

## FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

<sup>1</sup>GONÇALVES, C.; <sup>2</sup>PENTER, J.D.; <sup>3</sup>SALIBA, R

1;2-Discente de Medicina Veterinária das Faculdades Integradas de Ourinhos– FIO/FEMM  
3-Doscente de Medicina Veterinária das Faculdades Integradas de Ourinhos – FIO/FEMM

### RESUMO

Mediante as infecções bacterianas, que após um determinado período tornam-se populacionalmente maiores, o organismo do paciente, através do seu sistema imune, tende a combater esses microrganismos invasores. Tais microrganismos produzem endotoxinas ou dispõem de partículas antigênicas, seja elas na forma vegetativa ou pós morte, as quais causaram lesões endoteliais. Desta forma, através de uma mecanismo específico sob a forma de mediadores químicos, estes irão ativar os macrófagos ao local lesionado. Com a ativação dos macrófagos, estes secretaram citocinas como IL-1-6-8 e o TNF- $\alpha$  com o objetivo de proporcionar resposta inflamatória, onde haverá recrutamento de neutrófilos e citocinas no endotélio, o qual vai promover permeabilidade vascular, ativação do complemento e cininas, aumento de fibrinogênio, hepatoglobulinas, plasminogênio, ativação do processo de coagulação, vasodilatação, diminuição do débito cardíaco, vasodilatação, liberação de histamina entre outros o fator de depressão cardíaca. Inicialmente no processo inflamatório, os mediadores químicos causam vasodilatação, diminuição do débito cardíaco conseqüentemente diminuição da oxigenação tecidual. Com a evolução do processo inflamatório, as arteríolas sofrem vasoconstrição, diminuição do retorno venoso agravando cada vez mais a patologia. Haverá também o recrutamento de trombócitos, os quais irão aderir ao endotélio danificado, causando oclusão vascular, diminuindo o aporte sanguíneo e a oxigenação tecidual, agravando a patologia. Sabe-se que os altos níveis da resposta inflamatória, leva a maiores complicações do paciente e se não tratados poderá evoluir ao choque séptico ou até mesmo a morte por falência múltipla dos órgãos.

Palavras chaves- Sepsis, Mediadores Químicos, Processo Inflamatório.

### ABSTRACT

By bacterial infections, which after a certain period become larger population, the patient's body through its immune system, tends to fight these invading organisms. Such micro-organisms produce endotoxins or have antigenic particles, be they in vegetative form or after death, which caused endothelial injury. Thus, through a specific mechanism in the form of chemical mediators, they will activate the macrophages to the injured site. With the activation of macrophages, they secrete cytokines such as IL-1-6-8 and TNF- $\alpha$  in order to provide an inflammatory response, which will be recruitment of neutrophils and cytokines in the endothelium, which will promote vascular permeability, complement activation and kinins, increased fibrinogen, hepatoglobulins, plasminogen, activation of the coagulation process, vase dilation, decreased cardiac output, vasodilatation, release of histamine and other factor cardiac depression. Initially in the inflammatory process, the chemical mediators cause vase dilation, decreased cardiac output consequently decrease tissue oxygenation. With the evolution of the inflammatory process, the arterioles undergo vasoconstriction, decreased venous return to the increasingly important disease. There will also be the recruitment of thrombocytes, which will adhere to damaged endothelium, causing vascular occlusion, decreasing the blood supply and tissue oxygenation, worsening the condition. It is known that high levels of the inflammatory response leads to further complications for the patient and if untreated can progress to septic shock or even death by multiple organ failure.

Keywords: Sepsis, Chemical Mediators, Inflammatory Process.

## INTRODUÇÃO

A sepse está associada a um processo inflamatório com disfunção de um ou mais órgãos e tem como agravantes aos vários mecanismos consecutivos levando a um determinado grau de evolução, podendo alcançar posteriormente ao choque séptico. Dentre estes estão os mediadores químicos, as toxinas e o processo da síndrome da resposta inflamatória sistêmica. (CABAR et al.2007).

Durante o quadro de sepse devem ser avaliados e combatidos três processos distintos, porém interligados, que acontecem concomitantemente: o foco infeccioso, as alterações hemodinâmicas e a resposta inflamatória local e generalizada. Até hoje, o tratamento de pacientes com sepse e choque séptico é feito por meio de antibióticos e fármacos que atuam nas alterações cardiovasculares, não interferindo na resposta inflamatória, podendo ser esse um dos motivos da alta mortalidade de pacientes com choque séptico, o que nos permite avaliar tais procedimentos. (FRACASSO, 2008).

## MICROBIOLOGIA ASSOCIADO A SEPSE

Em seres humanos, os quadros infecciosos mais associados à sepse podem ser subdivididos em não-obstétricos e obstétricos. O primeiro grupo engloba pneumonia, infecções do trato urinário, colecistite, entre outros. As causas obstétricas relacionam-se à gestação, como corioamnionite, tromboflebite pélvica séptica, aborto infectado; ao parto inclui endometrite pós-parto, infecção de episiotomia, infecção de parede uterina pós-cesárea e à realização de procedimentos invasivos como nas infecção pós-cerclagem ou pós-amniocentese, fasciíte necrotizante. Os quadros de sepse de origem obstétrica são, em geral, de origem polimicrobiana, sendo as bactérias Gram-negativas as mais freqüente (CASTRO et al,2008). Os microrganismos mais comumente encontrados nesses casos são aeróbios Gram negativo como os enterococos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*) e *Pseudomonas aeruginosa*; os aeróbios gram positivos como *Streptococcus* (*S. agalactiae*, *S. pyogenes*) e *Enterococcus* (*S. faecalis*, *S. faecium*) e os anaeróbios, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides* e *Fusobacterium*.(CABAR et al.,2007).

Pode ainda ocorrer infecções por outros agentes como os helmintos e fungos. (FRACASSO,2008).

No caso dos animais, principalmente nas doenças do trato urinário, onde podem estar presentes varias bactérias como as gram positivas (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp* e *Enterococcus spp*), já as Gram negativas são as mais frequentemente encontradas (*Escherichia coli*, *Proteus ssp*, *Klebsiela spp*, *Pseudomonas spp* e *Enterobacter*), sendo a *E. coli* a maior responsável nos casos de sepse, principalmente na meningite neonatal. (USUGUI, 2008).

Alterações nas alças intestinais como estrangulamento, torções, obstruções entre outras, podem levar ao aumento da permeabilidade, facilitando a migração de bactérias, bem como nas cirurgias de órgãos ocos que poderá ocorrer a infecção por *Clostridium sp*, *Eubacterium*, *Pectostreptococcus* e Bacterioides, além das anteriormente citadas nos casos de infecção do trato urinário. (ZIMMERMANN, 2006).

Assim, a maior parte dos estudos tanto clínicos quanto experimentais refere-se a sepse causada pelas bactéria acima citadas ou por endotoxemia conforme Fracasso (2008), estas endotoxinas são provenientes da replicação das bactérias bem como a lise da parede celular pela morte das mesmas (FERNANDES,2006).

O agravamento da doença também ocorre devido à desnutrição e mecanismos de defesa deficitários, acometidos pelas mais diversas etiologias (FRACASSO, 2008;VICENT et al., 2006).

### **FISIOPATOLOGIA DA SEPSE**

Dentro do complexo sistema da fisiopatologia da sepse, os conhecimentos sobre este assunto vem crescendo em nossa atualidade, porem ainda há necessidade de vários estudos para a compreensão do referido assunto. A seguir temos as definições de acordo com a Conferência Internacional de Sepse.

**Sepse:** É a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica decorrente de infecção, mesmo que o foco infeccioso seja apenas suspeitado.

**Sepse Grave:** Sepse associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão e anormalidades da perfusão pode incluir, mas não estão limitadas a acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental,

entre outras. A sepse grave é considerada atualmente a doença com maior mortalidade em pacientes sem doença coronariana nos EUA. (LEVI et al., 2003).

**Choque Séptico:** Estado de falência circulatória aguda caracterizada pela persistência de hipotensão arterial não explicada porquanto não infecciosa, sendo hipotensão definida como PA sistólica < 90 mmHg ou redução de > 40 mmHg da linha de base, ou PAM < 60, a despeito de adequada reposição volêmica, na ausência de outras causas de hipotensão. (LEVI et al., 2003).

A gravidade do quadro depende de inúmeros fatores, dentre os quais a virulência do organismo agressor e fatores relacionados ao hospedeiro, tais como idade, genética, sítio da infecção, entre outros. A ativação da resposta imune ocorre a partir da liberação de “padrões moleculares associados ao patógeno”, ou seja, endotoxinas da parede celular de Gram-negativos, conhecidos como lipopolissacarídeos e exotoxinas de alguns Gram-positivos, os quais são os peptidoglicanos e ácido lipoteicoico (VICENT et al.2006).

Tais componentes ativam os mecanismos que regulam a homeostasia corporal dentre esses mecanismos estão o do SN, sistema imune e o sistema endócrino, este responsável por reações no organismo frente as mudanças fisiopatológicas que podem ocorrer, um desses órgãos é a glândula adrenal, que na situação de sepse secreta grandes quantidades de hormônios como adrenalina e noradrenalina, mineralocorticóides, glicocorticoides e andrógenos (DUMA,2005). Sabe-se que áreas centrais do cérebro como o hipocampo ou amígdala estimulam a síntese e liberação do fator de liberação de corticotrofina e arginina-vasopressina do hipotálamo, que então resulta na formação de um sinal do hormônio adrenocorticotrópico no interior da pituitária, a qual sintetiza e libera hormônios adrenocorticais por um mecanismo ainda não totalmente esclarecido. (DUMA, 2005).

Os componentes bacterianos são liberados na corrente circulatória após a morte ou lise destas bactérias; freqüentemente produzem nos animais um estado patológico conhecido pelo nome de choque séptico endotoxêmico, os quais interagem com receptores específicos na superfície de monócitos, denominados “toll-like receptors”, resultando em uma complexa cascata de eventos que envolvem a ativação de neutrófilos, macrófagos e linfócitos e a liberação de

mediadores inflamatórios e químicos para a circulação. (CASTRO et al.2008; FRACASSO, 2008; DUMA, 2005).

Tais mediadores são proteínas liberadas por células do sistema imune que desempenham papel importante atuando como mensageiros químicos. Os macrófagos quando estimulados pela toxinas, produzem outros mediadores derivados das proteínas, como interleucinas (IL) 1, 6 e 8; derivados dos lipídeos, como as prostaglandinas (PGs); complemeto, fibrinogênio, plasminogênio, diminuição da albumina e também produzem radicais livres, como o NO. (FRACASSO, 2008; CIANCIARULLO et al., 2008).

O mecanismo de ativação dos macrófagos se dá pela ligação das endotoxinas a uma proteína denominada LPB (LPS-binding-protein), a qual cataliza a aceleração da ligação das endotoxinas ao receptor dos macrófagos denominado de CD-14, iniciando assim a sinalização intracelular para interagir com o TLR-4 (Tool Like Receptor-4), caracterizado como um receptor de membrana dos macrófagos, que irá liberar as citocinas inflamatórias. (REPKA, 2009; DUMA, 2005).

Citocinas tais como as interleucinas (IL) 1, 2 e 6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ativam respostas centrais controladas por insultos sistêmicos e infecções. As citocinas afetam os neurotransmissores centrais incluindo, Ach, noradrenalina, serotonina e GABA, e alteram a expressão de vários neuropeptídeos em diferentes regiões do cérebro e quando usadas em doses supra fisiológicas, podem levar ao delirium. (SANTOS,2005).

As manifestações clínicas da sepse dependem da intensidade da resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro e da presença e gravidade das disfunções orgânicas, dentro das quais podemos citar alterações no SNC e pulmonares, disfunção gastrointestinal, insuficiência cardíaca, renal e hepática, trombofilia adquirida e coagulopatia (MARTINS,2005).

O resultado das interações anteriormente citadas resultam em uma desnutrição energético-proteica, causada pelo déficit nutricional, bem como pela resposta metabólica ao stress, induzindo ao hipermetabolismo seguido de hipercatabolismo, falência múltipla dos órgãos e óbito. (FRACASSO, 2008).

Inicialmente, a sepse é caracterizada pelo aumento de mediadores inflamatórios, ou seja, o intreferon- $\gamma$ , IL-2-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , e este último é o

primeiro mediador inflamatório a ser produzido em resposta a um estímulo infeccioso, sendo considerado um mediador primário do sistema imune inato e indispensável para induzir proteção local. Quantidades mínimas de TNF- $\alpha$  contribuem para a defesa do hospedeiro por limitarem a propagação de microorganismos patogênicos para a circulação sanguínea, através da adesão neutrofilica no endotélio, ativação das cininas e complemento. (CIANCIARULLO et al., 2008; AZEVEDO et al., 2007), porém, com a progressão do quadro, há uma mudança para um estado de imunossupressão (CASTRO et al., 2008; FRACASSO, 2008), sabe-se que quando a produção é excessiva e prolongada, o TNF- $\alpha$  torna-se deletério ao organismo, causando desregulação da resposta imune, induzindo a ativação de outras citocinas, bem como do sistema oxidativo celular os quais promovem inflamação e lesão tecidual potencialmente letais (CIANCIARULLO et al., 2008).

A ativação das células endoteliais pela endotoxina, TNF- $\alpha$  ou IL-1 estimula a aderência de leucócitos, promove atividade pró-coagulante e induz a liberação de mediadores inflamatórios e substâncias vasoativas. Assim, as células endoteliais, sendo um alvo crítico das reações inflamatórias destrutivas e como são células que respondem em altos níveis ao processo inflamatório, podem influenciar profundamente o curso da sepse. (FRACASSO, 2008; REPKA, 2009). O dano endotelial e a resposta inflamatória causados pelas endotoxinas contribuem significativamente para a complicação da sepse, podendo levar ao choque séptico. (FRACASSO, 2008).

Inicialmente, a reação inflamatória leva à geração de radicais livres e óxido nítrico sintase. Dessa forma, a produção de óxido nítrico ativa a guanilato ciclase solúvel e gera cGMP (guanosina monofosfato) cíclico, responde pelos principais efeitos do NO durante esta patologia, o que pode levar a desfosforilação da miosina na parede muscular endotelial e, conseqüentemente, conforme Praxedes (2005), além da vasodilatação ocorre também o aumento da permeabilidade vascular através da ativação da cinina, histamina e serotonina. (AZEVEDO et al., 2007).

Existem no mínimo três diferentes isoformas de NO sintase (NOS) em células de mamíferos: NOS endotelial (NOSe) encontrada em células endoteliais, células epiteliais e miócitos cardíacos; NOS neuronal (NOSn) encontrada em

células neuronais e músculo esquelético e NOS induzida (NOSi) encontrada em macrófagos, hepatócitos, músculo liso e uma variedade de outros tecidos (FRACASSO,2008;FERNANDES,2006). Estudos recentes mostram também que o óxido nítrico em excesso inibe a função mitocondrial da musculatura esquelética, o que dificulta a oxigenação adequada destes tecidos (CASTRO et al.2008; FRACASSO, 2008). Dentre as importâncias do cGMP, incluem respostas da retina a estímulos luminosos, olfato, formação de esteróides, transporte iônico nos rins e no intestino, regulação da concentração intracelular de cálcio livre, importante para a agregação plaquetária, regulação da contratilidade do músculo cardíaco, do músculo liso não-vascular e também do vascular. (FERNANDES, 2006).

Durante resposta inflamatória estimuladas pelas endotoxinas, são liberadas citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1B, IL-6, que atuam como mediadores do metabolismo intermediário, alterando as concentrações dos hormônios pancreáticos como a insulina e o glucagon, a corticosterona a nível renal, as proteínas a níveis hepáticos, tais citocinas são responsáveis pela reativação das células fagocitárias e podem desencadear efeitos adversos com a ativação da cascata inflamatória, tornando esse evento um ciclo vicioso (REPKA,2009). Estas citocinas também podem alterar o metabolismo dos carboidratos, visto que atuam nos hormônios pancreáticos, podendo levar a hiperglicemia, assim o organismo de modo compensatório, proporciona a , glicogenólise hepática e gliconeogênese visando o redirecionamento do fornecimento de energia a órgãos vitais (BRANCO et al., 2007).

Um dos primeiros eventos a acontecer no complexo sepse é a resposta hemodinâmica, onde a redução da resistência vascular leva a queda da pressão arterial, o que provoca taquicardia por estímulo aos barorreceptores. O TNF- $\alpha$  provoca depressão precoce da função miocárdica quando adicionada aos miócitos associada à hipotensão, diminuição do débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica, podendo ser esta ação cálcio dependente. É importante também citar a IL-1 $\beta$ , que praticamente tem os mesmas funções do TNF- $\alpha$  como candidata à depressão miocárdica induzida pela sepse (CIANCIARULLO,et al. 2008) e também responsável pelo aumento da temperatura corpórea, tornando-se aliada ao processo imune. Posteriormente, há

aumento do débito cardíaco e ativação do sistema renina-angiotensina, como processo compensatório, mas mesmo com altos níveis de angiotensina-2 e norepinefrina na circulação do paciente com sepse, sabe-se que o óxido nítrico promove hiperpolarização da membrana celular dos miócitos que compõem a camada muscular endotelial, impedindo a ação da angiotensina 2 e da norepinefrina (CASTRO,et al.2008). Em estudos foi comprovado que a administração de endotoxina. Após a injeção de lipopolissacarídeo bacteriano (LPS, 12,5 mg/kg,) ou o procedimento cirúrgico de ligadura e perfuração do ceco (CLP), os animais apresentam um prejuízo de 50% na resposta a vasoconstritores (fenilefrina e angiotensina II) (FERNANDES,2006).

Os animais apresentaram um prejuízo na resposta vasodilatadora nas primeiras 8-12 horas após a indução do quadro endotóxico, sugerindo que nesse período ocorra um prejuízo na funcionalidade da enzima guanilato ciclase solúvel, precursora da guanosina mono fosfato. (FERNANDES,2006).

O TNF- $\alpha$  possui fatores imunoestimulantes, exercidos pelo eixo hipotálamo-hipofisário, promovendo a liberação de neutrófilos, produção de superóxidos, ativação de macrófagos, lisozimas, relacionando também com o hipermetabolismo e hipercatabolismo, onde o aumento do transporte transmembrana da glicose, aumento dos ácidos graxos livres, aumento dos triglicerídeos, resultando em hiperlipidemia, ocasionado perda da massa gorda. (FRACASSO,2008; REPKA,2009).

A fase inicial da sepse é caracterizada por pele quente e seca devido à vasodilatação periférica, culminando com febre, hipotensão, taquicardia, confusão mental, ansiedade e taquidispnéia. Com a progressão do quadro ocorre a hipoperfusão que resulta em acidose láctica, piorando da perfusão tecidual levando a um grau de cianose de extremidades e disfunção orgânica dos tecidos periféricos. (CASTRO,et al., 2008; FRACASSO, 2008).

A hipertensão pulmonar que ocorre na sepse prejudica ainda mais o débito cardíaco, ocasionando disfunção ventricular direita. O deslocamento do septo interventricular para a esquerda, ocasionado pela dilatação ventricular direita, também poderia dificultar o enchimento diastólico e, conseqüentemente, a pré-carga do ventrículo esquerdo, agravando ainda mais o quadro da disfunção dos tecidos periférico. (CIANCIAROLLO et al; CARRERO,2007; AZEVEDO et

al,2007). O grau de disfunção miocárdica encontrada durante a sepse é muito variável, O miocárdio pode estar afetado globalmente ou pode se apresentar como um distúrbio da contratibilidade de apenas um segmento. (CARRERO,2007).

Estudos recentes indicam como a IL-6 circulante sendo uma substancia depressora do micárdio em choque séptico em humanos, nesses estudos demonstram que na sepse meningocócica a expressão da IL6 esta presente nas células sanguíneas mononucleares, correlacionando com o grau de alteração da função cardíaca e sua neutralização in-vitro demonstrou o bloqueio desse efeito. (CARRERO,2007).

Em estudos realizados com suínos submetidos a sepse peritoneal, os pulmões foram os órgãos com a disfunção mais evidente mediante histologia. Macroscopicamente mostrou extensas áreas de colapso pulmonar, infartos pulmonares e hemorragia, microscopicamente revelou congestão pulmonar e infiltrado de neutrófilos, Os neutrófilos ao saírem dos capilares, liberam enzimas proteolíticas,as quais danificam o endotélio, atraindo os trombócitos que aderem ao endotélio danificado causando oclusão da microvasculatura,tanto a níveis pulmonares como em outros órgãos e tecidos. Animais como ovelhas e porcos são mais propensas a sofrerem com disfunção respiratória, provavelmente devido à presença intravascular de macrófagos nas arteríolas pulmonares. Essas células, após estímulo sepse, liberam citocinas e quimiocinas que pode ser a base das oclusões pulmonares, como a hipertensão pulmonar, diminuição da complacência pulmonar e edema pulmonar. (AZEVEDO et al,2007).

As citocinas pró-inflamatórias têm importante efeito sobre a cascata de coagulação. O TNF- $\alpha$  age na superfície endotelial, induzindo a liberação de fator tecidual , culminando na produção de trombina, que, por sua vez, catalisa a transformação de fibrinogênio em fibrina. Além disso, o TNF- $\alpha$ , em associação ao IL-1, eleva a produção de inibidor do ativador de plasminogênio-1, um potente inibidor da fibrinólise (CASTRO, et al.2008), onde o sistema inibitório esta ativado ao mesmo tempo. Estudos mais recentes relacionam a disfunção miocárdica à ativação da caspase dependente de TNF $\alpha$  causando apoptose cardíaca. Sugere-se ainda que os receptores Tooll-like 4 expressos nos miócitos poderiam estar envolvidos na disfunção miocárdica induzida pela sepse. Alguns trabalhos

mostraram níveis séricos de TNF- $\alpha$  quase indetectáveis em pacientes com sepse grave, em que o pico de produção desta citocina ocorre durante o desenvolvimento agudo da sepse, no caso de pacientes que evoluem bem (CIANCIAROLLO et al. 2008), por outro lado outros autores relatam que na sepse grave a produção de TNF- $\alpha$  ocorre em larga escala, enquanto a IL-10, por ser um potente inibidor desta, promovendo resposta antiinflamatória compensatória.

Fisiologicamente, quando a trombina uni-se à trombomodulina, há ativação da proteína C, e juntamente com a proteína S, inativam os fatores Va e VIIIa da cascata da coagulação, exercendo efeito anticoagulante. Sabe-se que pacientes com sepse exerce um maior consumo desses e de outros fatores anticoagulantes como a antitrombina e inibidor do fator tecidual, porém há baixas taxas de síntese desses fatores e o resultado final é o estado pró-coagulante, que pode culminar com o quadro de coagulação intravascular disseminada. O endotélio controla o tonus da musculatura lisa e libera fatores como o óxido nítrico (NO) e sintetiza o ativador de plasminogênio tecidual (AP-t), que inicia a fibrinólise. O endotélio pode ser ativado por bradicinina ou H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e liberar o AP-t (FRACASSO, 2008). A deposição de fibrina na microvasculatura é um dos principais mecanismos de falência orgânica, em função à oclusão da mesma com conseqüente déficit de oxigenação tecidual e retorno venoso agravando ainda mais o estado do paciente. (CASTRO et al., 2008).

Mediante ao déficit de oxigenação, sabe-se que o sistema renal é totalmente dependente desta, onde diversos fatores controlam a relação entre a oferta e o consumo de oxigênio. A falha nessa regulação ocasiona lesão hipóxica com necrose tubular aguda (NTA) principalmente no ramo ascendente espesso ou em segmentos proximais. A NTA pode ser induzida com uma redução de 40% a 50% no fluxo sanguíneo renal, desta forma agrava-se mais o grau da sepse devido sua má perfusão dificultando as excreções de metabólitos, elevação nos níveis de uréia e creatinina, elevando os níveis de acidose metabólica (SANTOS et al, 2006). Apesar da baixa extração e adequada reserva renal de oxigênio, o rim é extremamente sensível a hipoperfusão, sendo a IRA uma complicação freqüente de instabilidade hemodinâmica. (SANTOS et al, 2006).

Um outro fator de relevada importância que acomete cães e gatos septicos é a hipoplasia da série granulocítica, neste caso, a produção de neutrófilos está

diminuída devido à destruição das células precursoras ou do microambiente hematopoiético. (LUCIDII et al., 2007)

## CONCLUSÃO

A fisiopatologia da sepse é a complexa interação entre as endotoxinas e o sistema imune do paciente, onde diferentes mediadores inflamatórios e as alterações hemodinâmicas observadas durante a sepse é que dificulta o tratamento desta patologia, sendo este um dos motivos pelos quais o manejo do paciente em sepse não sofreu alterações significativas..A manobra terapêutica prioritária tem sido a manutenção da pressão arterial e do débito cardíaco, através de reposição de líquido e utilização de agentes inotrópicos e vasopressores em seguida, busca-se a identificação e eliminação do foco infeccioso através da utilização de antibióticos e em casos extremos, a remoção cirúrgica (FERNANDES,2006).

A ativação de citocinas com propriedades antiinflamatórias surge, então, como resposta ao processo infeccioso. É observada concomitantemente a ocorrência de outros fenômenos que compõem o quadro de imunossupressão: apoptose de células T CD4, células B e dendríticas e perda da expressão do complexo MH II pelos macrófagos. Sabe-se que o desbalanço dos mecanismos pró e antiinflamatório seja responsável por dificultar o restabelecimento do paciente, tornando-o susceptível a outras infecções e quando não tratadas adequadamente pode levar o paciente ao choque e posteriormente ao óbito.

## REFERÊNCIAS

AZEVEDO, Luciano Cesar Pontes de et al. Characterization of an animal model of severe sepsis associated with respiratory dysfunction. **Clinics** [online]. 2007, vol.62, n.4, pp. 491-498. ISSN 1807-5932.

BRANCO, Ricardo Garcia et al. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. **J. Pediatr.** (Rio J.) [online]. 2007, vol.83, n.5, suppl., pp. S128-S136. ISSN 0021-7557.

CABAR, FR. Choque séptico. In: ZUGAIB M, Bittar RE, editores. **Protocolos assistenciais da Clínica Obstétrica da FMUSP**. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 649-56.6.

CARREIRO, José Eduardo. **Uso de lactato de milrinona em pacientes pediátricos em choque séptico: Revisão sistemática e metanálise.** Tese de doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Terapia Intensiva Pediátrica. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2007.

CASTRO, Eveline Oliveira de; BORTOLOTTI, Maria Rita de Figueiredo Lemos; ZUGAIB, Marcelo. Seps e choque séptico na gestação: manejo clínico. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** [online]. 2008, vol.30, n.12, P. 631-638. ISSN 0100-7203.

CIANCIARULLO, Marco Antonio; CECCON, Maria Esther Jurfest; YAMAMOTO, Lidia; NEGRO, Gilda Maria Barbaro Del; OKAY, Thelma Suely. Mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios na sepse neonatal: associação entre homeostase e evolução clínica. **Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.** v.18 n.2 São Paulo ago. 2008. ISSN 0104-1282.

DUMA, Danielle. **Óxido nítrico e glicocorticóides: Interação na sepse e na inflamação.** Florianópolis, 2005, 135p. Tese de Doutorado em Farmacologia – Curso de Pós- Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2005.

FERNANDES, Daniel. **Dinâmica da guanilato ciclase solúvel na sepse: uma janela de oportunidade.** Tese de Doutorado em Farmacologia-113p. Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2006.

FRACASSO, J.F. Contribuição ao entendimento da patogenia da sepse. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 29, n.2, p. 119-127, 2008. ISSN 1808-4532.

FRIEDMAN, Gilberto; SORIANO, Francisco Garcia; RIOS, Ester Correia Sarmiento. Reposição de volume na sepse com solução salina hipertônica. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 20 n. 3 São Paulo, 2008. ISSN 0103-507X.

J. L. Vincent, A. M. Habib, C. Verdant, A. Bruhn. Sepsis diagnosis and management: work in progress. Department of Intensive Care, Erasme Hospital Free University of Brussels, Brussels, Belgium. **Minerva Anesthesiol**, v. 72, p. 87-96, 2006.

LEVY MM, Fink MP, MARSHALI JC, ABRAHAM E, ANGUS D, COOK D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS **International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med.** v.31, n. 4, p. 1250-65, 2003

LUCIDII, Cynthia de Assumpção; TAKAHIRA, Regina Kiomi. Uso do estimulante de colônia de granulócitos nas neutropenias em cães e gatos. **Cienc. Rural**, v.37 no.3 Santa Maria June 2007. ISSN 0103-8478.

MARTINS, Paulo Sérgio. **Expressão de receptores de superfície em neutrófilos e avaliação do metabolismo oxidativo em neutrófilos e**

**monócitos de pacientes sépticos e sua associação com disfunção de órgãos.** Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo.2005.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de, DAVID, Cid Marcos. Disfunção Miocárdica Induzida pela Sepse / Choque Séptico. **Revista da SOCERJ** - set/out 2006

PRAXEDES, Alan et al. Uso dos agonistas adrenérgicos no tratamento dos diversos tipos de choque. Universidade do Estado do Rio de Janeiro.2005.

REPKA, João Carlos Domingues. Efeitos da reação inflamatória induzida pela endotoxina da *Escherichia-coli* na cicatrização colônica em ratos wistar. Tese de doutorado-Universidade do Estado do Paraná. Setor de ciências e saúde. Curitiba.2009.

SANTOS, Franklin Santana et al.. Mecanismos fisiopatológicos do delirium. **Rev. psiquiatr. clín.** vol.32 no.3 São Paulo May/June 2005. ISSN 0101-6083.

SANTOS, Luciana Moraes dos et al. Proteção renal na unidade de terapia intensiva cirúrgica. **Rev. bras. ter. intensiva** [online]. 2006, vol.18, n.3, pp. 282-291. ISSN 0103-507X.

USUGUI, Lika. Pesquisa e caracterização de amostras de ExPEC (Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*) isoladas do trato urinário de cães e gatos. Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo(USP).SP.2008.

ZIMMERMANN, Marina et al. Peritonite em cães. **Cienc. Rural** [online]. 2006, vol.36, n.5, pp. 1655-1663. ISSN 0103-8478.