas. Ao que parece, a glutamina preserva a arquitetura normal do enterócito mesmo quando submetido às piores condições de perfusão. Nas soluções enterais, a glutamina permanece bastante ativa, estabilizando a mucosa, o que não acontece com o uso das soluções parenterais.

Além do seu importante papel na manutenção da barreira mucosa intestinal, a glutamina é fundamental para a produção de glutatião peroxidase (enzima antioxidante endógena natural) fabricada pelo fígado, que é seu maior produtor. A manutenção de bons níveis de glutamina no fígado é essencial à proteção antioxidante do organismo.

A preservação da integridade da mucosa intestinal transcende de importância quando se considera também seu papel imunitário. A atrofia da mucosa reduz a produção de IgA e ela ocorre quando o intestino fica longo período sem alimentos. Com o objetivo de preservar a função imunitária e o crescimento da mucosa do

intestino, tem sido usado experimentalmente, com bons resultados, um "fator de crescimento epidérmico" (epidermal growth factor).

O uso da Nutrição Parenteral já é antigo no choque e tem como objetivo arrefecer o estímulo à reação neuroendócrina excessiva. Porém, ela não impede a translocação bacteriana porque a glutamina de sua solução não fica estável. A hiperalimentação enteral leva essa vantagem porque, além de arrefecer a resposta neuroendócrina, ela inibe a translocação.

Todavia, com base na importância da glutamina, já estão sendo produzidas dietas de nutrição parenteral que preservam este aminoácido. Realmente estas dietas têm melhorado bastante a sobrevivência de animais de experimentação submetidos à quimioterapia e erradiação do abdome, evidenciando seu papel na produção de glutatião peroxidase.

Combate ao Excesso de Mediadores Humorais.

No capítulo da fisiopatologia, foram revelados os novos mediadores humorais, apontados como responsáveis por uma série de alterações orgânicas observadas na vigência de infecções graves e que são liberados na reação orgânica à inflamação ou a qualquer injúria grave.

Com relação ao tratamento, é importante esclarecer previamente que as medidas terapêuticas de combate ao excesso destes mediadores endógenos e seus efeitos danosos não prescindem, em hipótese alguma, das clássicas medidas de ordem geral já referidas, como reposição volêmica "generosa", ventilação adequada e combate à infecção (antibióticos e cirurgias apropriadas).

O alvo primário do combate ao excesso de mediadores humorais é a endotoxina, pois ela é a grande responsável pela liberação

exagerada dos mesmos. Os principais recursos atualmente empregados em seu combate são:

O Anticorpo Monoclonal contra o núcleo comum do antígeno lipopolissacarídeo da endotoxina do germe comprometido é o mais importante e moderno recurso terapêutico disponível contra as toxinas microbianas. Os trabalhos mais recentes têm demonstrado o seu valor, principalmente no que se refere ao bloqueio da marginação e aderência de neutrófilos ao endotélio capilar, aumentando em muito a sobrevivência na sepse. Esta sendo ainda comprovado o benéfico papel dos anticorpos monoclonais na atenuação da liberação da cascata das monoquinas (interleucina-1, interleucina-6 e caquetina), dos eicosanóides e de radicais livres de oxigênio.

O anticorpo monoclonal é o selo do grande progresso havido na terapêutica do choque séptico. A bioengenharia não se restringiu à criação de anticorpos voltados para a endotoxina, para o lipopolissacarídeo ou para as bactérias comprometidas. Ela já extrapolou a atualmente são produzidos anticorpos monoclonais anti-TNF, antinterleucinas-1 e 6 e até anti-CD 18 (proteína de aderência dos neutrófilos). Este último designado como MoAb 60-3 reduziu bastante a mortalidade de primatas submetidos a choque.

Ainda na era dos anticorpos, tem sido também utilizado, com bons resultados, o Soro Imune das bactérias comprometidas e Globulinas Hiperimunes, que já são de uso mais antigo e estão cedendo lugar aos anticorpos monoclonais, mais eficazes no combate à endotoxina.

Ainda se encontram em fase de estudos os imunomoduladores inespecíficos como o muranil dispeptídeo e a arginina, e o lipídio X (subunidade incompleta atóxica do lipopolissacarídeo da endotoxina).

ação sobre diversos mediadores endógenos, fundamentada em dados fisiopatológicos concretos.

- Para os Opióides Endógenos.

O papel danoso da endorfina (o mais ativo opóide endógeno), relativo à depressão miocárdica e aumento da resistência pulmonar, pode ser perfeitamente bloqueado. O material terapêutico empregado com esse fim é o Naloxone.

Todavia, na prática, os resultados deste bloqueador opiáceo não se mostraram muito bons, ao contrário do que se propalou inicialmente. As tentativas com seu sucedâneo, dez vezes mais potente, o Naltrexone, já se mostraram melhores. Foi também tentado o uso associado de naloxone ao glicocorticóide com bons resultados, mas não se conseguiu atribuir ao primeiro os principais efeitos benéficos e sim à cortisona.

O cloridato de naloxone e o de naltrexone são veiculados em ampolas de 25 mg e podem ser injetados, gota a gota, lentamente na veia do paciente, devidamente diluídos.

- Para Prostaglandinas Danosas: Tromboxane e Prostaglandina PGF₂

O tromboxane e a PGF₂ são as prostaglandinas que no choque séptico provocam agregação de células sanguíneas e intensa vasoconstrição. Os recursos terapêuticos disponíveis contra elas se subdividem em três grupos, de acordo com o modo de ação, a saber:

Inibidores de Enzimas Conversoras ou Sintetizadoras de Prostaglandinas:


- 1 - Corticosteróides - inibem a fosfolipase A2;
- 2 - Aspirina, Ibuprofeno e Indometacina - inibem a ciclooxigenase;
- 3 - Aprotinina - inibidor enzimático geral (fosfolipase A2 e ciclooxigenase);
- 4 - Dazoxiben - inibe a síntetase do tromboxane.

