

CHOQUE SEPTICO *

Adrelirio José Rios Gonçalves ** e Lúcia Emi Suzuki ***

Aspectos etiológicos, epidemiológicos e fisiopatológicos do choque infeccioso são revistos.

Os principais padrões hemodinâmicos encontrados no homem são apresentados.

Ênfase é dada aos distúrbios de coagulação e de seu papel na refratariedade do choque, assim como às alterações pulmonares e renais no decurso do síndrome.

As manifestações clínicas e os achados laboratoriais também são comentados.

Os principais recursos terapêuticos disponíveis são revistos.

CONCEITUAÇÃO

Síndrome hemodinâmica de caráter dinâmico que se caracteriza por perfusão tissular baixa e de forma generalizada; fatos que ocorrem quase sempre são: armazenamento de sangue na periferia, baixo débito cardíaco, resistência periférica aumentada e baixa perfusão celular.

ETIOLOGIA

Bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, vírus, riquetsias, leptospiros e mesmo helmintos são capazes de ser agentes etiológicos de choque. Por sua importância maior, desde que são causa de 80% deste síndrome, o choque mais estudado é o produzido por bacilos Gram-negativos. Dêstes os principais são *Escherichia coli*, *Klebsiella-Aerobacter* que, em conjunto, representam 80% dos agentes etiológicos,

Pseudomonas aeruginosa, *Proteus mirabilis*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris* e *P. morgani*, bacteroides, *Paracolobactrum* e *Mima helletteae* e mais raramente *Salmonelas sp*, *Shigelas* e *Meningococcus*.

DOENÇAS PREDISPOONENTES

São afecções que acometem geralmente pacientes acima dos 40 anos, hospitalizados e portadores não raramente de *diabetes mellitus*, cirrose hepática, aplasia de medula, agranulocitose, linfomas, leucoses, mieloma, carcinomatose, insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou queimaduras extensas. Infecções localizadas e que usualmente são causa de bacteremia por Gram-negativos são as infecções urinárias, particularmente a pielonefrite crônica, as infecções biliares, de peritônio, cutâneas e pulmonares. A infecção urinária crônica é a causa mais frequente do choque endotóxico.

* — Trabalho realizado no Serviço de Clínica Médica do Hospital dos Servidores do Estado — IPASE

** — Médico do Serviço de Clínica Médica do H.S.E. Do Hospital Estadual Francisco de Castro.

*** — Residente — Assistente do Serviço de Clínica Médica.

Recebido para publicação em 28.9.71

MEDICAÇÃO PREDISPONENTE

O uso de quimioterápicos, corticóides, radioterapia e antibióticos são elementos importantes e muitas vezes encontrados na história natural desta afecção.

CAUSAS PRECIPITANTES

São principalmente as manipulações cirúrgicas ou semióticas agressivas sobre o aparelho urogenital as principais intervenções que precipitam o choque infeccioso. Outras são a cirurgia digestiva, as feridas cutâneas infectadas como nos queimados, traumatizados, as supurações pulmonares e o abórto criminoso.

PATOGENIA E PATOLOGIA

A patogenia é usualmente simples, desde que a partir geralmente de um foco primário estas bactérias ganham a corrente circulatória e determinam bacteremia que em cerca de 20% dos casos pode se complicar de choque; êstes focos são comuns no aparelho urinário, genital, peritônio e vias biliares. Em pacientes portadores de doenças que alteram os processos imunológicos freqüentemente nenhum foco é detectado como ocorre nos linfomas, leucoses, mieloma, etc.

Os achados de patologia são escassos e às vezes limitados ao foco de entrada, como por exemplo, infecção urinária, biliar, peritoneal, etc. Em animais de experimentação existem alterações que evidenciam coagulação intravascular como necrose cortical, depósito de fibrina no leito vascular, microtromboses generalizadas. No homem estas alterações podem ser encontradas mas não são freqüentes nos estudos de necrópsias pelos métodos de microscopia ótica comum.

ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

Foram muito estudadas por Spink, Weil, Shubin, MacLean, Lillehei, Udhoji, Hardaway, etc (1 - 10).

