

## SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS), UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

[*Systemic inflammatory response syndrome, a diagnostic challenge*]

Andressa de Fátima Kotleski Thomaz de Lima<sup>1,\*</sup>, Rodrigo Prevedello Franco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.V. Residente (R1) da Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais da Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP.

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina Veterinária da UNIMAR, Marília, SP.

**RESUMO** - A síndrome da resposta inflamatória sistêmica caracteriza-se por uma reação inflamatória sistêmica de origem infecciosa, metabólica ou traumática. Mediadores químicos inflamatórios como as moléculas de adesão, o óxido nítrico, produtos do metabolismo ácido aracdônico, fator ativador plaquetário (PAF), as citocinas, e o fator de necrose tumoral (TNF), poderão produzir alterações metabólicas e celulares, desencadeando a perda da capacidade regulatória da homeostase do organismo. Reconhecer, diagnosticar e instituir a terapêutica precoce é um desafio para o médico veterinário, com extrema importância para o paciente acometido, diminuindo nesses casos as chances da evolução clínica para a disfunção ou falência múltipla dos órgãos (SDMO).

**Palavras-Chave:** Inflamação, disfunção, choque.

**ABSTRACT** - The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is characterized by a systemic inflammatory reaction of infectious, metabolic or traumatic origin. Inflammatory chemical mediators such as adhesion molecules, nitric oxide, products of the arachidonic acid metabolism, platelet activator factor (PAF), cytokines and tumor necrosis factor (TNF), can produce metabolic and cellular alterations, unchaining the loss of the regulatory capacity of organic homeostasis. Recognizing, diagnosing and instituting an early therapeutic is a challenge to the veterinary doctor, with extreme importance to the patient involved, lowering, in these cases, the chances of clinical evolution to dysfunction or multiple organ failure (MODS).

**Keywords:** Inflammation, dysfunction, shock.

### INTRODUÇÃO

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) é caracterizada por seqüências de eventos fisiológicos envolvendo todas as células do corpo, desencadeada frente a uma agressão física, química ou biológica, levando ao processo inflamatório com liberação dos mediadores químicos (Salles et al., 1999; Junior, 2003; Silva & Vicent, 2008; Fragata et al. 2008). A sepse, também pode ser definida como SRIS, mas com origem decorrente de um foco infeccioso (bactérias, fungos, helmintos e vírus), e a sepse grave está associada a disfunção múltipla de órgãos (Benjamim, 2001; Silva, 2008). Devido o grande número de definições semelhantes variando conforme a gravidade clínica, o *American College of Chest Phisician e Society of Critica Care Medicine (ACCP/SCCM)* buscou uniformizar essas

definições, com descritas no Quadro 1 (Salles et al., 1999).

Uma característica marcante e invariável da SRIS consiste na indução e liberação de citocinas e proteínas de fase aguda, tanto pró-inflamatórias quanto antiinflamatórias, elevando os valores séricos durante a resposta sistêmica (Brito, 2007), fazendo com que pacientes portadores da síndrome tornem-se um desafio para a medicina humana e veterinária, em virtude da alta morbidade, mortalidade e implicações econômicas (Basso et al., 2008).

Com isso, o objetivo do trabalho é promover o aprimoramento teórico e clínico sobre a SRIS, enfatizando sua etiologia, fisiopatogenia, exames diagnósticos, e as terapêuticas indicadas para o quadro clínico, com a finalidade de restabelecer a homeostase corporal do paciente.

\* Autor para correspondência. E-mail: andressa\_kotleski@hotmail.com.

**Quadro 1.** Definição de SIRS, sepse, sepse grave, choque séptico, síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), segundo Conferência de Consenso 2001 (*American College of Chest Physican e Society of Critical Care Medicine, 1992* ).

<b>SRIS</b>	Resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de agressões clínicas graves que se manifesta por duas ou mais das seguintes condições: - Temperatura acima de 39,7°C ou abaixo de 37,5°C; - FC acima de 160 bpm em cães e 250 bpm em gatos; - FR acima de 20 mpm ou PaCO <sub>2</sub> menos que 32 mmHg; - Leucócitos acima 12000 cél/mm <sup>3</sup> ou 4000 cél/mm <sup>3</sup> ou com mais de 10% de formas jovens.
<b>Sepse</b>	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica causada por infecção.
<b>Bacteremia</b>	Presença de bactérias viáveis na corrente sanguínea.
<b>Sepse Grave</b>	Sepse associada com disfunção de órgãos, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades de perfusão podem incluir, mas não estão limitadas a acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado metal.
<b>Choque Séptico</b>	Sepse grave associada com hipotensão resistente a ressuscitação fluída adequada.
<b>Hipotensão induzida por sepse</b>	Pressão sistólica sanguínea <90 mmHg ou uma redução de 40 mmHg da linha base na ausência de outras causas para hipotensão.
<b>SDMO</b>	Prejuízo da função dois ou mais órgãos num paciente com enfermidade aguda, em que a homeostasia não pode ser mantida sem intervenções terapêuticas.