Antagonistas dos Receptores de prostaglandinas:

- 1 - PAT2 - antagonista do receptor do tromboxane;
- 2 - 13-APA - antagonista do receptor de tromboxane.

Prostaglandinas de Ação Oposta ao Tromboxane:

- 1 - Prostaciclina (PGI₂) - ação desagregadora e vasodiladora;
- 2 - Prostaglandina PGE₁ - ação desagregadora; redução da quimiotaxia de neutrófilos; inibição da ativação de macrófagos; inibição da proteólise; inibição da liberação de radicais livres de oxigênio pelos neutrófilos etc.;
- 3 - Prostaglandina PGE₂ - ação imunossupressora.

 A terapêutica específica do excesso de prostaglandina é realizada com a Cortisona e a Aprotinina, pois as formas injetáveis de Aspirina, Ibuprofeno e Indometacina não são mais encontradas e ainda não dispomos de dazoxiben, PTA2, 13-PTA. A prostaciclina PGI₂ injetável também não existem em nosso mercado.

Os bons resultados oferecidos pela cortisona no choque, inclusive em bloqueios adrenérgicos, eram principalmente devidos aos bloqueio da liberação de tromboxane que ela realizava, impedindo que ele potencializasse a constrição microcirculatória e

promovesse a indesejável agregação celular. Sendo este bloqueio extensivo também à síntese de leucotrienos ficou fácil agora compreender o chamado "bloqueio adrenérgico".

As doses de corticóide empregadas com o propósito de reduzir o excesso de tromboxane são as clássicas doses farmacológicas, ou seja, 50 mg/Kg/24 horas para a hidrocortisona; 10 mg/Kg/24 horas para a metil prednisolona e 2 mg/Kg/24 horas para a dexametasona.

- Para Leucotrienos.

Os leucotrienos LTB₄, LTC₄ e LTD₄, quando liberados em excesso, são bastante nocivos e isto ocorre frequentemente no choque séptico. Como vimos, eles provocam marginação e aderência de neutrófilos às células do endotélio capilar, aumento da permeabilidade capilar; vasoconstrição geral com isquemia de órgãos vitais e broncoespasmos intensos.

Os recursos terapêuticos disponíveis para combate a estes efeitos nocivos dos leucotrienos também se apoiam nos Glicocorticóides que inibem a formação do ácido araquidônico, ficando a lipoxigenase sem substrato para síntese dos mesmos. As doses são as clássicas e já assinaladas.

O caminho mais curto para eliminar-se a produção excessiva de leucotrienos seria o da inibição da lipoxigenase, mas nada existe ainda de específico. Sabe-se, entretanto, que os "varredores" de radicais livres de oxigênio têm também esta propriedade e podem ser usados com esse objetivo.

Estão em fase de estudos alguns inibidores seletivos da síntese de leucotrienos, como o U-60257, e antagonistas de receptores dos mesmos, como o EPL-55712 e o LY 203647, que não foram ainda liberados para uso clínico.

- Para Excesso de Fosfolipase A2:

O principal recurso terapêutico disponível para esse fim é a Cortisona, pois ela é seu mais potente inibidor. Esta é mais uma importante ação útil da cortisona no choque.

- Para as Interleucinas - 1 e 6:

Como vimos, estas citocinas produzidas por macrófagos ativados na resposta imunitária intensa fazem parte de uma verdadeira "cascata" de monoquinas, com a série de efeitos nocivos já assinalados, dos quais os mais importantes são: o hipermetabolismo exagerado, a proteólise muscular e a proliferação de fibroblastos e colágeno a distância, que aumentam sobremaneira a mortalidade no choque séptico.

Os recursos terapêuticos utilizados no combate ao excesso de interleucinas incluem-se em três grupos, a saber:

1 - Arrefecimento da resposta imunitária presente. Neste grupo incluem-se os antiinflamatórios não esteróides (ibuprofeno, indometacina, etc.); as prostaglandinas imunossupressoras (PGE₂); o hormônio do crescimento humano, por sua ação anaeróbica protéica; a arginina (imunomodulador); os anticorpos monoclonais antiendotoxinas específicas; etc. Este material já é de uso corrente nos EUA e tem oferecido bons resultados, principalmente no concernente aos anticorpos monoclonais, porque além dos voltados especificamente para a endotoxina já foram criados anticorpos monoclonais para interleucinas-1 e 6. Outro recurso recente para arrefecimento da intensidade da resposta imunitária reside exatamente no uso de outras interleucinas que, ao contrário das demais, reduzem os efeitos adversos da inflamação, como ao contrário das demais, reduzem os efeitos adversos da inflamação,

como as interleucina-4 e 8. A interleucina-4 provém de células T ativadas e a IL8 inibe a acumulação de neutrófilos.

2 - Correção das causas mais ativas de estímulo à liberação de interleucinas. O uso de antibióticos e correções cirúrgicas de focos infecciosos, tecidos traumatizados ou necrosados, coágulos, fraturas e outras lesões anatómicas reduz bastante o estímulo, pois estes são seus principais acionadores.

3 - Redução da resposta neuroendócrina através de reposições volêmicas "generosas" e principalmente da Hiperalimentação Parenteral ou Enteral são também muito importantes. Com estas medidas, a resposta neuroendócrina excessiva e os estímulos à liberação de interleucinas e demais mediadores são muito arrefecidos.