Consistem em:

- a — Fase de anoxia isquêmica;
- b — Fase de anoxia estagnante;
- c — Alterações da coagulação com tendência à circulação lenta, formação de "rouleau", coagulação intravascular levando a microtromboses e a sérios distúrbios metabólicos.

Paralelamente ocorrem alterações bioquímicas e fisiopatológicas progressivas e que se autoperpetuam como:

a — Acidose láctica que se agrava com o deficit de função renal;

b — Elevação no plasma dos índices de lisosomas indicativos de morte celular e capazes de desencadear morte de células próximas;

c — Alterações da musculatura respiratória com hipoventilação e hipoxemia;

d — Aparecimento de alterações da relação ventilação/perfusão por originarem-se áreas perfundidas e não ventiladas (shunt direito-esquerdo) e áreas ventiladas e não perfundidas (aumento do espaço morto fisiológico), levando à hipoxemia;

e — Diminuição das defesas contra infecções;

f — Queda do débito cardíaco conseqüente à queda do retôrno venoso originado pela fase de anoxia estagnante com "pooling" do sangue na microcirculação, agravado êste seqüestro pelo aparecimento de circulação lenta e coagulação intravascular. O débito cardíaco cai também conseqüente à acidose grave e à queda do fluxo coronariano, que por sua vez pode induzir ao aparecimento de arritmias que pioram a queda do débito cardíaco. Esta queda reduz a perfusão periférica, entrando em circulo vicioso permanente que, se não quebrado, leva o paciente à morte.

No choque infeccioso pode ocorrer marcada elevação do ácido láctico plasmático, diminuição do consumo de oxigênio, diminuição da diferença arteriovenosa de oxigênio na ausência de deficit de volume ou de insuficiência cardíaca. Parece que danos celulares impedem a utilização do oxigênio ou então existem shunts que se abrem.

O edema agudo do pulmão tem sido um achado freqüente na ausência de insuficiência ventricular esquerda e parece que uma permeabilidade aumentada ao nível da microcirculação pulmonar é o fator desencadeante.

A endotoxina, que é um lipopolissacárido, determina na microcirculação intensa vasoconstrução que leva à fase inicial de anoxia isquêmica, pois não há entrada ou saída de sangue no interior das vísceras, principalmente pulmões, rins e intestino. Com o passar das horas surgem alterações

MEDICAÇÃO PREDISPONENTE

O uso de quimioterápicos, corticóides, radioterapia e antibióticos são elementos importantes e muitas vezes encontrados na história natural desta afecção.

CAUSAS PRECIPITANTES

São principalmente as manipulações cirúrgicas ou semióticas agressivas sobre o aparelho urogenital as principais intervenções que precipitam o choque infeccioso. Outras são a cirurgia digestiva, as feridas cutâneas infectadas como nos queimados, traumatizados, as supurações pulmonares e o aborto criminoso.

PATOGENIA E PATOLOGIA

A patogenia é usualmente simples, desde que a partir geralmente de um foco primário estas bactérias ganham a corrente circulatória e determinam bacteremia que em cerca de 20% dos casos pode se complicar de choque; êstes focos são comuns no aparelho urinário, genital, peritônio e vias biliares. Em pacientes portadores de doenças que alteram os processos imunológicos freqüentemente nenhum foco é detectado como ocorre nos linfomas, leucoses, mieloma, etc.

Os achados de patologia são escassos e às vezes limitados ao foco de entrada, como por exemplo, infecção urinária, biliar, peritoneal, etc. Em animais de experimentação existem alterações que evidenciam coagulação intravascular como necrose cortical, depósito de fibrina no leito vascular, microtromboses generalizadas. No homem estas alterações podem ser encontradas mas não são freqüentes nos estudos de necrópsias pelos métodos de microscopia ótica comum.

ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

Foram muito estudadas por Spink, Weil, Shubin, MacLean, Lillehei, Udhoji, Hardaway, etc (1 - 10).