## ETIOLOGIA

A SRIS pode ser desencadeada por inúmeras patologias como trauma, hipovolemia, peritonite, pneumonia, torção vólculo gástrica, neoplasia, pancreatite e procedimentos anestésicos e cirúrgicos, justificando a importância do diagnóstico precoce (Lavans, 2008). Para isso, Salles et al. (1999) enfatizaram a importância da compreensão dos mecanismos básicos da resposta inflamatória na escolha do protocolo terapêutico correto. Devido os mediadores químicos, mecanismos fisiológicos, metabólicos, celulares e endoteliais, estarem diretamente ligados com a perda da capacidade de homeostase do organismo, não significando garantia do sucesso no tratamento da SRIS o bloqueio do agente causador ou dos mecanismos envolvidos, elevando a taxa de mortalidade dos pacientes (Cicarelli et al., 2007; Silva, 2008).

## FISIOPATOGENIA

A fisiopatogenia da SRIS pode ser dividida em três estágios. O primeiro é exclusivamente local e mediado pela produção de citocinas, e o segundo, representado pela liberação de pequenas concentrações dos mediadores químicos, acentuando os efeitos locais e iniciando os sistêmicos, a fase aguda inflamatória. Já o terceiro estágio, ocorre quando não há reestabilização da homeostase do organismo, com evolução para um quadro generalizado e a ocorrência dos efeitos colaterais da SRIS (Junior, 2003).

Com o desenvolvimento da resposta inflamatória, há uma vasodilatação periférica acompanhada do aumento na permeabilidade vascular, gerando diminuição do volume intravascular. Além disso, há liberação do fator depressor do miocárdio liberado pelo pâncreas isquêmico, resultando na redução drástica da perfusão sanguínea tecidual, levando a isquemia e hipóxia. Com a resposta pró-inflamatória exacerbada ocorre a liberação de mediadores químicos, em virtude da hipoperfusão, acarretando no desenvolvimento dos sinais clínicos: hipertermia, hipotensão arterial, disfunção pulmonar com seqüestro de neutrófilos, quimiotaxia neutrofilica, anorexia, anomalias metabólicas, ativação plaquetária, vasoconstrição ou vasodilatação, isquemia e ulceração gastrointestinal (Salles et al. 1999). Com a evolução do processo inflamatório, inicia-se a fase dos efeitos colaterais gerados pela resposta do organismo, como lesões celulares, fechamento do esfíncter pré-capilar, “shunt” arteriovenoso, vasodilatação, depressão miocárdica, excessiva permeabilidade vascular, formação de “microtrombos” leucocitários, agregação plaquetária juntamente com coagulação intravascular disseminada e ativação do sistema retículo endotelial levando a gravíssimas alterações metabólicas (Junior, 2003).

As citocinas quando liberadas acarretam em injúrias endoteliais, levando ao aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação arteriolar, hipotensão arterial e hipoperfusão tecidual com danos isquêmicos, podendo resultar na síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). Em resposta a hipotensão

arterial, há ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como tentativa de aumentar o volume circulatório, evitando o desenvolvimento da insuficiência renal aguda. No sistema gastrointestinal, há diminuição do peristaltismo devido a isquemia vascular, facilitando a adesão e translocação bacteriana, além das erosões ulcerativas na mucosa intestinal, potencializando o quadro da SIRS (Basso et al., 2008).

A função hepática com a ocorrência da hipotensão arterial poderá sofrer uma diminuição no metabolismo de substâncias tóxicas provenientes do intestino, levando ao acúmulo das mesmas na circulação sistêmica, agravando o processo inflamatório. O sistema cardiopulmonar também é acometido, resultando na insuficiência miocárdica com diminuição da função sistólica, levando a queda do débito cardíaco e o aparecimento de arritmias cardíacas graves. Com as injúrias endoteliais nos alvéolos pulmonares, edemas, hemorragia microvascular, trombose e a perda da substância surfactante, podem ocorrer, resultando em hipoxemia profunda, denominada Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) (Basso et al., 2008). Com a evolução do quadro clínico, há ativação endotelial e migração neutrofílica, lesionando o tecido saudável com a liberação de substâncias citotóxicas precursoras da coagulação intravascular disseminada (CIVD) (Hopper, 2005). Com a ativação dos fatores de coagulação e inibição da fibrinólise, ocorre o depósito de fibrina com sua remoção ficando deficiente da microcirculação, a formação de trombos, depleção dos fatores de coagulação e ativação plaquetária, resultando em manifestações hemorrágicas (Pintão & Franco, 2001) que agravam todo o quadro clínico do paciente acometido pela síndrome.

Os principais mediadores inflamatórios envolvidos na SRIS são as moléculas de adesão (selectinas, integrinas e imunoglobulinas), o óxido nítrico (NO), os produtos do metabolismo do ácido aracídico (tromboxano A<sub>2</sub>, prostaglandinas e os leucotrienos), o fator ativador plaquetário (PAF) e principalmente as citocinas (Brasil et al., 1999). O óxido nítrico (NO), um importante neurotransmissor, atua na imunoregulação do processo inflamatório de forma benéfica ou tóxica, conforme sua concentração ou depuração tecidual. Sua função é regular a pressão arterial, sinalização intercelular, antagonizar as contrações da musculatura lisa vascular, inibir a ativação plaquetária, modificar a adesão leucocitária com diapedese dos neutrófilos (Filho & Zilberstein, 2000). Liberado pela musculatura lisa venosa, miocárdica e endocárdica, sua produção excessiva contribui para a ocorrência da vasodilatação ou

vasoconstrição, características estas do choque séptico, com estudos sugerindo a administração de arginina em altas dosagens, para o bloqueio completo de sua produção (Salles et al., 1999, Leite & Sarni, 2003). Carvalho & Trotta (2003) demonstram que a inibição do NO em animais com sepse, pode levar a normalização da pressão arterial, mas efeitos indesejáveis, como a redução do índice cardíaco e aumento da pressão pulmonar podem ocorrer. Citando ainda, que seu inibidor (N-nitro-L-arginina metil-éster) pode também promover a inibição de seus efeitos benéficos.

Outra característica marcante na SRIS é a liberação de diversas citocinas e proteínas de fase aguda, como o aumento do TNF- $\alpha$  e interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-18) (Carvalho & Trotta, 2003). O TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-8 e as demais, promovem o recrutamento de leucócitos para o sítio inflamatório com o aumento da atividade microbicida, resposta fundamental para o controle da infecção no caso de sepse. A IL-8 é um potente agente quimiotático e ativador neutrofílico, que aumenta a resposta inflamatória pela indução da liberação de radicais livres e enzimas proteolíticas, contribuindo para a eliminação dos microorganismos. A IL-6 participa na indução da febre, da síntese proteica na fase aguda pelo fígado e na evolução clínica do paciente, sendo correlacionada com aumento da mortalidade em modelos experimentais de sepse (Benjamim, 2001; Filho et al., 2001).

O fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), políptido importante para desencadeamento da SRIS, é considerado o principal mediador químico da resposta inflamatória aguda e a única citocina capaz de induzir de maneira isolada a SIRS. Sua liberação através dos macrófagos ativados estimula a função de adesão neutrofílica às células endoteliais, aumentando a atividade fagocítica das células polimorfonucleares, a permeabilidade capilar e o sistema complemento, com a indução da coagulação intravascular disseminada (CIVD) (Paixão, 2005; Kahvegian & Fantoni, 2010). Outros mediadores inflamatórios envolvidos no mecanismo de ação da SRIS são: a histamina e serotonina, com a finalidade de aumentar a permeabilidade vascular e a contração da musculatura lisa; o fator de adesão plaquetária (PAF) que promove a liberação de mediadores plaquetários, ativação de neutrófilos e há evidências de sua participação na necrose intestinal; os tromboxanos que promovem a agregação plaquetária e dos polimorfonucleares, com as prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE-2) levando ao aumento da vasodilatação pela ação da histamina (Tello, 2007).

Em relação a apoptose celular na SRIS, em seres humanos há diminuição da taxa de apoptose nos neutrófilos, devido ação de endotoxinas e citocinas, que aumentam o tempo de sobrevivência e o número de neutrófilos circulantes, na tentativa de fortalecer as defesas orgânicas (Neto & Ferraz, 2000). Já no tecido linfóide o aumento da apoptose é significativa, contribuindo para hipofunção do sistema imune, prejudicando a terapêutica na intervenção da síndrome. Além disso, os linfócitos e as células dendríticas são os mais atingidos com a apoptose, com essa última, tendo a função de apresentação dos antígenos para resposta imune inata e adquirida (Basso et al., 2008). González et al. (2001) descrevem que a apoptose ocorre com maior incidência nos órgãos com as funções já comprometidas, como no endotélio vascular, na reparação e remodelação pulmonar depois da SARA e macrófagos com disfunção e infectados.

## DIAGNÓSTICO

### Características Clínicas

O grande desafio no diagnóstico da SRIS é estabelecer parâmetros com alta sensibilidade e especificidade para a resposta inflamatória, principalmente quando o processo passa de localizado para generalizado, gerando riscos maiores a homeostasia do organismo (Brito, 2007).

O paciente na fase aguda da SRIS caracteriza-se por sinais clínicos de metabolismo hiperdinâmico como hipertermia, taquicardia, mucosas congestas, aumento no tempo de preenchimento capilar, extremidades quentes, taquipnéia, letargia, anorexia, vômito ou diarreia, dor generalizada ou localizada. Na espécie felina esse quadro clínicos é raramente citado, mas caracterizado por letargia, mucosas pálidas, dor abdominal, taquipnéia, bradicardia, pulso fraco, anemia, hipoalbuminemia, hipotermia, icterícia e predispostos para o desenvolvimento da SARA (Paixão, 2005; Silverstein, 2006). Bassos et al. (2008) afirmaram que a SARA é observada na rotina clínica de cães atropelados com contusão pulmonar, com evolução clínica de 6 a 12 horas, levando esse processo a retenção líquida progressiva, hemorragias e pneumotórax.