É grande a valorização atual do emprego da hiperalimentação parenteral no choque, que era prática antiga e que foi novamente retomada, por seu importante papel ao arrefecimento do estado hipermetabólico consumista que nele se instala. Com o uso de soluções melhor balanceadas no concernente a hidratos de carbono, proteínas e, principalmente, aos lipídios do grupo ômega 3 (que não dão origem a ácido araquidônico, precursores de prostaglandinas e leucotrienos indesejáveis), estão sendo agora obtidos bons resultados. Ademais, agora, com o desenvolvimento das dietas parenterais que preservam a glutamina, mais consistente está a indicação deste recurso na prevenção da liberação exagerada de monoquinas indesejáveis. Nos casos em que a via digestiva pode ser utilizada ainda prevalece a indicação da Hiperalimentação Enteral.

A redução da resposta neuroendócrina excessiva provocada por interleucinas pode também ser obtida pelo uso do Hormônio do Crescimento que além de arrefecê-la, estimula a pré-síntese de aminoácidos.

- Para a Caquetina (TNF).

O material terapêutico para o combate à ação danosa desta monoquina compreende, teoricamente, as mesmas substâncias utilizadas com relação às interleucinas-1 e 6 e ao complemento ativado.

Todavia, experimentos recentes têm evidenciado ótimos resultados com a utilização de Anticorpos Monoclonais Anticaquetina Humana, em macacos que recebem doses letais de Escherichia coli. Alguns resultados promissores têm sido também obtidos em animais submetidos a administração prévia de pequenas doses de caquetina ou interleucina-1, tornando-os posteriormente mais resistentes a doses letais de caquetina, sugerindo a indicação desta espécie de pré-tratamento. O pré-tratamento está sendo também realizado experimentalmente com o TNF humano recombinante. Ratos pré-tratados com este material se mostraram mais resistentes ao choque séptico.

Estão também sendo testados alguns inibidores da cicloxigenase principalmente ibuprofeno na proteção de animais que recebem injeções letais de caquetina ou a associação deste inibidores com anticorpos anticaquetina, mas os resultados necessitam uma reavaliação mais precisa, pois os inibidores da cicloxigenase predispõem ao aparecimento de ulcerações gastrointestinais.

Com relação aos recursos práticos e disponíveis em nosso meio, a Cortisona continua sendo usada na supressão da liberação de TNF e de interleucinas.

A principal perspectiva do futuro está, todavia, na atuação sobre os genes que contém o código genético do ativador da secreção da caquetina, pois foi constatada a existência de ratos

com maior ou menos habilidade genética de produção de TNF e que sofrem mais ou menos os efeitos da agressão bacteriana. Este fenômeno também pode ocorrer no humano e quando se estiver diante de um paciente com respostas exageradas, pode ser possível, através de manipulações de Engenharia Genética, sua transformação em um ser menos reativo. A Engenharia Genética, usando as ferramentas da biologia molecular, poderá pois, no futuro, modular a produção de TNF do animal, frente a uma infecção. A supressão completa do TNF da circulação, entretanto, não oferece os resultados desejados, porque os animais ficam muito susceptíveis à injeção de bactérias vivas, mesmo em doses mínimas. O ideal seria modular-se geneticamente uma resposta adequada de caquetina, frente a uma infecção.

- Para Radicais Livres de Oxigênio.

O grande poder tóxico dos radicais: superóxido (O_2); peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e hidroxila (OH) sobre a célula, quando são gerados em grandes quantidades pelos neutrófilos e macrófagos em geral, constitui problema da maior relevância em um choque séptico. As enormes quantidades geradas nesta afecção ultrapassam em muito a faculdade inativadora natural do organismo e estes radicais livres precisam ser combatidos artificialmente antes que exerçam sua citotoxicidade no local da afecção e a distância, em órgãos não inicialmente comprometidos.

Os agentes terapêuticos comumente empregados neste combate são denominados de varredores ou antioxidantes e incluem substâncias que bloqueiam sua síntese ou os inativa, logo que são produzidos em excesso.

Os melhores "varredores" são os produzidos normalmente pelo organismo e são denominados de endógenos ou naturais. Existem,

entretanto, "varredores" que não fazem parte da fisiologia normal, mas exercem mais bem esta ação ao serem introduzidos no organismo (exógenos).

Os principais varredores de RLO conhecidos até o presente, e respectivos modos de ação, são:

- . Glutatião peroxidase - endógeno, inativador;
- . Superóxido dismutase - endógeno, inativador;
- . Catalase - endógeno, inativador;
- . Vitaminas C,E,B2,B3 - exógenas, inativadoras.
- . Cortisona - exógena, inibidora da síntese;
- . Alopurinol - exógeno, inibidor da síntese;
- . Manitol - exógeno, inativador e inibidor;
- . Glicose/insulina - exógeno, inibidor;
- . Outros inibidores da lipoxigenase, prostaglandina PGE1, - caroteno, metionina, cisteína, tirosina, transferrina, ceruloplasmina, colesterol, ácido úrico, estradiol, zinco etc.

Os mais eficientes antioxidantes endógenos (a glutatião peroxidase, a superóxido dismutase e a catalase) já estão sendo artificialmente produzidos e empregados nos EUA, para inibição do excesso de radicais livres de oxigênio. No Brasil ainda não dispomos do produto, não tendo, por isso, condições de avaliá-lo. Existem, entretanto, muitos outros "varredores" exógenos que têm oferecido bons resultados na prática.

Nossa melhor experiência com "varredores" da RLO reside no emprego do Manitol. Por sugestão do Prof. Helion Pôvoa Filho, foi empregado este produto na varredura de radicais livres de oxigênio, tendo obtido resultados que foram muito bons. O manitol foi empregado em soluções a 5%, ministrado continuamente, gota a gota, endovenosamente, em volumes de 1.000 a 2.000 ml/24 horas. Atribui-se que os bons resultados obtidos pelo produto se devam à

sua ação "varredora" e não ao poder higroscópico e diurético que também possa possuir.