Consistem em:

- a — Fase de anoxia isquêmica;
- b — Fase de anoxia estagnante;
- c — Alterações da coagulação com tendência à circulação lenta, formação de "rouleau", coagulação intravascular levando a microtromboses e a sérios distúrbios metabólicos.

Paralelamente ocorrem alterações bioquímicas e fisiopatológicas progressivas e que se autoperpetuam como:

a — Acidose láctica que se agrava com o deficit de função renal;

b — Elevação no plasma dos índices de lisosomas indicativos de morte celular e capazes de desencadear morte de células próximas;

c — Alterações da musculatura respiratória com hipoventilação e hipoxemia;

d — Aparecimento de alterações da relação ventilação/perfusão por originarem-se áreas perfundidas e não ventiladas (shunt direito-esquerdo) e áreas ventiladas e não perfundidas (aumento do espaço morto fisiológico), levando à hipoxemia;

e — Diminuição das defesas contra infecções;

f — Queda do débito cardíaco conseqüente à queda do retôrno venoso originado pela fase de anoxia estagnante com "pooling" do sangue na microcirculação, agravado êste seqüestro pelo aparecimento de circulação lenta e coagulação intravascular. O débito cardíaco cai também conseqüente à acidose grave e à queda do fluxo coronariano, que por sua vez pode induzir ao aparecimento de arritmias que pioram a queda do débito cardíaco. Esta queda reduz a perfusão periférica, entrando em circulo vicioso permanente que, se não quebrado, leva o paciente à morte.

No choque infeccioso pode ocorrer marcada elevação do ácido láctico plasmático, diminuição do consumo de oxigênio, diminuição da diferença arteriovenosa de oxigênio na ausência de deficit de volume ou de insuficiência cardíaca. Parece que danos celulares impedem a utilização do oxigênio ou então existem shunts que se abrem.

O edema agudo do pulmão tem sido um achado freqüente na ausência de insuficiência ventricular esquerda e parece que uma permeabilidade aumentada ao nível da microcirculação pulmonar é o fator desencadeante.

A endotoxina, que é um lipopolissacárido, determina na microcirculação intensa vasoconstrição que leva à fase inicial de anoxia isquêmica, pois não há entrada ou saída de sangue no interior das vísceras, principalmente pulmões, rins e intestino. Com o passar das horas surgem alterações

metabólicas, principalmente acidose local que faz com que o esfíncter arterial se relaxe; agora, portanto, o sangue é capaz de penetrar no leito vascular, o mesmo fenômeno não ocorrendo, no entanto, do lado venoso pois parece que este esfíncter é mais resistente a alterações de pH local. O que acontece é que há elevação da pressão hidrostática ao nível da microcirculação com perda inicial de água e eletrólitos para o interstício; com o agravamento das lesões do endotélio vascular passa a haver perda de plasma e mesmo de sangue total. O que acontece, em suma, é queda progressiva da volemia efetiva e necessidade urgente de se tentar a correção deste distúrbio hemodinâmico periférico, capaz de ser a causa da refratariedade do choque. Já vimos previamente que estes distúrbios são agravados por tendência à circulação lenta, formação de "rouleau" e coagulação intravascular que geram graves distúrbios metabólicos e a morte celular.

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS ENCONTRADAS NO HOMEM

Com a criação de centros especializados no tratamento destes doentes, vários padrões hemodinâmicos têm sido encontrados e os principais são:

a — Choque caracterizado por débito cardíaco normal, volemia normal, tempo circulatório normal, PVC normal ou alta, pH normal ou alto e resistência periférica reduzida. Estes pacientes têm pele quente e seca e podem ter bacteremia por Gram-positivos ou negativos. Hipotensão arterial e acidose láctica estão presentes, assim como oligúria. O choque nestes pacientes tem sido atribuído à presença de shunts através comunicações artério-venosas;

b — Choque caracterizado por volemia normal, PVC elevada, débito cardíaco normal ou alto, resistência periférica reduzida, porém acentuada acidose metabólica, oligúria e níveis marcados de lactato no sangue, indicando baixa perfusão tissular ou incapacidade na utilização de oxigênio por parte das células;

c — Pacientes com baixa volemia, PVC reduzida, hematócrito elevado, resistência periférica aumentada, débito cardíaco diminuído, hipotensão arterial, oligúria mas

somente com moderada elevação do lactato plasmático e pH normal ou elevado;

d — O padrão hemodinâmico que encerra pior prognóstico é o que será descrito. Os achados são os seguintes: volemia reduzida, PVC baixa, hematócrito elevado, baixo débito cardíaco, elevação da resistência periférica, marcada acidose metabólica descompensada e níveis elevados de lactato no plasma. São pacientes oligúricos, hipotensos, pulso filiforme, pálidos, com extremidades frias, cianosadas e dispneicos.

ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA NO CHOQUE

Recentemente tem sido demonstrado que na maioria dos pacientes em estado de choque existe uma série de deficiências nos fatores da coagulação sanguínea e que, em fases avançadas do síndrome, uma verdadeira coagulopatia de consumo ocorreria e que seria responsável pela irreversibilidade do choque. Um efeito importante de tal fenômeno se faria na microcirculação periférica e ao nível dos capilares pulmonares com formação de microtrombos.

"SHOCK LUNG"

A insuficiência respiratória é a mais comum causa de morte em pacientes em estado de choque cujas alterações hemodinâmicas foram corrigidas. O que se observa é a instalação progressiva de um quadro de insuficiência respiratória de evolução grave e fatal após horas ou dias e muitas vezes até mesmo melhoras clínica e metabólica terem se efetuado. Este quadro respiratório tem sido denominado "shock lung", e se caracteriza essencialmente por queda progressiva do PO_2 e do fator surfactante pulmonar e as principais lesões encontradas são congestão pulmonar, hemorragias, atelectasias, edema, formação de membrana hialina e de trombos capilares.

OS RINS NO CHOQUE SÉPTICO

Estes órgãos são atingidos severamente nestes pacientes e alterações graves podem ocorrer com instalação de insuficiência renal aguda severa, expressão de distúrbios hemodinâmicos que levam à necrose tubular aguda; em outras ocasiões,

menos freqüentes felizmente, necrose cortical renal disseminada pode acontecer, o que leva praticamente todos estes pacientes ao êxito letal. As lesões de necrose cortical bilateral são expressão anatomo-patológica de coagulação intravascular. Como estes órgãos são sede freqüente do foco inicial, lesões supurativas são também encontradas freqüentemente. A instalação de insuficiência renal piora o prognóstico e dificulta a terapêutica da bacteremia desde que a maioria dos antibióticos úteis são bastante tóxicos, como é o caso da Gentamicina, Kanamicina e Polimixinas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O reconhecimento clínico de uma bacteremia por Gram-negativos de um modo geral é simples e tais pacientes exibem febre, calafrios, taquipnéia, pele quente, algo ressequida, eriçada, às vêzes cianose das extremidades, hipotensão arterial, torpor, agitação ou distúrbio do comportamento, oligúria e não raramente icterícia.

Com a instalação do choque surgem alterações importantes muitas vêzes nas características do pulso, que se torna fino, a pele úmida, pegajosa e fria, as extremidades cianosadas, a oligúria é franca, surge ou piora a taquipnéia, há queda pronunciada dos níveis tensionais e do nível da consciência. Em pacientes idosos às vêzes as únicas manifestações do choque endotóxico na fase inicial são redução da diurese, confusão ou torpor mental, outras vêzes agitação ou agressividade, em algumas ocasiões dispnéia de origem obscura, cianose das extremidades ou icterícia.

ACHADOS LABORATORIAIS

O hematócrito nestes pacientes geralmente é alto; há leucocitose em média entre 10.000 e 25.000 com presença de granações tóxicas e vacúolos no citoplasma dos neutrófilos. Pode haver deficit de plaquetas e de fatores da coagulação se coagulação intravascular ocorre. Freqüentemente há elevação moderada da uréia e da creatinina, diminuição da reserva alcalina e uma tendência a hiponatremia e hipocloremia. O potássio poderá estar normal, elevado ou até mesmo baixo. Há elevação do lactato plasmático e no início um quadro de alcalose respiratória que é

substituído por acidose metabólica. O PO_2 geralmente é baixo e o eletrocardiograma evidencia alterações de S-T e distúrbios difusos da repolarização ventricular. Discretas elevações nos níveis de transaminases podem ocorrer o que faz com que muitas vêzes tais pacientes sejam tratados para infarto agudo do miocárdio.

