

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

EMÍLIO DTTMANN NETTO
RAISA PEDRINI COELHO LOPES

**SÍNDROME CATABÓLICA, IMUNOLÓGICA E INFLAMATÓRIA PERSISTENTE:
IMPORTÂNCIA CLÍNICA**

VITÓRIA
2015

EMÍLIO DTTMANN NETTO
RAISA PEDRINI COELHO LOPES

**SÍNDROME CATABÓLICA, IMUNOLÓGICA E INFLAMATÓRIA PERSISTENTE:
IMPORTÂNCIA CLÍNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória como requisito parcial para
obtenção do grau de médico.

Orientador: Álvaro Armando Carvalho de Moraes

VITÓRIA
2015

EMÍLIO DTTMANN NETTO
RAISA PEDRINI COELHO LOPES

**SÍNDROME CATABÓLICA, IMUNOLÓGICA E INFLAMATÓRIA PERSISTENTE:
IMPORTÂNCIA CLÍNICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 31 de março de 2015.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Me. Álvaro Armando Carvalho de Moraes

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória–EMESCAM

Orientador



Prof. Jansen Giensen Falcão

Médico especialista em terapia intensiva

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória–EMESCAM



Rafael Carvalho de Moraes

Médico especialista em nutrição

Dedicamos este trabalho aos nossos avós; aos que já se foram e enchem nossos corações de saudades e aos avós que aqui estão e alegram nossos dias com um simples e sincero sorriso de boas-vindas, um sorriso com o qual não falam nada, mas dizem tudo.

Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não quere-las...
Que triste os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!
(Mario Quintana – Das Utopia

RESUMO

A resposta orgânica ao trauma está presente em pacientes submetidos a grandes agressões, e possui componentes endócrinos, metabólicos, inflamatórios, imunológicos e genéticos, entre outros.

Como elemento central dessa resposta destaca-se a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), deflagrada por citocinas pró-inflamatórias, sendo indispensável para a evolução satisfatória do doente. Porém, se manifestada de forma exacerbada, pode levar à falência de órgãos.

Concomitantemente à SIRS, ocorre a Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória (CARS), uma fase de compensação da inflamação, caracterizada pela depressão imune.

Os avanços dos tratamentos em UTI têm resultado em um maior número de pacientes sobreviventes aos danos iniciais da SIRS, os quais muitas vezes tem seu curso deflagrado em uma resposta inflamatória prolongada.

Dessa forma, observa-se o surgimento da Síndrome Catabólica, Inflamatória e Imunológica Persistente, a "PICS", caracteriza por manutenção da SIRS e da CARS após compensação da fase aguda das doenças críticas.

Palavras-chave: Inflamação sistêmica. PICS. SIRS. CARS.

SUMÁRIO

1INTRODUÇÃO	8
1.1OBJETIVO	8
1.2MÉTODO	9
2DESENVOLVIMENTO	10
2.1SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SIRS)	12
2.2SÍNDROME DA RESPOSTA ANTI-INFLAMÁTORIA COMPENSATÓRIA (CARS).....	13
2.3PACIENTES CRONICAMENTE CRÍTICOS.....	13
2.3.1Imunossupressão no paciente crítico.....	14
2.4 SÍNDROME CATABÓLICA, INFLAMATÓRIA E IMUNOLÓGICA PERSISTENTE (PICS).....	15
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento da resposta orgânica ao trauma tem servido como base para orientar o entendimento da fisiopatogenia, o diagnóstico e a conduta nas grandes agressões. Identificou-se, inicialmente, a resposta endócrina e a metabólica. (1) Reconheceu-se, posteriormente, que ela é muito mais abrangente; além do endócrino e do metabólico, existem componentes inflamatórios, imunológicos e genéticos, entre outros. (2) Destaca-se como elemento central nesta resposta, capaz de modular todos os outros componentes, a resposta inflamatória sistêmica. (3) Ela foi descrita como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) (4) e decorre da ação de vários mediadores, em especial das citocinas. (3) Esta resposta, quando moderada e equilibrada, é indispensável para a evolução satisfatória dos doentes submetidos a grandes agressões; mas, quando exagerada pode agravar a evolução, cooperar para o desenvolvimento de falências orgânicas múltiplas, aumentando a mortalidade. (2) Descreveu-se, posteriormente, a Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória (CARS), representando uma fase de compensação da inflamação, indispensável para a evolução satisfatória dos enfermos. Mas, os mediadores anti-inflamatórios são depressores da resposta imune, o que pode explicar o aparecimento de complicações infecciosas, muito frequentes nos doentes críticos. (2) Admite-se na atualidade que SRIS e CARS ocorrem simultaneamente, com predomínio de uma ou de outra, dependendo da evolução. Descreveu-se recentemente a Síndrome Catabólica Inflamatória e Imunológica Persistente (PICS), que se caracteriza por manutenção da SRIS e da CARS após compensação da fase aguda das doenças críticas. (5) É importante identificar o conhecimento atual sobre esta síndrome e as perspectivas deste conhecimento para orientar a conduta em alguns doentes submetidos a grandes agressões, especialmente os críticos.