O Manitol foi utilizado, no Brasil, em 14 casos de infecção peritoneal, sendo que, em cinco pacientes com peritonite grave, foi comprovada a nítida melhora do quadro tóxico que apresentavam, não obstante estarem ainda com a infecção cavitária, que foi posteriormente corrigida cirurgicamente. Em sete casos a melhora tardou, só sendo observada 24 a 72 horas após o uso contínuo do manitol. Em dois pacientes, não observou-se alteração alguma do quadro tóxico, mas eram casos muito graves que faleceram algumas horas após o atendimento. Estes dados reportam-se ao quadro tóxico dos pacientes e não a curas, pois as patologias responsáveis eram de caráter grave e demandavam soluções eletivas do âmbito da cirurgia. Neste grupo de pacientes estudados separadamente, foram também utilizadas as medidas gerais e as de tratamento específico empregadas aos demais casos, mas a mortalidade manteve-se em níveis elevados (46,5%).

O manitol a 5% mostrou-se também bastante útil na recuperação de um caso de grave infecção pulmonar pós-trauma seguida de síndrome de angústia respiratória. Não obstante a toxicidade destes quadros, a paciente, conseguiu ultrapassar as fases mais agudas sem sofrer o dano tóxico correspondente. Acreditamos que os bons resultados relativos ao quadro tóxico, obtidos pelo manitol se deve mesmo a sua ação "varredora" de radicais livres de oxigênio.

O produto é facilmente disponível em nosso meio, não requer preparação laboriosa e alcança os objetivos propostos; por isso, segundo a literatura, ainda não estão sendo testados os demais "varredores" acessíveis como as vitaminas C, B2 e B3, a glicoinsulino-terapia, a metionina etc. A glutatíon peroxidase, a superóxido dismutase e a catalase ainda não são disponíveis no

Brasil. O alopurinol e a vitamina E não são encontrados na forma injetável.

É fundamental a inclusão de um tópico especial relativo a terapêutica de uma das complicações mais precoces e frequentes do choque séptico que é a síndrome de angústia respiratória (SAR).

Terapêutica da Síndrome da Angústia Respiratória.

O tratamento desta complicação tem quatro objetivos principais que são:

1^o) Suporte Ventilatório - para restaurar a função dos alvéolos mal ventilados e evitar que eles colem ou se encham de líquidos.

2^o) Manutenção do fluxo sanguíneo do pulmão - para aumentar a perfusão das unidades ainda ventiladas.

3^o) Reverter a lesão da membrana alvéolo-capilar - para reduzir ou cessar o extravasamento transcilar para o interstício.

4^o) Reduzir o edema intersticial presente.

O suporte ventilatório é o mais importante recurso terapêutico e o método a ser empregado deve ser o mais adequado ao caso ou à fase evolutiva em que se encontra a síndrome. O apoio ventilatório inicial (hipoxemia leve) inclui o uso de inalações em respiração espontânea de misturas ricas em oxigênio, por meio de máscaras ou nebulizadores, para elevar o pO_2 a níveis aceitáveis. Se a hipoxemia persistir, não obstante o aumento da $FI O_2$ até 50, estará indicado um suporte ventilatório mais ativo com ventiladores mecânicos ciclados por volume, em ventilação assistida. A eficácia deste deve ser frequentemente aferida e, se forem necessárias misturas muito ricas para manter a pO_2 , deve ser empregado o PEEP. Desnecessário se torna dizer que para fiel execução deste suporte ventilatório deve ser convocado o

especialista, de vez que, quando mal utilizado, este recurso terapêutico pode se tornar nocivo, pelo barotrauma ou intoxicação pelo oxigênio.

A manutenção do fluxo sanguíneo ao pulmão é também muito importante a uma boa terapêutica da SAR. Os principais recursos terapêuticos disponíveis compreendem uma boa reposição volêmica e o emprego de drogas vasoativas para combate aos distúrbios do tono vascular presentes. Todo este material terapêutico e a melhor maneira de utilizá-lo já foi sobejamento estudo nos tópicos próprios, neste trabalho, com destaque especial para os expansores plasmáticos, soluções salinas, corticoesteróides, aprotinina, bloqueadores de cininas etc.

A reversão da lesão da membrana alvéolo-capilar pode ser obtida interrompendo a ação dos agentes que a danificam e aguardando a recuperação das lesões já produzidas, com base na faculdade natural do organismo de fazê-lo. O principal agente agressor é a infecção presente e esta deve ser combatida sistematicamente com os antibióticos apropriados ou com medidas cirúrgicas de remoção ou drenagem de focos sépticos.

Constituem também agentes agressores importantes os distúrbios etiopatogênicos que acompanham os choques sépticos em geral como as alterações da vasomotricidade arteríolo-capilar; agregação de células sanguíneas; aumento de permeabilidade capilar; hiperatividade enzimática; hipercoagulabilidade sanguínea; hiperlipemia; acidose e, principalmente, o excesso de mediadores humorais. Os recursos terapêuticos adequados a estes problemas, já foram estudados no tópico de Combate aos Distúrbios Hemodinâmicos, Biofísicoquímicos Associados.

A redução do edema intersticial é imperiosa porque esta é a lesão fundamental da SAR; é a primeira a se instalar e induz o

desenvolvimento das demais alterações fisiopatológicas. Por isso os meios terapêuticos para sua reversão são de capital importância e devem ser empregados quando surgirem os primeiros sintomas. O material terapêutico que se dispõe para esta remoção do edema intersticial compreende: albumina a 25%; Haemacel; Dextran 40; Manitol a 20%; diuréticos e restrição de líquidos. Dentre estes recursos, o que realmente oferece melhores resultados é a albumina, mas, por motivos econômicos ela não pode ser usada nos volumes desejáveis (200 ml/24 horas). Ela pode ser substituída ou intercalada com Haemacel, Dextran ou Manitol sempre acompanhados de um diurético para eliminar a água absorvida e evitar hipovolemias.