A PVC geralmente é baixa, a resistência periférica aumentada, o débito cardíaco reduzido e o tempo circulatório lento.

Culturas das secreções e de sangue devem ser realizadas sistematicamente na procura do agente etiológico, assim como seu padrão de sensibilidade aos antibióticos.

PRINCÍPIOS GERAIS DE TRATAMENTO

Elementos importantes e que podem ser obtidos à beira do leito e que nos permitem um tratamento racional são: 1 — PVC; 2 — Diurese horária; 3 — Exame da pele no sentido de uma avaliação da resistência periférica; 4 — Características do pulso e das extremidades.

Imediata normalização da PVC deve ser realizada através da administração de sangue total, plasma ou soluções eletrolíticas isotônicas. Quando a PVC se normaliza e torna a cair, sequestração periférica está ocorrendo e o uso de drogas vasoativas deve ser iniciado. Se a PVC não se normaliza ou se não se estabiliza é provável também que uma grande sequestração periférica esteja em jôgo e o uso de drogas vasoativas e de sangue, plasma, expansores ou soluções eletrolíticas deve ser imediato ao de drogas vasoativas para suprimimento da abertura do leito vascular e monitorização da PVC deve ser seguida a curtos intervalos. Se a PVC é elevada no início ou se torna elevada no decurso da terapêutica, a administração de digital deve ser efetuada a fim de que insuficiência cardíaca não se torne um grave problema.

A administração de antibióticos deve ser iniciada imediatamente, usadas somente drogas bactericidas e que cubram o mais amplo espectro possível, pelo menos abrangendo *Escherichia coli*, *Klebsiella-Aerobacter*, *Pseudomonas* e *Proteus*. Tal intento pode ser obtido com a utilização de: Gentamicina + Ampicilina ou Kanamicina + Ampicilina ou ainda Colistin + Ampicilina.

Recomendam-se as seguintes doses: Gentamicina, 40 mg 4 a 6 vezes ao dia; Ampicilina, 4 a 8 g nas 24 horas; Kanamicina, 0,5 g 4 vezes ao dia; Colistin, 1.000.000, 3 vezes ao dia.

A terapêutica antibiótica poderá ser alterada ou não após os resultados de culturas e do antibiograma, dependendo dos resultados clínicos obtidos.

Associações outras que poderão ser tentadas são: Kanamicina 1,5 a 2 g nas 24 horas + Cefalosporina (Cefalotina 4 a 8 g nas 24 horas ou Cefaloridina 2 a 4 g nas 24 horas) ou ainda Gentamicina + uma das Cefalosporinas.

Cuidados nas doses devem ser tomados na presença de insuficiência renal severa, desde que estas drogas são potencialmente nefro e neurotóxicas, particularmente Kanamicina, Gentamicina e Colistin.

Elemento importante na terapêutica destes pacientes é a drenagem sistemática de abscessos ou supurações existentes em muitos casos e tal tarefa deve ser realizada mesmo em situações adversas, a fim de que o controle da infecção seja obtido.

O uso de drogas vasoativas deverá ser iniciado se após a administração de fluidos o paciente continua a exibir sinais clínicos e hemodinâmicos de choque, principalmente PVC baixa, baixa diurese horária, sinais cutâneos e de extremidades, características do pulso e da pressão arterial.

As principais drogas vasoativas que poderão ser utilizadas com a finalidade de se corrigir os distúrbios da microcirculação são:

1 — Isuprel: 1 a 2 mg dissolvidos em 300 a 500 ml de solução glicosada ou salina. O controle da frequência do pulso deve ser realizado e não deve ultrapassar a 120/min pois há perigo de induzir a arritmias cardíacas. O Isuprel é um esti-

mulador beta adrenérgico; no coração melhora o débito cardíaco e na periferia produz vasodilatação através de estímulo dos beta receptores.

2 — Corticóides em doses farmacológicas, 30 a 50 mg/Kg 24 h produzem bloqueio dos alfa receptores, aumentam o débito cardíaco, produzem ao que parece estabilização dos lisosomas e efeitos contrários neutralizando ações das endotoxinas. Dose recomendada de hidrocortisona, 30 a 50 mg/Kg/24 h.

3 — A dibenzilina é potente bloqueador alfa adrenérgico porém não existe para uso clínico.

4 — O amplictil, em doses de 2,5 a 5 mg repetidas, pode ser usado como droga vasoativa pois é capaz de produzir efeito adrenolítico direto e é também bloqueador ganglionar.

5 — O uso de aminas pressoras poderá ser útil naqueles pacientes que exibem sinais clínicos do choque quente (pele quente, seca, pulso bem perceptível) nos quais a resistência periférica é baixa. Nos que apresentam resistência periférica alta somente pioram a perfusão por produzirem mais vasoconstrição periférica.

A real eficácia das drogas vasopressoras no homem está ainda para ser estabelecida em bases mais seguras do ponto de vista estatístico.

Outras medidas importantes são: cuidados respiratórios, administração de O_2 quando o PO_2 for abaixo de 70 mmHg, tratar a acidose metabólica com bicarbonato, tentar manter a diurese com manitol ou ácido etacrinico; a administração de heparina em casos comprovados de coagulação intravascular ou mesmo nas fases de choque severo e refratário à terapêutica.

O uso de câmaras de O_2 hiperbáricas tem também sido tentado.

SUMMARY

Etiological, epidemiological and physiopathological aspects of the infectious shock are reviewed with presentation of the main hemodynamic human standards.

Emphasis is given to the disturbances of blood clotting and its role in the refractory state to the shock; pulmonary and renal changes are considered as well.

Clinical manifestations and laboratory findings are also commented upon. The authors discuss the main therapeutic measures for the treatment of septic shock.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FITTS, C. T. — Vasoactive drugs in treatment of shock. *Postgraduate Medicine* 48: 105, 1970.
2. HARDAWAY, R. M.; JAMES, P. M.; ANDERSON, R. W.; BREDENBERG, C. E. and WEST, R. L. — Intensive study and treatment of shock in man. *J. A. M. A.* 199: 779, 1967.
3. LILLEHEI, R. C.; LONGERBEAM, J. K.; BLOCH, J. H. and MANAX, W. G. — The nature of irreversible shock: experimental and clinical observations. *Ann. Surg.* 160: 682, 1964.
4. MAC LEAN, L. D.; MAC LEAN, A. P. H. and DUFF, J. H. — Hemodynamic and metabolic anomalies in septic shock. *Postgraduate Medicine* 48: 114, 1970.
5. MANSBERGER, A. R. Jr. — Clinical guides to therapy of shock. *Postgraduate Medicine* 48: 84, 1970.
6. RIGBY, R. A. and CHRISTY, J. H. — Recovery following prolonged Gram-negative shock and "shock lung". *Am. J. Med.* 45: 959, 1968.
7. SHUBIN, H. and WEIL, M. H. — Bacterial shock — a serious complication in urological practice. *J.A.M.A.* 185: 850, 1963.
8. UDHOJI, V. N.; WEIL, M. H.; SAMBHI, M. P. and ROSOFF, L. — Studies on clinical shock associated with infection. *Amer. J. Med.* 34: 461, 1963.
9. WEIL, M. H. and SPINK, W. W. — Shock syndrome associated with bacteremia due to Gram-negative bacilli. *Arch. Intern. Med.* 101: 184, 1968.
10. WEIL, M. H.; SHUBIN, H. and BIDDLE, M. — Shock caused by Gram-negative microorganisms: analysis of 169 cases. *Ann. Int. Med.* 60: 384, 1964.