1.1 OBJETIVO

O objetivo deste Trabalho de Conclusão de Curso é fazer uma revisão sobre a Síndrome Catabólica Inflamatória e Imunológica Persistente (PICS), com ênfase em sua fisiopatogenia, os critérios de diagnóstico e as implicações na abordagem de pacientes submetidos a grandes agressões, em especial os críticos.

1.2 MÉTODO

Foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando-se as bases de dados PUBMED, BIREME e Scielo nos últimos cinco anos.

2 DESENVOLVIMENTO

A resposta orgânica ao trauma foi descrita pela primeira vez em 1942 por Sir David Cuthbertson, quando foram introduzidos os termos “ebb” e “flow”. Porém, não foi a primeira vez a ser observada. John Hunter, muito antes, com o estudo "Treatise on the blood, inflammation and gun-shot wounds" fez afirmações sobre estímulos causando respostas maléficas ou não fisiológicas no organismo. (6)

Sir Cuthbertson era patologista químico de Glasgow, Escócia. Ele realizou um estudo solicitado por cirurgiões ortopédicos visando explicar o motivo da recuperação lenta de pacientes com lesões da porção distal da tíbia. Não obteve muitos resultados de cunho ortopédico, porém observou que acontecia um aumento na excreção urinária de fósforo, sulfato e nitrogênio, o que não poderia ser proveniente dos ossos e concluiu que havia um fenômeno catabólico concomitante. (6)

Cuthbertson dividiu a resposta orgânica nas fases *ebb* e *flow*. A fase *ebb* começa logo após o trauma e, normalmente, dura de 12 a 24 horas, podendo estender-se por mais tempo dependendo da gravidade do trauma e do tratamento empregado. É característico desta fase a produção exagerada de catecolaminas, sendo noradrenalina a mais significativa. Em decorrência desse fato, há aumento da frequência e da contratilidade cardíaca. Nesta fase, o paciente tem hipoperfusão e redução da atividade metabólica. Observa-se, também, a presença de hiperglicemia em decorrência da gliconeogênese hepática, em resposta ao estímulo de catecolamina. Segue-se a fase *flow* que engloba dois processos, o catabólico e o anabólico. Há inicialmente um acentuado catabolismo, que se caracteriza por débito cardíaco aumentado e restauração da oferta de oxigênio e substratos. Esta fase tem duração de sete a dez dias. A fase anabólica dura algumas semanas. Apesar do paradoxo do efeito catabólico e anabólico, esta relação não é capaz de superar o efeito do primeiro, deixando o organismo em um estado de balanço nitrogenado negativo, o que se expressa em espoliação de todas as reservas corporais, incluindo carboidratos, lipídeos e proteínas. (6)

Outro autor que teve muita importância no entendimento da resposta à agressão foi Francis Moore. Ele modificou o conceito de doença pós-operatória (“maladie post-operative” dos franceses), criou o termo resposta endócrino-metabólica ao trauma e caracterizou as quatro fases: agressão, equilíbrio, anabolismo proteico e anabolismo lipídico. (6)

Têm sido identificados, progressivamente, outros componentes da resposta à agressão: inflamatório, imunológico, genético além da participação de alguns fatores da coagulação. Admite-se que o componente central, que modula os demais é a resposta inflamatória sistêmica. (3) Ela decorre da ação de numerosos mediadores, em especial das citocinas, produzidas por muitas células, principalmente por macrófagos. Durante a resposta inflamatória, os mediadores (TNF-alfa, IL-1 e IL-6) proveem substrato a partir dos tecidos do hospedeiro, para garantir a atividade dos linfócitos T e B, com o intuito de criar um ambiente hostil para patógenos. (6) A resposta inflamatória exagerada induz resistência insulínica, hipermetabolismo e até hipercatabolismo, relacionando-a com desnutrição e disfunção de órgãos. Associa-se uma resposta anti-inflamatória que pode ser benéfica, compensando a inflamação ou agressiva se exagerada, levando a depressão do sistema imune e chance aumentada de infecção. (2)

Na década de 1970, surgiu a expressão “Falência de Múltiplos Órgãos” (FMO), conseqüentemente aos avanços tecnológicos das Unidades de Terapia Intensiva, os quais tornaram possível a sobrevivência de pacientes com falência de apenas um órgão. No final dessa década, difundiu-se a crença de que a FMO era resultado de uma “expressão fatal de infecção descontrolada”, e, de fato, mais da metade dos casos foram associados a infecção intra-abdominal (IIA). (5)

Devido aos avanços da cirurgia e dos cuidados intensivos, ao longo da década de 1980, a infecção intra-abdominal passou a ter um prognóstico mais promissor. Isso foi possível graças a um melhor manejo inicial do trauma abdominal e da IIA, a antibióticos perioperatórios mais potentes e mais adequadamente prescritos, ao avanço da tomografia computadorizada e da radiologia intervencionista, que permitiram, respectivamente, diagnosticar e drenar abscessos peritoneais pela via subcutânea mais precocemente e de forma eficiente. (5)

Posteriormente, estudos demonstraram uma grande incidência de trauma fechado sem infecção. Apareceu então o termo “Sepsis Syndrome”, que se referia a pacientes que possuíam um quadro clínico séptico, porém sem fonte conhecida de infecção. O grande desafio em questão era, então, explicar o mecanismo dessa inflamação. (5)

No final de 1980, explicou-se a fisiopatologia da falência de múltiplos órgãos com base na deficiência de oxigênio nos tecidos como evento principal, associado a mediadores bioquímicos e mecanismos fisiológicos desempenhando papéis secundários na lesão tecidual. (7) Passou-se a ofertar oxigênio em altos níveis aos pacientes, bem como

foram universalmente adotados o *Advanced Trauma Life Support (ATLS)* e a *Damage Control Surgery* (Cirurgia de Controle de Danos). Houve melhora no prognóstico e aumento do número de pacientes politraumatizados sobreviventes à internação em UTI. (5)

O termo “Sepsis Syndrome” evoluiu para Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS). A SRIS foi considerada uma atividade biológica benéfica, porém, quando manifestada de forma exacerbada e prolongada, pode resultar em falência múltipla de órgãos. (5)

2.1 SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS)

Pacientes expostos a traumas severos, cirurgia de emergência ou sepse estão propensos a desenvolver a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica em decorrência da grande liberação de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-alfa. (8)

O diagnóstico de SIRS é feito quando o paciente apresenta dois ou mais dos critérios a baixo:

- Temperatura > 38,3 °C ou < 36 °C;
- Frequência respiratória > 20 irpm ou PaCO₂ < 32 mmHg;
- Frequência cardíaca > 90 bpm;
- Leucócitos < 4 x10⁹/l ou >12x10⁹/l.

(Bone RC, et al. Chest 1992) (4)

A grande dificuldade de se chegar a uma terapia anti-inflamatória deriva do fato de que os fatores iniciais da inflamação são liberados precocemente, tanto na SRIS quanto na sepse. Na prática médica, de maneira geral, quando se iniciam os anti-inflamatórios, a cascata da inflamação já foi desencadeada e está plenamente ativada. (9)

Monócitos e linfócitos durante a fase de inflamação produzem citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10), que têm o papel de deflagrar a Resposta Anti-inflamatória Compensatória (CARS). Além deste componente principal, algumas citocinas induzem depressão do sistema imune, expondo-o a grande risco de desenvolver infecções e posteriormente sepse. (6,9)

A ocorrência de SRIS em pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI) é muito elevada, chegando a acometer cerca de um terço desses pacientes. Destacam-se os

pacientes cirúrgicos que necessitam recuperação pós-operatória na UTI, dos quais 80% manifestam SRIS na ausência de foco infeccioso. Destes pacientes que apresentam SRIS, cerca de um terço desenvolverá sepse; o risco para o desenvolvimento aumenta exponencialmente com a soma de critérios. (10)

Como a ativação endotelial é uma característica da SRIS, a dosagem de fatores endoteliais pode fornecer informações de grande importância para o prognóstico. (11)

2.2 SÍNDROME DA RESPOSTA ANTI-INFLAMÁTORIA COMPENSATÓRIA (CARS)

Concomitantemente ao início da ação pró-inflamatória deflagra-se o mecanismo anti-inflamatório, mediado pelas IL-10, IL-4 e antagonistas de citocinas, como IL-1ra e TNF-alfa. Nota-se que a reação anti-inflamatória possui duas faces, sendo que a primeira inibe as ações pró-inflamatórias e a segunda corresponde ao efeito colateral, que é a depressão imune, caracterizando, dessa forma, a Síndrome Resposta Anti-inflamatória Compensatória. (12,13)

O modelo em que a CARS tem uma relação compensatória da SRIS e que uma inicia-se após a outra passou a ser contestado pela comunidade científica. Hoje o modelo preconizado por Glue Grant é o mais aceito, segundo o qual ambas ocorrem concomitantemente. (14)

Este modelo foi confirmado por Delano et al ao demonstrar em doentes críticos que os níveis elevados de IL-6 encontrados no início do tratamento continuavam em fases mais avançadas, ainda que em menores quantidades. Isto faz com que o doente permaneça com elementos da fase crítica inicial, como neutrofilia, aumento da contagem de granulócitos imaturos, anemia, linfopenia, e, muitas vezes, taquicardia. Contudo, encontram-se imunossuprimidos. (15)

Durante a reação orgânica ao trauma, além de estimulação da atividade de neutrófilos e de células natural killer também nota-se a supressão dos linfócitos T. A ação anti-inflamatória e a disfunção dos linfócitos T explicam, em parte, a imunossupressão presente nos grandes traumas e a susceptibilidade aumentada para infecções. (16)

2.3 PACIENTES CRONICAMENTE CRÍTICOS

Mais de 80% dos pacientes são admitidos em unidades de tratamento intensivo devido a um acontecimento agudo; grande parte dessa população se recupera rapidamente.

Uma parcela dos que permanecem internados por tempo prolongado pode ser classificada como doentes cronicamente críticos. (5)

Tradicionalmente, identifica-se um paciente cronicamente crítico através de dois parâmetros: tempo de permanência em ventilação mecânica (VM) superior a 21 dias ou presença de traqueostomia. (5)

Manozo et al observaram que pacientes enquadrados como cronicamente críticos pelo critério de tempo de VM, representaram um grupo com quadro clínico mais grave e maior mortalidade, quando comparado com o grupo de traqueostomizados. Tal fato pode ser explicado pelo momento da indicação de traqueostomia, que nem sempre possui critérios bem definidos, permitindo que pacientes passem pelo procedimento com poucos dias de internação e, possivelmente, com quadro clínico menos grave. (17)

Estudos comparando os dois métodos de diagnóstico e curso dos pacientes observaram que pacientes em VM por mais de 21 dias têm maior mortalidade do que a população em geral, o que não ocorre no grupo traqueostomizado. (18,19)

Para alguns autores, classificar o paciente como cronicamente crítico não é suficiente para prever riscos. A partir dessa necessidade, surgiu uma nova ferramenta, o Provent Score (necessidade de vasopressor, hemodiálise, plaquetas em número inferior a $150.000/\text{mm}^3$ e idade superior a 50 anos). (20)

2.3.1 Imunossupressão no paciente crítico

Com a ação de interleucinas anti-inflamatórias como a IL-10, ocorre a inibição da SIRS, juntamente com o processo de imunossupressão, uma vez que uma das ações dessas interleucinas é a de inibir a função de macrófagos ativadas. A função de apresentar antígenos efetuada pelo sistema reticuloendotelial e, também, sua capacidade de liberar interleucinas é fundamental para a imunidade inata e adaptativa. A apresentação de antígenos representa uma capacidade vital ao sistema imune; esse componente, quando inibido por interleucinas anti-inflamatórias, compromete intensamente a capacidade do organismo de combater infecções, tornando-se suscetível a infecções. (5,21)

Proteína de morte programada (PD-1) tem ação anti-inflamatória intensa, pois inibe a maturação de células T tornando-as não responsivas e faz com que monócitos aumentem a produção de IL-10. Hotickins et al mostraram que quando se utiliza

anticorpo anti-receptor de PD-1 aumenta-se a taxa de infecções polimicrobianas. Recentemente, Haung et al observaram em camundongos que sofreram nocaute para DP-1 que a sobrevida de animais sépticos era maior. Outro estudo realizado por Said et al com pacientes HIV positivo evidenciou que a secreção de IL-10 era elevada, no entanto, ao bloquear o receptor de PD-1 a inibição de TCD4 foi revertida. (5)

Inoue et al demonstraram, em um estudo feito em camundongos com sepse multibacteriana, que o uso de IL-15 aumentou em três vezes a sobrevida desses camundongos. (22)

Células reguladoras tais como CD4+ e CD8+ estão aumentadas durante a sepse; evidências sugerem que estas células têm ação de supressão imunológica. Oppenheim et al relataram que ao esgotar as células T reguladoras como CD4+ e CD8+ ocorre aumento na sobrevida em camundongos com sepse multibacteriana. Nascimento et al demonstraram reversão do estado de imunossupressão com uso de DTA-1 em camundongos sobreviventes de sepse. (5)

Tais acontecimentos levam a crer que terapias para reversão do estado de imunodeficiência na sepse ou SRIS com a reativação de células T e macrófagos constituem um novo horizonte para tratamento de pacientes cronicamente críticos. (5)

2.4 SÍNDROME CATABÓLICA, INFLAMATÓRIA E IMUNOLÓGICA PERSISTENTE (PICS)

Pacientes sobreviventes aos danos iniciais causados pela SRIS, muitas vezes tem seu curso deflagrado em uma resposta inflamatória prolongada. Em centros especializados o foco de preocupação já não se encontra mais na pró-inflamação exagerada, mais sim nos mecanismos que levam ao estado de imunossupressão crônica. (5)

Os avanços dos tratamentos em UTI têm resultado em um manejo mais bem-sucedido da SRIS, mas tem aumentado a quantidade de pacientes que permanecem internados por semanas, com disfunção moderada de órgãos, infecção secundária, exigência de suporte de vida e catabolismo proteico mantido, resultando em perda importante de massa magra. (5) Eles têm limitações funcionais persistentes, mortalidade elevada tanto na UTI, quanto no hospital e no primeiro ano após alta.

Dessa forma, observa-se o surgimento de uma nova síndrome, Síndrome Inflamatória Imunossupressora e Catabólica Persistente "PICS", caracterizada pela presença de

deficiências imunológicas e fisiológicas ocorrendo simultaneamente, que provavelmente necessitam de terapia multimodal. O desafio é gerenciar a inflamação crônica e a imunossupressão adaptativa, proteger contra infecções nosocomiais secundárias e controlar o catabolismo proteico grave. (5)

A PICS é definida pela persistência da resposta de fase aguda, aumento da concentração de IL-6, neutrofilia e desvio para a esquerda, anemia, linfopenia e taquicardia. Nos pacientes em estado crítico, a inflamação se perpetua apesar da imunossupressão, embora essa inflamação tenha uma apresentação mais branda quando comparada àquela deflagrada inicialmente. O catabolismo é acentuado, existe consumo exagerado de energia proveniente do tecido adiposo e do catabolismo proteico. Como resultado, obtém-se grande perda de massa magra e diminuição da capacidade funcional. Esse desfecho ocorre a despeito de um programa nutricional agressivo. (5)

O paciente com PICS pode ser identificado entre aqueles criticamente doentes, com prolongada permanência na UTI, através de análises clínicas e laboratoriais. Deverão ser classificados como portadores de PICS aqueles pacientes que preencherem os critérios:

- Residente em UTI por pelo menos 10 dias;
- Inflamação persistente caracterizada pelo aumento da Proteína C Reativa > 150 µg/dl e proteína carreadora do retinol inferior a 10 µg/dl;
- Imunossupressão grosseira, definida pela contagem de linfócitos totais < 800 /mm³;
- Estado catabólico, definido pela concentração de albumina sérica <3,0 g / dl;
- Índice de creatinina/altura inferior a 80%;
- Perda de peso superior a 10% ou índice de massa corporal (IMC) inferior a 18 Kg/m² durante a internação atual. (5)

Apesar destes marcadores clínicos não serem medições diretas de inflamação, imunossupressão ou catabolismo proteico, eles podem servir como substitutos, uma vez que estão prontamente disponíveis na maioria ambientes de cuidados intensivos. (5) Muitas pesquisas têm sido realizadas para melhor caracterizar a supressão imune e a inflamação crônica associadas à doença crítica.

Venet et al mediram a concentração do HLA-DR em pacientes queimados, que possuem características imunossupressoras semelhantes às da sepse. Observou-se que nos pacientes que sobreviviam, a expressão do HLA-DR permanecia aumentada, enquanto que nos que morriam ou evoluíam para choque séptico secundário a

expressão do HLA-DR era significativamente menor, concluindo que sua diminuição persistente está associada à mortalidade e ao desenvolvimento de complicações sépticas. (23)

Acredita-se que o desenvolvimento da PICS esteja relacionado ao aparecimento de células denominadas MDSCs (Myeloid Derived Suppressor Cells). Trata-se de uma população heterogênea de células mieloides imaturas ativadas que possuem funções imunossupressoras, dentre elas, a supressão de células T. O aumento da quantidade de MDSCs é proporcional à gravidade da lesão inflamatória; ele é transitório e persiste por alguns dias no trauma moderado, mas é elevado e dura semanas a meses em grandes agressões, como na sepse e no grande queimado. (5)

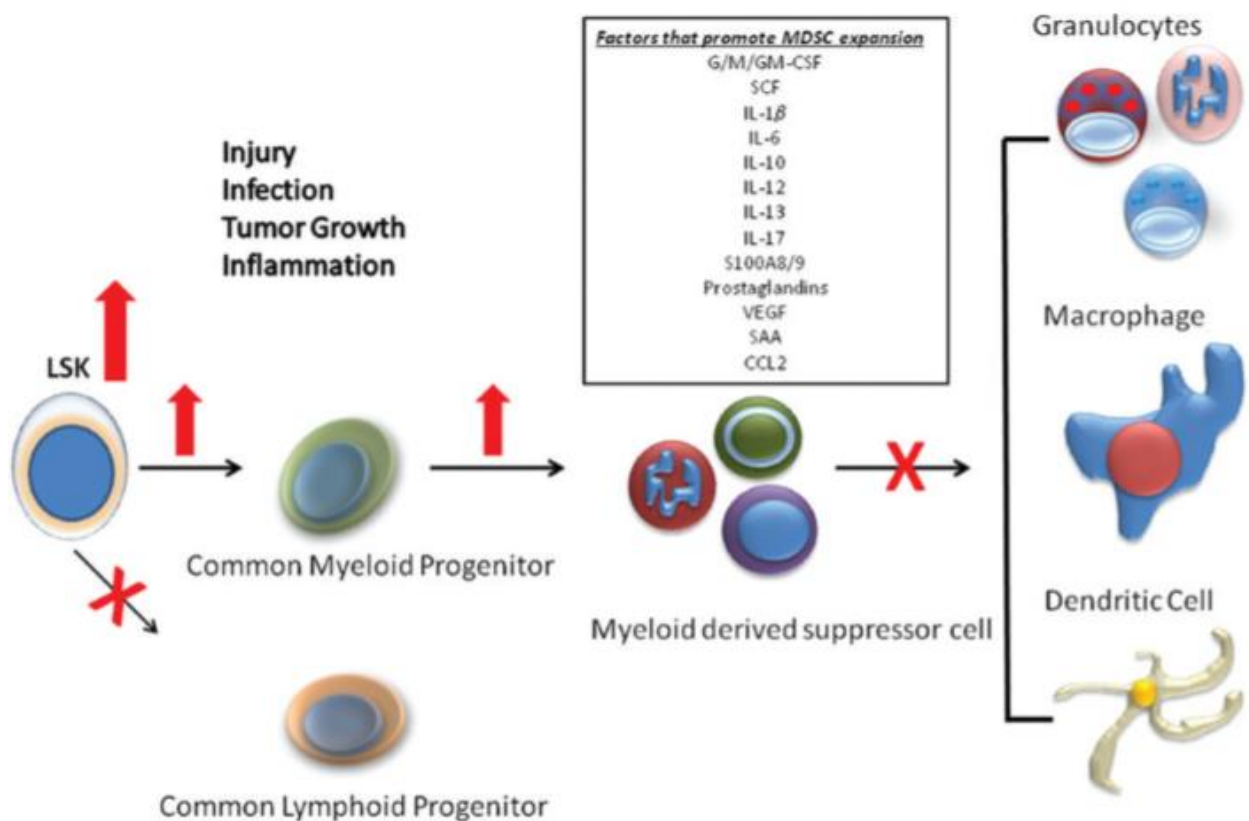
As MDSCs são resultado da chamada “Mielopoiese - Granulopoiese de Emergência”. Esta pode ser explicada da seguinte forma: após a agressão inicial, os granulócitos da medula óssea migram, através da indução de quimiocinas, para o local da infecção ou lesão. O esvaziamento da medula óssea, associado à acentuada apoptose de linfócitos em órgãos linfoides secundários, cria um espaço para a produção de células progenitoras hematopoiéticas, com estímulo à produção de precursores mielopoiéticos, que iriam se diferenciar em granulócitos maduros, macrófagos ou células dendríticas. Porém, há um defeito na maturação e diferenciação desses precursores mielopoiéticos, tendo como resultado o surgimento das MDSCs, que aparecem na medula óssea, em órgãos linfoides secundários e em órgãos do sistema reticuloendotelial. Esta resposta é mediada por fatores de crescimento (por exemplo, G / GM-CSF) e citocinas (por exemplo, IL-6 e IL-17), produzidos durante a resposta precoce SIRS. (Figura 1) (5)

MDSCs são células apresentadoras de antígeno pobres, pois expressam baixas concentrações de MHC-II e de CD80/ CD86, diferentemente dos macrófagos diferenciados terminalmente. Ainda ao contrário desses macrófagos e de monócitos pós sepse ou trauma, MDSCs produzem grandes quantidades de IL-10, TNF- α , RANTES, MCP1, SDF-1 e MIP1 α . Estas células também consomem grandes quantidades de arginina, produzindo NO, espécies reativas de oxigênio, e peroxinitritos que são pró-inflamatórios e imunossupressores. (5)

Delano et al demonstraram aumento dramático de células mieloides imaturas no baço de ratos sépticos. Houve uma acentuada esplenomegalia, com aumento em 300% do tamanho do baço em 10 dias. A análise histológica periódica evidenciou que a esplenomegalia associou-se a hematopoiese extramedular e expansão de células

mielomonocíticas imaturas, revelando um acúmulo drástico de células que expressam GR-1 e CD11b - aqui denominadas de MDSCs. Esse aumento ocorreu em pelo menos três dias após a indução da sepse, e as porcentagens continuaram a aumentar a um platô (7 - 10 dias), permanecendo elevadas mesmo após 12 semanas em ratos sobreviventes. Em 10 dias, as células GR-1⁺ CD11b⁺ imaturas representaram quase 40% do baço e 90% da celularidade da medula óssea, além de os números absolutos dessas células no baço terem aumentado 50 vezes. (15)

Figura 1 - Mielopoiese - Granulopoiese de Emergência



Fonte: Moore et al. (2012) – O aumento das populações de MDSCs pode ser explicado pelo aumento da mielopoiese e defeitos na maturação e diferenciação de células progenitoras multipotentes.

O aumento das populações de MDSC pode explicar parte da imunossupressão em pacientes com PICS. Ao mesmo tempo que elas fazem parte da mielopoiese de emergência e contribuem para a vigilância imunitária contra infecções secundárias, a sua presença no paciente séptico pode ser prejudicial através de promoção da imunossupressão adaptativa e inflamação persistente. (5)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atuando em unidades com infraestrutura adequada e utilizando-se os princípios atuais de atendimento, tornou-se possível fazer com que a grande maioria dos pacientes que dão entrada na UTI, devido a uma agressão aguda, sobreviva e tenha alta em boas condições funcionais. Um percentual considerável, em torno de 10%, necessita de hospitalização prolongada, apresenta catabolismo persistente e infecções repetidas, tem mortalidade elevada na UTI, no hospital ou no primeiro ano após a alta hospitalar. Eles são denominados doentes cronicamente críticos. Admite-se na atualidade que a persistência de pró-inflamação e de anti-inflamação sistêmicas associadas seja a principal explicação para esta evolução insatisfatória, caracterizando um quadro descrito como Síndrome Inflamatória e Imunológica Persistente (PICS). A dosagem dos mediadores inflamatórios não está disponível na prática clínica na grande maioria dos hospitais em todo o mundo. Dosagem de marcadores da pró-inflamação, como da PCR, tem sido empregada rotineiramente, mas não existem marcadores de anti-inflamação facilmente disponíveis. Critérios simples, baseados em alguns parâmetros do hemograma, dosagem de PCR e de albumina no plasma, além de evolução do peso, permitem identificar doentes com PICS. Pesquisas deverão ser realizadas buscando maior conhecimento de sua fisiopatogenia, visando principalmente a identificação de fatores de risco, diagnóstico precoce e terapia para os diversos componentes da síndrome.

REFERÊNCIAS

- 1- MOORE, FD. La maladie post-operatoire: Is there order in variety? The six stimulus-response sequences. **Surg Clin North Am.**1976; 56(4): p.803-15.
- 2- LORD JM, MIDWINTER MJ, CHEN Y-F, BELLI A, BROHI K, KOVACS EJ, KOENDERMAN L, KUBES P, LILFORD R. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. **Lancet.** 2014; 384: p.1455-65.
- 3- MANZANARES W. Vitaminas e oligoelementos em pacientes cirúrgicos. In: CAMPOS ACL. **Nutrição e metabolismo em cirurgia.** 1 ed. – Rio de Janeiro: Rubio, 2013.
- 4- BONE RC, BALK RA, CERRA FB et al. The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest** 1992;101: p.1644–55.
- 5- GENTILE LF, CUENCA AG, EFRON PA, ANG D, BIHORAC A, MCKINKEY LL, MOORE FA. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. **J Trauma Acute Care Surg.** 2012; 72(6): p.1491-501.
- 6- SANCHES PR, ALMEIDA SR, LAGES A, SAVASSI R. Resposta Orgânica ao Trauma. **Cirurgia de Ambulatório.** 1.ed. Ed. Medbook, 2013.
- 7- SHOEMAKER WC, APPEL PL, KRAM HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. **Crit Care Med.** 1988; 16(11): p.1117–20.
- 8- FERRARIS VA, BOLANOS M, MARTIN JT, MAHAN A, SAHA SP. Identification of patients with postoperative complications who are at risk for failure to rescue. **JAMA Surg.** 2014, Nov; 149(11): p.1103-8.
- 9- OBERHOLZER A, OBERHOLZER C, MOLDAWER LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. **Shock.** 2001; 16(2): p.83–96.
- 10-BRUN-BUISSON C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. **Intensive Care Med.** 2000; 26(Suppl 1):p. 64-74.
- 11-SCHOUTEN M, WIERSINGA WJ, LEVI M, VAN DER POLL T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. **J Leukoc Biol.** 2008; 83(3): p.536-545.

- 12-BONE RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. **Crit Care Med**. 1996; 24(1): p.163–72.
- 13-OSUCHOWSKI MF, WELCH K, SIDDIQUI J, REMICK DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. **J Immunol**. 2006; 177(3): p.1967–74.
- 14-XIAO W, MINDRINOS MN, SEOK J, CUSCHIERI J, CUENCA AG, GAO H, HAYDEN DL, HENNESSY L, MOORE EE, MINEI JP, et al. A genomic storm in critically injured humans. **J Exp Med**. 2011; 208(13): p.2581–90.
- 15-DELANO MJ, SCUMPIA PO, WEINSTEIN JS, COCO D, NAGARAJ S, KELLY-SCUMPIA KM, O'MALLEY KA, WYNN JL, ANTONENKO S, AL-QURAN SZ, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. **J Exp Med**. 2007; 204(6):1463–74.
- 16-HOTCHKISS RS, KARL IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N Engl J Med**. 2003; 348(2): p.138–50.
- 17-BONIATTI MM, FRIEDMAN G, CASTILHO RK, VIEIRA SR, FIALKOW L. Characteristics of chronically critically ill patients: comparing two definitions. **Clinics** (São Paulo). 2011; 66(4): p.701-4.
- 18-MARTIN CM, HILL AD, BURNS K, CHEN LM. Characteristics and outcomes for critically ill patients with prolonged intensive care unit stays. **Crit Care Med**. 2005;33: p.1922-7.
- 19-COX CE, CARSON SS, HOFF JA, OLSON MK, GOVERT JA, CHELLURI L. Differences in one-year health outcomes and resource utilization by definition of prolonged mechanical ventilation: a prospective cohort study. **Crit Care**. 2007.
- 20-CARSON SS, GARRETT J, HANSON LC, LANIER J, GOVERT J, BRAKE MC, et al. A prognostic model for one-year mortality in patients requiring prolonged mechanical ventilation. **Crit Care Med**. 2008;36: p.2061-9.
- 21-MUNOZ C, CARLET J, FITTING C, MISSET B, BLERIOTI JP, CAVAILLON JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. **J Clin Invest**. 1991; 88(5): p.1747–54.
- 22-INOUE S, UNSINGER J, DAVIS CG, MUENZER JT, FERGUSON TA, CHANG K, OSBORNE DF, CLARK AT, COOPERSMITH CM, MCDUNN JE,

et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. **J Immunol.** 2010; 184(3): p.1401–9.

23- VENET F, TISSOT S, DEBARD AL, FAUDOT C, CRAMPE C, PACHOT A, AYALA A, MONNET G. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock. **Crit Care Med.** 2007; 35(8): p.1910–7.