CONCLUSAO

Face ao grande número de propostas terapêuticas formuladas, julgamos ser necessário apresentar de forma sintética o que se pode fazer atualmente, em nosso meio, diante de um choque séptico.

Partindo-se do pressuposto lógico de que já tenham sido praticadas as medidas prioritárias do tratamento: manutenção da perviedade de vias aéreas para ventilação adequada, acesso venoso para infusões, reposição volêmica inicial e primeiro combate ao foco infeccioso, apontaremos de modo sumário e em sequência cronológica, os principais recursos terapêuticos a serem aplicados:

1º - Reposição Volêmica. Prosseguir a reposição inicial com soluções salinas e glicosadas (1:1) em volume mínimo de 50 a 60 ml/Kg/24 horas. O volume diário e a velocidade da infusão dependem das perdas havidas (principalmente através de exsudatos) e da resposta renal (diurese). A solução salina constitui a base das reposições volêmicas no choque séptico, mas pode ceder lugar a outro material terapêutico, na medida em que surjam os distúrbios fisicoquímicos já assinalados. O sangue, o plasma, os expansores plasmáticos sintéticos e a albumina têm indicação própria e oportuna, conforme vemos adiante.

O sangue deve ser reservado para os casos de sepse associados à perda sanguínea prévia ou ulterior. O plasma seria o material terapêutico ideal sob o ponto de vista fisiopatológico, porém, o risco de transmissão de moléstias induz ao uso de seus derivados ou substitutos como o Haemacel ou o Dextran 40. Este último deve ser reservado para os casos em que exista hipercoagulabilidade ou se suspeite de presença de agressão celular ativa. O Dextran 40 não pode porém ser utilizado quando existirem superfícies cruentas ou soluções de continuidade gastrointestinais, sob o risco de sangramento. O Haemacel não tem este risco e constitui excelente substituto do plasma. Todos os expansores plasmáticos citados e mais a albumina, têm ainda a propriedade de atraírem água extravasada para o interstício para a luz vascular repondo melhor ainda a volemia. O Dextran 40 pode ser usado em doses de 500 a 1.500 ml nas 24 horas e o Haemacel em volumes até 2.000.

2º - Prosseguir o combate à infecção, através de antibióticos selecionados por antibiograma. Não esquecer das medidas de âmbito cirúrgico para reparo ou drenagem dos focos de infecção. A relutância ou demora em praticar atos cirúrgicos por temor em intervir em pacientes em precário estado geral sentencia os mesmos à morte porque sem a remoção de um foco não haverá antibiótico em quantidade ou geração capaz de debelar a infecção. É surpreendente a maneira como os pacientes chocados suportam bem as intervenções após rápido preparo.

3º - Corticosteróides. Usar objetivando principalmente sua ação sobre os mediadores humorais liberados em níveis nocivos, ou seja, evitar a ativação do Complemento; reduzir a liberação de tromboxane e de leucotrienos por inibição da

fosfolipase A₂; inibir radicais livres de oxigênio e opióides endógenos. Através destas propriedades a cortisona, seguramente, reduz a marginação e agregação de células sanguíneas; inibe o acionamento de cininas (responsáveis pela "shuntagem" e vasoplegia periférica); diminui a permeabilidade capilar exagerada; evita a broncoconstrição e bloqueia a vasoconstrição arteriolar excessiva. Além desta atuação sobre os mediadores nocivos a cortisona é cardiotônica, protege as membranas celulares (inclusive do endotélio capilar) e tem ação antiendotoxina específica.

Nossa posição de franca retomada do uso de cortisona no choque séptico e empregando-a precocemente tem base fisiopatológica sólida, com resultados terapêuticos que confirmam seu valor.

As doses usadas são as clássicas, ou seja: 50 mg/Kg/24 horas para cortisona; 10 mg/Kg/24 horas para metil prednisolona e 2 mg/Kg/24 horas para dexametasona e betametasona. Preferimos fracionar a dose total, dando inicialmente a metade do total e os dois quartos restantes após seis e 12 horas, por via endovenosa. Estas doses podem ser repetidas nos dias subsequentes.

4º - Anticoagulação com heparina ou fraxiparina. Deve ser precocemente empreendida pois a hipercoagulabilidade sanguínea ameaça constantemente o paciente séptico face ao constante acionamento dos mecanismos de coagulação pelos mediadores humorais (complemento ativado, tromboxane, PGF₂ e leucotrienos) e pela própria endotoxina.

Nossa preferência atual recai sobre a fraxiparina - heparina de baixo peso molecular, que inibe seletivamente o fator X

ativado, evitando microtrombos sem provocar sangramentos. A heparina ou o Dextran 40 também podem ser usados objetivando a anticoagulação, mas exigem controle mais rigoroso e têm algumas restrições. A dose ideal de fraxiparina é de 3.000 unidades de 12/12 horas (um kit de 12/12 horas). A dose total de heparina nas 24 horas é de 20.000 unidades. Iniciar com 10.000 unidades seguida de duas doses de 5.000 unidades, seis e 12 horas após, controlados pelo tempo de coagulação. O Dextran 40 com fins de anticoagulação deve ser usado na dose de 500 ml/24 horas, gotejado lentamente na veia.