As primeiras alterações clínicas típicas na síndrome que demonstra o comprometimento da homeostase do organismo são: arritmias cardíacas com diminuição da contratilidade do miocárdio secundárias à isquemia e a liberação do fator depressor do miocárdio, trombose e acidose metabólica, edema pulmonar alveolar e intersticial

devido o aumento na permeabilidade vascular pulmonar, levando ao comprometimento na oxigenação tecidual. Além da oligúria pela hipoperfusão renal, indicando uma insuficiência renal aguda. A icterícia pode ser secundária a necrose hepato-celular e colestase, e a ulceração gastrointestinal ocasionada devido a hipoperfusão dos enterócitos com possível ruptura da barreira hemato-intestinal (Rabelo & Crowe, 2005). Fragata et al. (2008) após estudarem pacientes caninos portadores de SRIS, os caracterizaram com temperaturas acima de 39,7 °C ou abaixo de 37,5 °C; frequência cardíaca acima de 160 batimentos por minuto (bpm) para cães e 250 bpm para gatos; frequência respiratória acima de 20 movimentos por minutos ou PaCO<sub>2</sub> (pressão parcial de gás carbônico) menor que 32 mmHg; contagem leucocitária acima de 12.000 ou abaixo de 4000 com mais de 10% de neutrófilos em formas imaturas. Sempre com o paciente portador da SRIS apresentando dois ou mais dos sinais clínicos citados acima. Igualmente, Silva & Vicent (2008) evidenciaram a sensibilidade dos sinais clínicos, correlacionando o agravamento da SRIS ao aumento do número dos parâmetros clínicos.

### Exames Laboratoriais

Na SRIS é de fundamental importância a detecção da origem do processo, iniciando medidas terapêuticas com a solicitação de exames laboratoriais como: hemograma completo, proteínas totais, glicose sérica, enzimas hepáticas, eletrólitos, perfil de coagulação, hemogasometria e hemocultura sérica. Exames de diagnóstico por imagem também são recomendados, conforme a localização do foco inflamatório ou infeccioso, mas nunca colocando em risco a vida do paciente (Paixão, 2005).

Com a evolução para sepse grave, o quadro laboratorial inicial caracteriza-se por leucocitose, hiperbilirrubinemia, hipoxemia, hipocapnia, acidose metabólica, intolerância periférica à glicose com aumento sérico da uréia e creatinina (Filho et al., 2001). A função hepática é deteriorada com o aumento do metabolismo energético dos pacientes susceptíveis a SDMO, levando a insuficiência hepática secundária a hipóxia tissular. Os valores do lactato sérico podem ser utilizados para sugerir uma isquemia e disfunção hepatoesplênica, antes do dano endotelial sistêmico, com a preservação da funcionalidade podendo diminuir a mortalidade dos pacientes com SRIS (Martinez, 2000).

A hiperglicemia é encontrada normalmente na fase inicial da SRIS, com a hipoglicemia caracteriza por

sinal tardio que evidencia a deficiência metabólica e o avanço do processo inflamatório. Os eletrólitos podem sofrer alterações, juntamente com a ocorrência da trombocitopenia sérica, acidose metabólica com compensação respiratória e o aumento no ânion gap, devido excesso da produção do ácido láctico (Paixão, 2005).

Estudo realizado por Brandão et al. (1999) relataram que a hipoglicemia e a hipocalemia são os principais fatores responsáveis pelo óbito de cães portadores da SRIS, indicando a correção dos valores glicêmicos e do potássio como prognóstico favorável para o paciente.

Para o sucesso na terapêutica clínica, a mensuração, restauração e manutenção da oxigenação tecidual são fundamentais, com avaliação através dos valores séricos da hemoglobina, hematócrito, hemácias, saturação de oxigênio e gás carbônico. Nos casos de acidose metabólica, devido produção do ácido láctico em resposta a hipoxemia e hipoperfusão celular, há elevação nos valores do lactato sérico (hiperlactatemia), mesmo quando os indicadores da perfusão tecidual, como a pressão arterial, débito cardíaco e débito urinário, estejam com valores aceitáveis (Paixão, 2005; Rabelo, 2008). O lactato quando formado, pode ser captado pelo fígado e convertido em glicose como fonte de energia, via esta, utilizada durante exercícios e nas fases iniciais do choque. Cicarelli et al. (2007) citaram que a hiperlactatemia é um marcador prognóstico de estresse metabólico, correlacionando seus valores com o índice de mortalidade dos pacientes. Indicando sua dosagem para a detecção precoce da hipóxia tecidual, evitando a disfunção orgânica progressiva e morte. As causas mais comuns da acidose láctica nos centros de terapia intensiva humana é a SRIS, com pacientes instáveis hemodinamicamente, relacionados ao aumento do lactato a oxigenação inadequada, com prognóstico favorável quando há sua normalização nas primeiras 48 horas (Rabelo, 2008). Sua mensuração não deve ser utilizada como parâmetro para o uso de bicarbonato de sódio para correção da acidose láctica (Wilkins, 2008).

Na última década, inúmeros marcadores têm sido sugeridos para o diagnóstico precoce da SRIS, como as dosagens séricas das IL1, IL6, IL8, IL10, TNF e seus receptores, proteínas de fase aguda (proteína C reativa), procalcitonina, lactato sérico, fator estimulante das colônias de granulócitos e óxido nítrico plasmático (através dos níveis plasmáticos de nitrato/nitrito); mas ainda não estão disponibilizados significativamente (Carvalho & Trotta, 2003).

Quanto aos achados de necropsia, os pacientes com SRIS apresentam alterações morfológicas como: edema pulmonar com alterações de permeabilidade, necrose tubular aguda, inflamação aguda e úlceras em trato gastrointestinal, esteatose hepática, coleocistite aguda, pancreatite e miocardite focal inespecífica, edema e hipóxia cerebral, infarto do subendocárdio, agotamento lipídico da glândula adrenal, coagulação intravascular disseminada, tumefação celular hepática, renal, cardíaca e pancreática (González et al., 2001).

## TRATAMENTO

No tratamento da SRIS o atendimento baseia-se nas prioridades diagnóstica, terapêutica e suspeita clínica, iniciando essas medidas e as laboratoriais nas primeiras 6 horas, como a oxigenioterapia, a mensuração do lactato sérico, a realização de hemocultura, a antibioticoterapia endovenosa e o controle da hipotensão arterial com utilização, se necessário, de vasopressores. Nas primeira 24 horas, a terapêutica de manutenção é indicada, considerando o uso de dosagens baixas de sedativos ou hipnóticos, heparina na prevenção ao tromboembolismo venoso e ainda, a utilização de antagonista H<sub>2</sub> para o controle das úlceras gástricas ocasionadas por estresse (Silva, 2008).

Um fator determinante para o sucesso do tratamento é a restauração da oxigenação celular, através da realização da oxigenioterapia em casos de saturação parcial de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) menor que 93%, PaO<sub>2</sub> menor que 80mmHg ou hematócrito abaixo de 24% (Silverstein, 2006). Além do início da fluidoterapia adequada, procedimento este fundamental para a correção hipovolêmica, hoje considerada um potente estimulador da resposta inflamatória. A melhora da hemodinâmica é indicada mesmo quando não há perda de fluido aparente, pois a diminuição do volume circulatório é dado pelo processo inflamatório devido às modificações na barreira endotelial com o aumento da permeabilidade vascular. Sugerindo nestes casos, administração de fluidos em volume e velocidade adequados para a estabilização da pressão venosa central. A combinação de colóides com cristalóides diminuem a probabilidade da ocorrência da hemodiluição, hipoproteïnemia, edema e disfunção orgânica devida o uso de volumes aumentados de cristalóides. A administração de 5mL/kg de solução hipertônica 7,5%, associada a 5 mL/kg de colóide, seguido de 20 mL/kg de ringer com lactato de forma rápida pela via endovenosa, é uma alternativa para manutenção e estabilização dos valores de pressão arterial,

avaliando sempre a perfusão do oxigênio tecidual (Paixão, 2005; Kahvegian & Fantoni, 2010).

Como prevenção da insuficiência renal aguda (IRA) causada pela hipoperfusão renal, indica-se a realização da fluidoterapia no intuito de restabelecer o débito urinário, associado com a administração de diuréticos (Walton, 2004). A hemocultura sérica, antes da administração de antibióticos deve ser considerada, mas a prática é recente na medicina veterinária, com a recomendação da utilização de antibióticos endovenosos com amplo espectro de ação no tratamento da sepse grave, principalmente as associações de aminoglicosídeos ou cefalosporinas ao metronidazol. Nos casos de disfunção renal, indica-se a utilização das quinolonas (enrofloxacina, levofloxacino, ciprofloxacino), juntamente com o monitoramento da função renal do paciente (Silva 2008; Paixão 2005).

Uma complicação terapêutica comum nos pacientes com SIRS é a utilização de antibióticos e fármacos que interferem nas alterações cardiovasculares e não na resposta inflamatória, podendo nestes casos, ser um dos motivos da alta mortalidade dos pacientes (Benjamim, 2001). O uso de corticosteróides ainda é bastante controverso, apesar de alguns autores indicarem sua administração antes do aparecimento dos sinais do choque, para a redução da mortalidade (Paixão, 2005). O uso de baixas dosagens, como da hidrocortisona, deve ser considerado em pacientes com hipotensão refratária à reposição volêmica, necessitando a administração de vasopressores e redução nas dosagens dos corticosteróides após a estabilização clínica do paciente (Silva, 2008). Entretanto, a monitoração do cortisol basal e testes de estimulação do hormônio liberador de corticotrofinas (ACTH) foram estabelecidos para pacientes humanos com a SRIS nos casos de sepse, devido a diminuição grave nos valores do cortisol endógeno (Paixão, 2005). Mas Cicarelli et. al. (2006) descreveram em estudo há ausência no aumento da sobrevivência de pacientes com sepse, com a utilização de doses supra-fisiológicas de corticosteróides, além do aumento na taxa de infecção associada a sua utilização, indicando ainda, a realização de novas pesquisas que comprovem o efeito. Mas como a sepse grave pode estar associada à insuficiência adrenal relativa ou a resistência dos receptores de glicocorticóides devido a inflamação sistêmica, pode-se indicar a utilização dos corticóides em dosagens baixas, sensibilizando também os receptores das drogas vasopressoras (Carvalho & Trotta, 2006; Cicarelli et al., 2006).

Os anti-inflamatórios não esteroidais também podem ser utilizados pela inibição na liberação de

prostaglandinas. Contudo, o desenvolvimento de efeitos colaterais como ulceração gástrica e insuficiência renal aguda podem ser desencadeadas. Vários inibidores da cicloxigenase parecem ter efeito benéfico em pontos específicos da cascata inflamatória, apesar de não possuírem efeito sobre o TNF e IL-1 (Carvalho & Trotta, 2003; Paixão, 2005).

Os vasopressores são indicados nos casos da hipotensão arterial sistêmica com risco eminente de vida ou quando a reposição volêmica não foi efetiva na estabilização dos valores (Silva, 2008). Riesco (2008) relata que a pressão arterial não pode ser considerada um indicador exato da perfusão microcirculatória, mas é determinante para a avaliação da perfusão de maneira global, garantindo níveis mínimos de 65 mmHg de PAM, além da utilização dos valores séricos do lactato como critério para avaliação da perfusão tecidual. Para o aumento da pressão arterial e manutenção do débito cardíaco, utiliza-se a dopamina e se não for responsiva podemos utilizar a combinação de noradrenalina-dobutamina. Entretanto, devemos descartar a hipovolemia oculta, insuficiência da adrenal relativa e síndrome compartimentalização intra-abdominal, antes de fazer uso dos vasopressores. Caso haja evidências da diminuição da contratilidade miocárdica, indica-se a utilização do inotrópico positivo como a dobutamina (Hopper, 2008). Inicialmente podemos utilizar a dopamina na dosagem de 7 a 20 µg/ kg/ minuto, como inotrópico positivo e vasopressor. Já nos casos de hipotensão grave ou refratária, utiliza-se a dobutamina na dosagem de 2,5 a 20µg/kg/minuto associada a noradrenalina (0,5 a 1 µg/kg/min) (Rabelo & Crowe, 2005).

A mensuração do lactato sérico é um fator prognóstico importante para pacientes críticos, devendo ser utilizado em todos os pacientes com a finalidade de identificar a hipoperfusão tecidual. A redução dos valores séricos do lactato para valores basais nas primeiras 24 a 48 horas é essencial para a terapêutica, não indicado a utilização do bicarbonato de sódio para controle da acidose metabólica de origem extra-renal (acidose láctica). O bicarbonato leva ao o aumento dos níveis de dióxido de carbono no sangue, que com a hipoperfusão ou hipoventilação, aumentam os valores do sódio sérico e o risco de alcalose metabólica, aumentando a produção do lactato (Santos & Fragata, 2008; Silva, 2008).

Referente às alterações gástricas, os bloqueadores H<sub>2</sub> (ranitidina e cimetidina) são as drogas de escolha, devido os mesmos não inibirem a bomba de prótons

gástrica, mas bloquearem a acidez. Mas a utilização do sucralfato como citoprotetor é mais indicado, juntamente com a metoclopramida na dosagem de 1 a 2 mg/kg a cada 8 ou 12 horas, nos casos de íleo paralítico devido a má nutrição, hipocalcemia ou doença gastrointestinal evidente (Rabelo & Crowe 2005; Mazza et al., 2005; Silva, 2008).

A utilização de sedativos ou hipnóticos é considerada para pacientes expostos a fatores dolorosos, atentando-se sempre quanto aos efeitos sinérgicos dos fármacos, com a utilização de dosagens reduzidas. Já para o controle do tromboembolismo venoso, a heparina não fracionada ou de baixo peso molecular deve ser adotada como terapêutica profilática (Mazza et al., 2005; Silva, 2008).

Os antioxidantes, vitaminas C e E, podem ser utilizadas para estimular a resposta imune celular, devido os pacientes com SRIS terem redução evidente das defesas antioxidantes. A suplementação terapêutica com antioxidantes endógenos parece atrativa (vitaminas C e E,  $\beta$ -caroteno, catalase e superóxido-dismutase), mas acredita-se serem insuficientes para neutralizar os radicais livres e evitar o dano celular nos paciente (Carvalho & Trotta, 2003; Leite & Sarni, 2003).

Após a definição da terapêutica clínica a ser empregada, a monitoração clínica desses pacientes é fundamental, com a realização de exames físicos rotineiros (4 vezes por dia), mensuração de pressão sanguínea arterial contínua e peso corpóreo (3 vezes por dia), eletrocardiograma, temperatura corpórea, pressão venosa central, débito urinário com sistema de coleta fechado, oximetria de pulso, glicemia sérica, hemogasometria, concentração do lactato e eletrólitos séricos (a cada 4 horas), proteína total (cada 8 horas), hemograma, perfil de coagulação, bioquímica sérica (cada 2 dias) e radiografias torácicas em casos de angústia respiratória. Qualquer anormalidade detectada durante o monitoramento clínico deve ser intervido imediatamente para o sucesso no manejo destes pacientes (Paixão, 2005; Hopper, 2008). Apesar das terapêuticas terem como finalidade o suporte clínico, objetivando atuar sempre nos diversos estágios da cascata do processo inflamatório e na imunocompetência do paciente. Atualmente, a prevenção continua sendo a estratégia de maior sucesso, mas promessas terapêuticas estão sob estudos, como a utilização dos inibidores de óxido nítrico, antagonistas de opióides, anticorpos monoclonais, inibidores de ciclooxigenase, antagonistas de PAF e a terapia genética (Silverstein, 2006).

## PROGNÓSTICO

O prognóstico do paciente com SRIS é sempre reservado, devido o óbito agudo estar associado principalmente à gravidade da resposta inflamatória ou às características clínicas da patologia primária. Complicações clínicas como SDMO, SARA e CIVD, aumentam o índice de mortalidade ou de danos irreversíveis. Na medicina humana, os índices de mortalidade chegam a 75% (Silva & Vicent, 2008), correlacionando este dado com os altos valores do lactato sérico.

Na medicina veterinária observamos a mesma correlação, com valores séricos de 3,2 mmol/L para cães e 2,5 mmol/L em gatos do lactato, para qualquer enfermidade. Pacientes sépticos com altos valores do lactato sérico persistentemente durante horas são considerados os mais graves. Mas quando esses valores são identificados no início do atendimento clínico, com posterior normalização, o prognóstico é favorável. Com isso, é de extrema importância sua avaliação nas primeiras 48 horas como fator prognóstico da evolução clínica do paciente (Rabelo, 2008). Estudo realizado por Cicarelli et al (2007) com pacientes seres humanos, demonstram em seus resultados, que valores séricos elevados do lactato nas primeiras 24 horas posteriormente ao diagnóstico da SRIS, não indicavam predisposição positiva para a SDMO quando comparados aos pacientes com valores séricos de lactato normais. Porém, o risco de óbito era maior nos próximos sete dias.

## CONCLUSÃO

Com a atualização científica retratada, podemos concluir a gravidade do quadro clínico e a necessidade de constantes estudos na medicina veterinária sobre a SRIS. Sempre com o intuito da atualização quanto às características clínicas dos pacientes, técnicas diagnósticas e no monitoramento clínico. Possibilitando estabelecer condutas terapêuticas eficientes, reconhecendo precocemente o quadro clínico, evitando danos a homeostase do organismo.

## REFERÊNCIAS

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*. 20 (6): 864-874.

- Basso, P. C. et al. 2008. Apoptose na sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica: revisão. *Revista Veterinária em Foco*. 6 (1): 63-74.
- Benjamin, C. F. 2001. Atualização sobre mediadores e modelos experimentais de sepse. *Revista Medicina Ribeirão Preto*. 34 (1): 18-26.
- Brandão, L. P. et al. 1999. Variações nos níveis séricos de sódio, potássio e glicose de cães em choque séptico. *Revista Ciência Rural*. 29 (4): 675-679.
- Brasil, L. A. et al. 1999. Uso de corticóide como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 14 (3): 254-268.
- Brito, M. F. M. 2007. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica: denominação possivelmente aplicável a fenômenos dermatológicos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 82 (3): 359-361.
- Carvalho, P.R.A. & Trotta, E. A. 2003. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *Jornal de Pediatria*. 79 (2): 195-204.
- Cicarelli, D.D., Vieira, J.E. & Benseñor, F. E. M. 2007. Lactado como prognóstico de mortalidade e falência orgânica em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 57 (6): 630-638.
- Cicarelli, D.D., Benseñor, F. E. M. & Vieira, J.E. 2006. Effects of single dose of dexamethasone on patients with systemic inflammatory response. *São Paulo Medical Journal*. 124 (2): 90-95.
- Filho, A. B. et al. 2001. Monitorização da resposta orgânica ao trauma e à sepse. *Revista Medicina Ribeirão Preto*. 34: 5-17.
- Filho, R. F. & Zilberstein, B. 2000. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções*. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 46 (3): 265-271.
- Fragata, F. S., Marques, A. F. & Mansur, A. P. 2008. Choque: Definições e Tratamento em Medicina Veterinária. P. 72-83. In: Santos, M. M.; Fragata, F. S. (ed.) *Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais*. Editora Roca, São Paulo.
- González, T. M., Amat, J. H. M. & Rosell, P. C. 2001. Daño múltiple de órganos: Morfología de la respuesta inflamatoria sistêmica. *Revista Cubana de Medicina Militar*. 30 (5): 77-88.
- Hopper, K. 2005. SRIS-MODS-Sepsis. Itália. Anais 50º Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, Rimini, Itália. 1 CD-ROM.
- Hopper, K. 2008. Systemic Inflammation and Sepsis – Why Should I care? Ireland. Anais WSAVA/ FECAVA World Small Animal Congress, Dublin, Ireland. 1 CD-ROM.
- Kahvegian, M. & Fantoni, D. T. 2010. Fluidoterapia e sua Influência Sobre a Resposta Inflamatória. *Revista Clínica Veterinária*. 85: 48-64.
- Kreimer, F. et al. 2005. Resposta terapêutica e inflamatória de ratos com peritonite secundária submetidos ao uso tópico de penicilina/sulbactam. *Revista Acta Cirúrgica Brasileira*. 20 (1): 31-39.
- Lavans, L. 2008. Temperatura Corpórea, p. 126-133. In: Santos, M. M.; Fragata, F. S. (ed.) *Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais*, 1º ed. Editora Roca, São Paulo.
- Leite, H. P. & Sarni, R.S. 2003. Radicais Livres, anti-oxidantes e nutrição. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 18 (2): 87-94.
- Martinez, C. M. R. 2000. Possible patogenia de falla hepática en el síndrome de respuesta inflamatória sistêmica SRIS. *Revista da Faculdade de Medicina UNAM*. 43(6): 226-229.
- Mazza, B. F., Machado, F. R., Mazza, D. D. & et. al. 2005. Evaluation of blood transfusion effects on mixed venous oxygen saturation and lactate levels in patients with SRIS/ sepsis. *Revista Clinics*. 60 (4): 311-316.
- Netto, F. A. C. S. & Ferraz, E. M. 2000. Apoptose, Neutrófilos e o Cirurgião. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 28 (1): 56-61.
- Paixão, N. 2005. Sepse e Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), p. 112-113. In: Rabelo, R. C. & Crowe Júnior, D.T. (ed.) *Fundamentos da Terapia Intensiva Veterinária: Condutas no Paciente Crítico*. 1º ed. Editora L. F. Livros de Veterinária LTDA, Rio de Janeiro.
- Pintão, M. C. T. & Franco, R. F. 2001. Coagulação Intravascular Disseminada. *Revista Medicina Ribeirão Preto*. 34 (3-4): 282-291.
- Rabelo, R. C. 2008. Lactato de Sepsis no Rio de Janeiro. Anais I Congresso Latinoamericano de Medicina Veterinária de Emergências y Cuidados Intensivos, Rio de Janeiro, RJ. 1 CD-ROM.
- Rabelo, R. C. & Crowe Júnior, D.T. 2005. Fundamentos da Terapia Intensiva Veterinária: Condutas no Paciente Crítico. 1º ed. Editora L. F. Livros de Veterinária LTDA, Rio de Janeiro, p.772.
- Riesco, C. V. 2008. Vasopresores em shock séptico no Rio de Janeiro. Anais I Congresso Latinoamericano de Medicina Veterinária de Emergências y Cuidados Intensivos, Rio de Janeiro, RJ. 1 CD-ROM.
- Salles, M. J. C., Sprovieri, S. R. S., Bedrikow, R. & et. al. 1999. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. *Revista da Associação Médica Brasileira* 45 (1): 86-92.
- Santos Júnior, J. C. M. 2003. Rubor, calor, Tumor e dor e o paciente grave. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 23: 206-210.
- Santos, M. M. & Fragata, F. S. 2008. *Emergência e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais*. 1º ed. Editora Roca, São Paulo, p.890.
- Silva, E. & Vincent, J. 1999. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), Sepse, Choque Séptico e Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos: Definições e Implicações Clínicas, p. 1-12. In: Silva, E. & Friedman, G. (ed.) *Séries Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva de Adultos e Pediátrica*. Vol. 7. Editora Atheneu, São Paulo.
- Silva, E. 2008. Sepse e Choque Séptico no Rio de Janeiro. Anais I Congresso Latinoamericano de Medicina Veterinária de Emergências y Cuidados Intensivos, Rio de Janeiro, RJ. 1 CD-ROM.
- Silverstein, D. 2006. SRIS, MODS, and sepsis in small animals. Itália. Anais International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians, Rimini, Italy. 1 CD-ROM.

Tello, L. H. 2007. Septic Shock: What, When and How. Austrália. Anais WSAVA Congress, Sidney, Australia. 1 CD-ROM.

Walton, R.S. 2004. Emergências com risco de vida, p.53-64. In: Wingfield, W. E. (ed.) Segredos em Medicina Veterinária de Emergência. 2ª ed. Editora Artimed, Porto Alegre.

Wilkins, P. A. 2008. Quali informazioni ricavare dai valori di lattato nel paziente. Italy. Anais European Equine Meeting of the year 2008 - XIV SIVE – FEEVA Congress, Venice, Italy. 1 CD-ROM.