5º - Suporte ventilatório. Inicialmente através de cateteres ou máscaras, ministrando misturas ricas de oxigênio em ar atmosférico (FIO₂ de 40%), devidamente umidificados (nebulização) com água pura. Este é o suporte ventilatório mínimo e ideal para manutenção dos pacientes ao curso do tratamento do choque não complicado. Se, entretanto, começar-se a notar hiperpnéia (acima de 30 incursões) ou o laboratório evidenciar hipoxemia (paO₂ abaixo de 80 mmHg) deve ser instituída uma ventilação mecânica assistida, para sustentar a paO₂ nos 80 mmHg ou, pelo menos, acima de 65 mmH em fluxo inspiratório de 40%. Se, apesar disto, a hipoxemia agravar para níveis de paO₂ abaixo de 65 mmHg. denotando comprometimento alvéolo-capilar grave, deve ser instituída uma ventilação mecânica assistida com PEEP, que oferece ventilação mais eficiente e combate à "shuntagem".

6º - Drogas Vasoativas. O uso destas substâncias não é prioritário desde que a devida profilaxia dos distúrbios da vasomotricidade tenha sido praticada com uma boa reposição volêmica e cortisona. Caso porém se constate a existência de

vasoplegia, shuntagem ou vasoconstrição excessivas, deve-se partir para as drogas específicas.

Para vasoconstrição excessiva (resistência periférica aumentada, choque frio) estão indicadas a clorpromazina ou a cortisona. A clorpromazina na dose de 0,1 a 0,2 mg/Kg/24 horas, ministrada lentamente na veia, diluindo uma ampola de ampicilil (5 ml), que contém 25 mg do produto, em 20 ml de água. Cada 1 ml da solução contém 1 mg. A cortisona que mais utilizamos é a betametasona, na dose de 2 mg/Kg/24 horas, ministrando a dose total diretamente na veia ou fracionando-a.

A vasoplegia (resistência periférica diminuída, choque quente) pode ser combatida por duas vias. Através de substâncias vasoconstritoras como noradrenalina, metaraminol, angiotensina II e dopamina ou através da inibição do acionamento das cininas (principais responsáveis pela vasoplegia e "shuntagem") com a aprotinina (Trasylo1). Dentre os vasoconstritores preferimos a dopamina por sua propriedade inotrópica e por poupar a perfusão renal. Ela deve ser usada na dose de 10 yg/Kg/minuto quando o objetivo é combater a vasoplegia (vide preparo da solução no trabalho). AP aprotinina (Trasylo1) também constitui excelente meio de combate à vasoplegia e à "shuntagem", na dose de 15.000 unidades/Kg/24 horas, ministrada gota a gota na veia, inibindo as enzimas acionadoras de cininas e de muitos mediadores humorais.

O controle da suficiência desta modificação é feito através de sinais clínicos clássicos e pela diurese horária.

7º - Amparo Cardíaco. O coração tem que ser efetivamente amparado no choque séptico, não somente pela má perfusão que sofre mas também pelo dano tóxico de produtos liberados a distância. Esse amparo se inicia pelo uso de drogas

cardiotônicas e reguladoras do ritmo e segue com um suporte ventilatório adequado (já visto) e um combate rigoroso à acidose e aos distúrbios eletrolíticos.

Dentre os cardiotônicos destacamos os digitálicos (preferimos o lanatosídeo C na dose de 0,4 a 0,8 mg), a dopamina e dobutamina. A dose de dopamina deve ser baixada para 5 µg/Kg/minuto se ela já estiver sendo usada com outros fins, pois a vasoconstrição das doses maiores não é desejável. A dobutamina tem efeito cardiotônico mais potente e quase não interfere na vasomotricidade periférica. Ela é usada na mesma dose da dopamina (5 µg/Kg/minuto) sem riscos de vasoconstrição.

Quando as análises laboratoriais, indicarem dano miocárdico, devido à presença de ácido metabólico está indicado o uso de bicarbonato de sódio a 8,4%, na veia com a dosagem calculada através da fórmula clássica.

Bicarbonato necessário - $0,3 \times \text{peso corporal} \times \text{base excess}$.

A acidose deve ser constantemente monitorizada e sempre corrigida. Se ela for de origem respiratória, o suporte ventilatório deve ser intensificado. Os distúrbios eletrolíticos também devem ser constantemente avaliados laboratorialmente para as correções necessárias. Os mais nocivos para o coração são a hiperpotasemia associada à baixa de sódio. Uma reposição volêmica bem conduzida com solução salina promove boa diurese e evita o acúmulo de potássio, mas se ela estiver presente, interferindo na contratilidade cardíaca pode-se recorrer a diuréticos, à glicoinsulinoterapia, ao CINA a 7,5% (compensa o excesso de potássio) e até à diálise.

8º - Hiperalimentação parenteral ou enteral. A hiperalimentação precocemente instituída arrefece a resposta neuroendócrina excessiva e a liberação exagerada de monoquinas (interleucinas e TNF). Nos pacientes cuja via digestiva está comprometida pelo processo séptico é preferível instituir a hiperalimentação enteral, porque esta via reduz a translocação bacteriana, vitaliza o enterócito e oferece glutamina ao hepatócito (importante para produção do glutatião peroxidase). A alimentação enteral pela sonda de Dobhoff constitui um dos mais recentes e importantes recursos do tratamento do choque séptico. Nos enfermos em que o tubo digestivo não pode ser utilizado está indicada a hiperalimentação parenteral. Até há bem pouco seu valor era comprometido pelo fato de suas soluções não preservarem a glutamina, mas atualmente já se dispõe de solutos com aquele aminoácido essencial preservado, mudando totalmente a aceitação da via parenteral.

9º - "Varredura" de radicais livres de oxigênio. Esta é uma prática que, sob a ótica da moderna fisiopatologia, jamais poderá ser dispensada ou menosprezada por quem se propõe a tratar um choque séptico. Presentemente, em nosso meio, o melhor produto disponível para a "varredura" de radicais livres é o Manitol a 5%. Temos obtido bons resultados com o produto na dose de 1.000 a 2.000 ml diários, gota a gota na veia. O quadro tóxico do paciente é seguramente reduzido enquanto o produto é utilizado, o que pode ser feito por dias seguidos sem problemas maiores de vacuolização renal.

Estes são em síntese os principais recursos terapêuticos disponíveis para o tratamento clássico do choque séptico. Essa patologia pode, entretanto, evoluir com alterações especiais ou complicações que demandam tratamento específico. As principais alterações e os recursos adequados são:

1. Agregação de células sanguíneas - Dextran 40, corticoesteróides, ibuprofeno, prostaciclina, aprotinina, anticorpo monoclonal antiendotoxina etc.

2. Marginação e aderência de neutrófilos - corticoesteróides, anticorpo monoclonal antiendotoxina e anticorpo monoclonal anti-CD 18.

3. Aumento da permeabilidade capilar - corticoesteróides, aprotinina, anticorpo monoclonal antiendotoxina e anticorpo monoclonal anti-CD 18.

4. Edema intersticial - Albumina, plasma, manitol a 20%, dextran 40, Haemacel e diuréticos.

5. Hipercoagulabilidade - heparina (fraxiparina), aprotinina e dextran 40.

6. Hiperlipermia/embolia gordurosa - Aprotinina.

7. Síndrome da angústia respiratória - vide tópico especial no texto.

8. Oligúria pré-natal - intensificar reposição volêmica, albumina e diuréticos.

9. Oligúria renal verdadeira - hemodiálise imediata ou diálise peritoneal (nas infecções extraperitoneais) e restrição líquida. ~~_____~~

~~X~~ Gostaria de citar que de 10 de março a 23 de novembro de 1994 no Hospital da Universidade Federal de Santa Catarina, foram registrados ~~13~~ 3 casos de óbito por choques séptico e 13 casos com

~~sucesso na terapia. A faixa etária dos óbitos variou de 32 a 91 anos e a dos casos de sobrevida variou de 4 anos a 77 anos. Mas~~

concluimos que o mais importante para o sucesso da terapia é fazer diagnóstico no pré-choque e usar medicação adequada com doses exatas, incluindo uso de corticóides em determinados casos, conforme demarcamos no ~~trabalho~~ **TESTO**. ⇒

BIBLIOGRAFIA

- ALBERT, S.A., SHIRES III, G.T. et al. Effects of naloxone in hemorrhagic shock. Surg. Gyn. Obs., n. 155, p. 326, 1982.
- ALEXANDER, H.R., LANGSTEIN, H.N., DEHERTY, G.M. et al. Human recombinant tumor necrosis factor (hrTNF) protection against endotoxin-induced shock and lethality in the rat. Surg Forum, n. 41, p. 103, 1990.
- BAKER, J. W., DEITCH, E. A. et al. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. J. Trauma, n. 28, p. 896, 1988.
- BARTLETT, R. H. Critical care and metabolism. A.C.S. Bulletin, n. 74, p. 10, 1989.
- BETHLEM, Newton. Síndrome da angústia respiratória. In: Pneumologia. 2 ed. Rio de Janeiro:Livraria Atheneu, 1975.
- BLOCH, J.H., DIETZMAN, R.H.; PIERCE, C.H., LILLEHEY, R.C. et al. Theories of the production of shock, Brit. J. Anesth., n. 38, p. 234, 1966.
- BOGOSSIAN, L. Choque. 3 ed. Rio de Janeiro:Livraria Atheneu, 1976.
- BOGOSSIAN, L. GONÇALVES, M.D.C., BOGOSSIAN, A. Choque séptico: recentes aquisições da fisiopatologia. Jornal Brasileiro de Medicina, n. 57, p. 16, 1989.
- BOGOSSIAN, L., BOGOSSIAN, T.J.T., GONÇALVES, M.D.C., BOGOSSIAN, A. Mediadores humorais do choque. Jornal Brasileiro de Medicina, n. 58, p. 14, 1990.
- BOGOSSIAN, L. A síndrome de angústia respiratória à luz dos conhecimentos atuais. Memória apresentada à Academia Nacional de Medicina, Rio de Janeiro, 1991.
- BONEM R.S.T., FISHER, C.J. et al. A controlled clinical trial of high dose methyl prednisolone en the treatment of severes sepsis and septic shock. New Engl. J. Med., n. 317, p. 653, 1987.

- CERRA, F. B. Critical care and metabolism. ACS Bulletin, n. 73, p. 5, 1988.
- CASTRO, L.S., COELHO, A.C.J., BOGOSSIAN, L. et al. Radicais livres de oxigênio. Jornal Brasileiro de Medicina, n. 5, p. 11, 1990.
- CECIL - Medicina interna básica. 2 ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 1990.
- COHN, J. D., GREENSPAN, M. et al. Arteriovenous shunting in high cardiac output shock syndromes. Surg. Gyn. Obst., n. 127, p. 282, 1968.
- DALY, T., BEAMER, K. C. et al. Correlation of plasma edorphin levels with mean arterial pressure and cardiac output in hipovolemic shock. Crit. Care Med., n. 15, p. 723, 1987.
- DEITCH, E.A., MA, L., MA, W.J. et al. Inhibition of endotoxin - induced bacterial translocation in mice. J. Clin. Invest., n. 84, p. 36, 1989.
- DEMLING, R. H. Trauma and burns. A.C.S. Bulletin, n. 74, p. 48, 1989.
- DOTH, S., TRABER, L. et al. Betaendorphin a vasoconstrictor during septic shock. J. Trauma, n. 28, p. 131, 1988.
- ERNEST, L. Biochemistry of reoxygenation injury. Crit. Care Med., n. 16, p. 947, 1988.
- FILKINS, J.P. Monokines and the metabolic pathophysiology of septic shock. Fed. Proced., n. 44, p. 300, 1985.
- FLOYER, M.A., RICHARDSON, P.C. Mechanism of arterial hypertension role of capacity and resistance vessels. Lancet, n. 1, p. 253, 1961.
- FRANK, E.D. Septic shock, J.A.C., n. 2, p. 287, 1964.
- GOFFI, Fábio Schmidt. Técnica cirúrgica. 2 ed. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1984.
- GONÇALVES, M.D.C. Hipervolemia induzida em cães. Tese de Doutorado. Rio de Janeiro:Editora da U.F.R.J., 1987.
- GROEGER, J.S., ITURRISI, C.E. High dose naloxone pharmacokinetics in patients in septic shock. Crit. Care Med., n. 15, p. 751, 1987.
- GURD, F.N., HAMPSON, L.G., INNES, B.J.M., GIBSON, W.J., MULLDER, D. J. The value of a clinical shock protocol in the management of a clinical shock protocol in the management of refractory shock.

- HALVORSEN, L., GUNTHER, R.A., HOLCROFT, J.W. et al. Dose-response characteristics of hipertonic saline dextran solutions. Surg Forum, n. 41, p. 30-34, 1990.
- HARDAWAY, R., WILLIAMS, C.H. Influence of steroids on hemorrhagic and traumatic shock. J. Trauma, n. 27, p. 667, 1987.
- HARRISON, T. R. Medicina interna. 11 ed. Rio de Janeiro:Livraria Atheneu, 1984.
- HURBULT, D.J., ZHONG, R., WANG, P. et al. Intestinal permeability with hemorrhagic shock, surgical trauma and endotoxemia. Surg. Forum, n. 40, p. 93, 1989.
- JANOFF, A. Alterations in lysosomes during shock; effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. J.A.C., n. 2, p. 251, 1964.
- JONES, W. G., MINEI, J. P., BARBER, A. E. Elemental diet promotes spontaneous bacterial translocation and alters mortality after endotoxin challenge. Surg. Forum, n. 40, p. 20, 1989.
- KUSAJIMA, K., WAX, S.D., WEBB, M.R. Effects of of methyl-predmisolone on pulmonary microcirculation. Surg. Gym. Obst., n. 139, p. 1, 1974.
- LEE, J.D., SWISHER, S.G., MINEHART, E.T. et al. Interleukin-4: a potent inhibitor of IL-6, TN-alpha, IL-beta production. Surg. Forum, n. 41, p. 441, 1990.
- LEFER, A. M. Eicosanoid as mediators of ischmia and shock. Fed. Proced., n. 44, p. 275, 1985.
- LONG. W. M., SPRUNG, C. L. Therapy of sepsis syndrome. World J. Surg., n. 11, p. 18, 1987.
- LOWRY, S.F. Critical care and metabolism. A.C.S. Bulletin, n. 77, p. 12, 1990.
- MC LEAN, L.D. The clinical management of shock. Brit. J. Anaesth. n. 38, p. 255, 1966.
- MOORE, F. A., MOORE, E. E., JONES, T. N. TEN versus TNP following major abdominal trauma - reduced septic morbidity. J. Trauma, n. 29, p. 916, 1989.
- MONTENEGRO, Rezende. Obstetrícia fundamental. 6. ed. Rio de Janeiro:Editora Guanabara Koogan, 1992.
- MOSS, G. S. An argument in favor of eletrolyte solution of early resuscitation. Surg. Clin. North America, n. 52, p. 3, 1972.
- NELSON, L.D. Continuous venous oximetry in surgical patients. Ann. Surg., n. 203, p.329, p. 1986.

- OLIVEIRA, G.G., ANTONIO, M.P. Adult respiratory distress syndrome: the pathophysiologic role of catecholamine-kinin interactions. J. Trauma, n. 28, p. 246, 1988.
- PAGANI, F.D., BAKER, L.S., KNOX, M.A. et al. Tumor necrosis factor alpha causes diastolic creep and reversible left ventricular systolic dysfunction in conscious dogs. Surg. Forum, n. 41, p. 40, 1990
- POVOA, F.H. Radicais livres e patologia humana. Medicina Pratik, n. 2, p. 72, 1988.
- ROSEMBAUM, R., HAYES, M.F. Jr., MASUMOTO, T. Efficacy of steroids in the treatment of septic and cardiogenic shock. Surg. Gym. Obst., n. 136, p. 914, 1973.
- SHEFFER, A.G. Manual de pediatria do Hospital For Sick Children. 8 ed. Toronto, Canadá. Porto Alegre:Artes Médicas Sul, 1993.
- SHELDON, G.F. Trauma and burns. A.C.S. Bulletin, n. 73, p. 37, 1988.
- TARANTINO, A. B. Doenças pulmonares. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 1990.
- WEIL, M.H., SHUBIN, H. Treatment. In: Diagnosis and treatment of shock. Eds M. H. Weid and H. Shubin, p. 284, Willians Co., Baltimore, 1967.
- ZIMMERMAN, W.E.; STAIB, I., JACOBSON, E.P. et al. Shock, metabolic disorders and therapy. Stuttgart, New York, F.K. Schattauer Verlag, 1972.

ROBBINSON

ANEXO 1

FIGURAS

TCC
UFSC
CC
0322

N.Cham. TCC UFSC CC 0322

Autor: Demarco, Amauri Ri

Título: Choque séptico..



972813495

Ac. 253144

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM