

RUBOR, CALOR, TUMOR E DOR E O PACIENTE GRAVE

JÚLIO CÉSAR MONTEIRO DOS SANTOS JÚNIOR - TSBCP

SANTOS JÚNIOR JCM. Rubor, Calor, Tumor e Dor e o Paciente Grave. *Rev bras coloproct*, 2003; 23(3):206-210

RESUMO: A inflamação é uma resposta orgânica local ou geral, de magnitude variável, desencadeada por diversos fatores que tem como fim proteger o animal contra qualquer tipo de agressão, por um processo de regulação que mantenha o equilíbrio das diversas funções e composições químicas do corpo. Em determinadas circunstâncias, no entanto, a resposta é endereçada de tal forma que as reações são destrutivas, rompedoras da harmonia das funções e do equilíbrio químico do organismo. Os compartimentos orgânicos se misturam e as trocas, que se tornam passivas, descaracterizam o que é intra ou extracelular. Para essa circunstância, denominada de síndrome da reação inflamatória sistêmica, não há tratamento específico e as tentativas de controle se multiplicam em iatrogenias, razão porque um número relativamente grande de pacientes afetados evolui inexoravelmente para a morte, o que nos faz supor que a prevenção é a única arma, por enquanto, disponível.

Unitermos: inflamação, reação inflamatória sistêmica, falência de múltiplos órgãos

Os organismos vivos - em especial os mamíferos - possuem uma habilidade inata de defesa própria, contra as agressões, baseada em quatro elementos¹:

1. barreira externa;
2. sistema interno inespecífico que reage contra a agressão ou os invasores;
3. mecanismo de resposta antigênica específica e
4. integridade das membranas compartimentais.

A reação fisiológica primária ante a agressão tecidual - seja ela física (mecânica ou química) ou biológica (bactérias, vírus ou qualquer outro organismo vivo) - é a inflamação.

A inflamação é uma resposta celular e humoral de magnitude variável com repercussões meramente locais, loco-regionais ou sistêmicas, cujo disparo é produtor de uma cascata de eventos que envolvem complementos, cininas, fibrinolíticos e coagulantes estimulados, juntos, com a ativação de fagócitos e das células endoteliais. Mediada por diferentes mecanismos, ela ocorre em três fases distintas, sendo: a. fase aguda - evento transitório caracterizado pelos sinais

clássicos da inflamação; b. fase subaguda retardada, onde se nota, predominantemente, a infiltração leucocitária e, c. fase crônica, onde a proliferação é fato de destaque com a ocorrência da degeneração tissular e da reparação fibrótica.

Essas três fases são desejáveis e importantes e podem ser consideradas benignas dentro de padrões em que as atividades celulares e dos mediadores permanecem apropriadamente regulados e podem ser identificadas por alterações locais notáveis pelos seguintes sinais e sintomas: o rubor, o calor, o tumor e a dor.

Esses sinais e sintomas são expressões, na mesma seqüência, da vasodilatação e aumentada permeabilidade da microcirculação possibilitando a maior oferta local de nutrientes e de oxigênio; da produção energética, de extravasamento de líquido para o interstício, provocando o intumescimento e o edema, e da irritação de terminais nervosos com provocação de dor.

A resposta natural do organismo pode, também, ser notada de forma mais dinâmica pelas alterações cardiovasculares, respiratórias e neuro-endócrinas - aumento da função cardíaca (taquicardia, aumento da

contratilidade e conseqüentemente do débito cardíaco), aumento da freqüência respiratória (taquipnéia) e aumento da função hormonal (catecolaminas, cortisol, hormônio antidiurético, hormônio do crescimento, glucagon e insulina)

Essa resposta natural, em geral, é acompanhada de uma necessidade maior de fluidos, reflexo da depressão do compartimento intravascular por causa do aparecimento do "terceiro espaço", onde os líquidos são acumulados¹.

Essas alterações metabólicas são inespecíficas, portanto, não dependem da qualidade do agente agressor e é, há muito, reconhecida como reação metabólica à agressão (qualquer tipo de estresse - medo, frio, fome - , etc.) e prepara o organismo para a fuga ou para o ataque.

Em maior ou menor magnitude, a principal expressão da reação metabólica à agressão é um súbito aumento no consumo de oxigênio e, na seqüência, o aumento da resposta metabólica, com a queda da resistência vascular sistêmica e o disparo, subseqüente, de vários mecanismos mantenedores da homeostase.

Não havendo mais insulto, a resposta atinge seu pico dentro de 3 a 5 dias após o estímulo e cessa dentro de 7 ou 10 dias, período no transcurso do qual há contração do "terceiro espaço", seguido pela queda do pulso e da temperatura, aumento da diurese espontânea e completa recuperação da homeostase¹.

A referida resposta pode ser dividida didaticamente em:

1. Reações que dizem respeito ao metabolismo energético orgânico e à mudança do substrato energético;
2. Reações que dizem respeito ao metabolismo de água e dos eletrólitos;
3. Reações metabólicas de reparo tecidual.

Esses elementos estão todos enfeixados num círculo juntamente com o estímulo e com os fatores de interação e modulação mantidos pelo sistema nervoso central e pelo sistema neuro-endócrino, objetivando o equilíbrio homeostático.

Se o estímulo inicial é intenso ou persistente, a resposta do organismo pode ser ampliada, com descontrole do sistema de interação e integração, caracterizando uma reação inflamatória sistêmica generalizada, cujas alterações se agregam numa síndrome conhecida como síndrome da reação inflamatória sistêmica (SIRS)

Nesses casos, e mesmo antes do descontrole, as citocinas são os principais mensageiros fisiológicos da resposta inflamatória com o envolvimento de molé-

culas, tais como o fator de necrose tumoral (TNF), as interleucinas (IL-1, IL-6) o interferon, o fator cólico estimulante (CSFs) e de efetores celulares, tais como os polimorfonucleares (PMN), monócitos e células endoteliais².

Há, também, a ativação dos leucócitos, com aumento de sua agregação dentro da microcirculação, com maior infiltração celular numa verdadeira explosão respiratória (seqüência celular de reações químicas para a produção de substrato energético) com substancial aumento do consumo de oxigênio, bem como da produção de mais citocinas e de outros mediadores inflamatórios.

A diferença arteriovenosa do conteúdo de oxigênio é mantida se a oferta desse gás é compatível com as necessidades, caso contrário o ciclo metabólico não se completa e a anaerobiose torna-se expressão prevalente^{3,4}.

A busca de conhecimentos que pudessem subsidiar condutas capazes de retroceder ou desviar esse fenômeno proporcionou-nos a oportunidade para uma visão mais profunda do problema e o para o entendimento avançado da sua complexidade.

O estudo da fisiopatologia da SIRS leva-nos ao encontro de mais de uma teoria descritiva de todo o mecanismo.

Essas teorias têm em comum a idéia básica de que o fenômeno é expressão de total perda de controle da ativação do sistema com resposta sistêmica exagerada. Assim, numa concepção atual, Bone⁵ descreve a SIRS em três estágios: os estágios I e II representam a fase inicial de uma resposta inflamatória - a primeira fase é exclusivamente local, mediada pela produção inicial de citocinas; a segunda fase, o mediador é liberado em pequena quantidade para acentuar os efeitos locais, por ação sistêmica, reunindo macrófagos e plaquetas, havendo, também, estimulação na produção do fator de crescimento. Inicia-se uma fase aguda de resposta completamente controlada por diminuição simultânea de mediadores pró-inflamatórios e de antagonistas de liberação endógena.

Nessas duas fases temos todas as reações protetoras e promotoras que evoluem continuamente até a reparação da lesão, ao combate à infecção e com a recuperação da homeostase. Contudo, pode haver um estágio III, na situação em que a homeostase não se restabelece - essa falha promove uma reação sistêmica maciça onde os efeitos dos mediadores são predominantemente destrutivos. Numa cadeia de eventos, desencadeiam-se reações catastróficas por uma sustentada ativação do sistema reticuloendotelial, com perda

da integridade das membranas separadoras dos compartimentos corporais, lesões de vários órgãos, descontrolada vasodilatação sistêmica com conseqüente diminuição da resistência periférica, necessária para a demanda funcional do sistema cardiovascular e, portanto, do provimento energético para toda a economia.

O resultado, entre outros, é a hipotensão e o exagerado extravasamento de líquidos para o "terceiro espaço", com contração dos espaços intravascular e intracelular. Agrava esses eventos o fato de que, no estágio III da resposta inflamatória, o miocárdio sofre notável depressão de sua contratilidade, sem substrato morfológico demonstrável, sob efeito da produção "paracrina" de óxido nítrico, provavelmente do endotélio vascular⁶. Essa é uma das fases cruciais do fenômeno, terreno fértil para as iatrogenias.

A reanimação com volume torna-se totalmente ineficaz e deletéria; a hipotensão persiste, agravada pela perda da resistência periférica e pelo extravasamento de líquido para o espaço intersticial e os danos celulares são intensificados quando se tenta sustentar com colóides ou com cristalóides, em excesso, a negada resposta homeostática "necessária para manter a desejável liberação de oxigênio"¹, na satisfação da demanda celular e correção da diferença arteriovenosa desse gás.

Essa resposta local e sistêmica da fase destrutiva da reação inflamatória - lesão das membranas, fechamento do esfíncter pré-capilar, "shunt" arteriovenoso, vasodilatação, depressão do miocárdio, excessiva permeabilidade vascular, formação de "microtrombos" leucocitários, agregação de plaquetas com a coagulação disseminada, ativação das células do sistema reticuloendotelial, as gravíssimas alterações metabólicas gerais¹¹, etc - enfeixa fatores que contribuem para o desenvolvimento de alterações fisiopatológicas que não têm mais, nesse estágio, nem uma relação com o agente etiológico, mas são responsáveis pelo inexorável desenvolvimento da SIRS e da falência final dos órgãos.

Longe, no entanto, de soluções práticas, mas no caminho do acerto, a preocupação atual é a de redefinição de termos e conceitos para que, com uma linguagem universal, haja expansão efetiva; primeiro, no diagnóstico e depois nos delineamentos terapêuticos.

Esta é a mais fundamental das razões para que o termo sepsis - sepsia - do grego sêpsis que significa "putrefação" (no inglês "sepsis") seja substituído por *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (SIRS)¹², já que o processo descreve uma resposta inflamatória

grave com características idênticas que pode ser o resultado de uma grande variedade de insultos, tais como: doenças não infecciosas (pancreatite, isquemias, lesões teciduais observáveis no politraumatizado ou no queimado, choque hemorrágico, lesões orgânicas imunogênicas) e por causa de administração exógena de mediadores do processo inflamatório, tais como as citocinas e o TNF, entre outras causas; podendo ter como final a síndrome da disfunção orgânica (falência de múltiplos órgãos) e, em seguida, a morte.

Quando a SIRS for resultado de um processo infeccioso confirmado, ela será denominada de SEPSE. Então, em circunstâncias como essa, o termo SEPSE representa a síndrome da resposta inflamatória sistêmica na presença da ou por causa da infecção.

O diagnóstico de SIRS inclui, mas não se limita por eles, os seguintes sinais:

1. Temperatura maior de 38 °C ou menor que 36 °C;
2. Frequência cardíaca maior que 90 batimentos por minuto;
3. Taquipnéia (frequência respiratória maior que 20 movimentos por minuto) ou uma hiperventilação indicada por PaCO₂ menor que 32 mmHg;
4. Leucograma com leucócitos acima de 12.000 células/mm³ ou abaixo de 4.000 células/mm³ ou mais de 10% de neutrófilos imaturos.

Cem anos atrás, Erlich e col.¹³, citado por Baue¹⁴, impressionaram a comunidade médica quando ao abordar a mencionada reação sistêmica, denominaram-na de "horror autotóxico" para expressar o conjunto de reações inexoráveis - verdadeiro canibalismo - desencadeadas por um problema primário, às vezes aparentemente simples, mas sem solução. De lá para cá, houve mudanças, houve progresso, mas estamos ainda, apesar das novas definições, aquém do desejado.

Não havia, ainda que estudado sem os recursos tecnológicos dos nossos dias, impropriedade na comunicação científica de Erlich e col.¹³, como não houve na frase de Osler¹ quando disse que a pessoa não morre da doença, e sim das alterações e reações que ela desencadeia no organismo - "patients die not of their disease, they die of the physiological abnormalities of their disease". (Sir William Osler - 1849-1919 - foi Professor na Universidade McGill, Professor de Medicina na Universidade de John Hopkins, em Baltimore, e Regente da Cadeira de Medicina na Universidade de Oxford, Inglaterra, além de eminente patologista).

Isso, verdadeiramente ocorre na SIRS, não só porque o organismo perde controle da reação como também por causas iatrogênicas que surgem nas tentativas desesperadas de "tratamento" e bloqueios da cascata de eventos.

Há, reconhecidos, três pontos na patogênese dessa cadeia de reações onde a terapêutica pode ser instituída:

1. imediata erradicação- cirúrgica ou médica - do foco infeccioso (quando houver) ou reparo da causa;
2. tratamento apropriado e suporte intensivo para corrigir os distúrbios metabólicos orgânicos ou sistêmicos;
3. administração de drogas que sejam capazes de inibir os mediadores anti e pró-inflamatórios.

Com todas essas instâncias de ação, necessárias, mas nem sempre suficientes o que não pode jamais ser esquecido pelos clínicos e cirurgiões intensivistas é que o organismo, alvo da agressão, tem compartimentos separados por membranas que funcionam às custas de mecanismos que consomem energia, não só para o transporte ativo como para manter sua integridade e que a maior parte dos eventos de desagregação orgânica observáveis na SIRS tem base na "lesão dessas membranas", incluindo as que isolam as organelas intracelulares até as que definem as interfaces que separam o que é intravascular, intersticial e intracelular.

Dentro dessa concepção, um dos alicerces para o desfecho da cascata de eventos que culmina com a falência de múltiplos órgãos e com a morte é a lesão das membranas. Por outro lado, deve-se ter em mente que a SIRS - fase pró-inflamatória do processo, durante o qual ocorre a lesão celular - é apenas um lado da moeda; o outro é a síndrome da resposta antiinflamatória compensadora (CARS)¹⁵, ainda mal conhecida.

A evolução dos conhecimentos parece estar sendo rápida, mas a modulação dos dois fenômenos está, ainda, engatinhando e parece localizada mais na possibilidade, não concretizada, de se usar "anti-mediadores" e na aceitação de novos conceitos sobre a SIRS¹⁵, que, incorporando siglas (CARS¹, MARS² e CHAOS³)¹, tornam-se indicadores das limitações dos

nossos atuais conhecimentos, mas são, também, sugestões da possibilidade de agregação de novos horizontes e, sem dúvida, de abertura para um tratamento futuro incisivo e coroado de sucesso, pois, por enquanto, o que nos resta é fazer profilaxia e não piorar a situação.

Portanto, lesadas as membranas, a conjuntura que é grave pode ser piorada com a inadequação terapêutica do uso excessivo de cristalóides¹⁸, gelatinas, albuminas¹⁹, e até mesmo com a "papa" de hemácias²⁰. Essas podem, ao lado do desejável efeito de aumentar o transporte de oxigênio e promover o complemento do conteúdo do intravascular, provocar reações indesejáveis, principalmente no que diz respeito a processos imuno-inflamatórios^{21,22}, além da possível capacidade para ativar a desastrosa cascata da reação inflamatória sistêmica^{23,24}. Aqueles, com o propósito de reanimar e recompor o volume do intravascular, junto com os colóides passam pelo endotélio lesado, inundam o "terceiro espaço" e determinam o aumento da pressão oncótica desse outro lado, intensificando o edema¹⁸ e dificultando, ainda mais, as possíveis trocas celulares que restam como última esperança ou agem mecanicamente, como grandes acúmulos em espaços que podem restringir funções vitais como soe acontecer com o interstício pulmonar, na síndrome da insuficiência respiratória aguda; com a cavidade abdominal¹⁸, tal como ocorre nas peritonites²⁵, promovendo a elevação da pressão intraperitoneal, impede os livres movimentos diafragmáticos, diminui o retorno venoso, afeta o débito cardíaco, caracterizando a síndrome do compartimento abdominal^{26,27}, que por si só pode ser insulto suficiente para deflagrar a resposta inflamatória²⁸ ou, como pode acontecer, encher o saco pericárdico¹⁸, num inusitado tamponamento cardíaco, em geral não diagnosticado, que, mecanicamente, agrava a falência funcional do coração e projeta o instante da morte.

Em suma, na falta de procedimentos terapêuticos definidos que possam assegurar resultados efetivos quando estamos ante o desafio da SIRS, o que nos resta é a antecipação. A prevenção pode ser baseada em dados clínicos e laboratoriais - sinais e sintomas maiores - que antecipam o "horror autotóxico" e sobre os quais as medidas terapêuticas são eficazes. Reconhecê-los é obrigação imperiosa de quem pretende mudar o curso de doença para a qual não se pode aceitar os "deslizes" que ofendem os fundamentos da terapia, mesmos os mais simples, como o da medicação hidro-eletrólítica.

¹CARS= síndrome da resposta antiinflamatória;

²MARS= síndrome mista da resposta inflamatória sistêmica;

³CHAOS= choque cardiovascular, homeostase, apoptose, órgão falido e supressão imune.

SUMMARY: SIRS - systemic inflammatory response syndrome - is a universal process involving an abnormal response to any insult. It concerns the same circumstance in which there is an individual self-destruction as Ehrlich described in 1901 using the term "horror autotoxicus"^{13,14}. The management of SIRS based on present knowledge requires pre-emptive therapy; otherwise the cascade becomes out of control followed by the organism death.

Key words: inflammatory response, organ failure

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies MG, et al. Systemic inflammatory response syndrome. **Br J Surg**; 1997,84:920-35.
2. Collins FM. Cellular antimicrobial immunity. **CRC Critical Review in Microbiology**; 1978,7:27-91.
3. Dantzker D. Oxygen delivery and utilization in sepsis. **Crit Care Clin**; 1989,5:81-98.
4. Tuschmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcomes in septic shock. **Chest**;1992,102:216-20.
5. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of systemic inflammatory response system: what we do and not know about cytokine regulation. **Crit Care Med**; 1996,24:163-72.
6. Quezado ZM, Natanson C. Systemic hemodynamic abnormalities and vasopressor therapy in sepsis and septic shock. **Am J Kidney Dis**;1992,20:214-22.
7. Dantzker D. Oxygen delivery and utilization in sepsis. **Crit Care Clin**; 1989,5:81-89.
8. Dantzker DR, Foresman B, Gutierrez G. Oxygen supply and utilization relationships. A reevaluation. **Am Review Resp Dis**; 1991,143:675-79.
9. Suffredini AF, Shelhamer JH, Neuman RD, et al. Pulmonary and oxygen transport effects of intravenously administered endotoxin in normal humans. **Am Review Resp Dis**; 1992,145:1398-403.
10. Gando S, Kameue T, Naznaki S, et al. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. **Thromb Haemost**;1996,75:224-8.
11. Souba WW. Cytokine control of nutrition and metabolism in critical illness. **Curr Probl Surg** 1994;31:577-643.
12. Bone RC, Balk Ra, Cerra FB, Dellinger RP et al. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest**;1992,101:1644-55.
13. Erlich P, Morgenroth J. Ueber Hämolytins. Fünfte Mittheilung. **Berl Klin Wochenschr**; 1901,38:251-57.
14. Baue AE. The horror autotoxicus and multiple organ failure. **Arch Surg**; 1992,127:1431-62.
15. Bone RC. Sir Isaac Newton, Sepsis, SIRS, and CARS. **Crit Care Med**;1996,24:1125-8.
16. Naja AA, et al. The systemic inflammatory response syndrome and the critically ill surgical patient. **Curr Op Critical Care**;1995,1:290-305.
17. Bone RC. Sepsis trials fail. **JAMA**;1996,276:565-6.
18. Hashin R, Frankel H, Tandon M, et al. Fluid resuscitation-induced cardiac tamponade. **J Trauma**;2002,53:1183-84
19. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. **BMJ**;1998,317:235-40.
20. Johnson JL, Moore EE, Gonzalez RJ, et al. Alteration of postinjury hyperinflammatory response by means of resuscitation with a red cell substitute. **J Trauma**;2003,54:133-40.
21. van Twuyver E, Mooijaart RJ, ten Berge IJ, et al. Pretransplantation blood transfusion revisited **N Engl J Med**;1991,325:1210-1213.
22. Brand A. Immunological aspects of blood transfusion. **Transpl Immunol**; 2002,10:183-190
23. Shanwell A, Kristiansson M, Bemberger M, et al. Generation of cytokines in red cell concentrates during storage is prevented by prestorage white cell reduction. **Transfusion**;1997,37:678-84.
24. Zallen G, Moore EE, Ciesla DI, et al. Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA-2. **Shock**;200,13:29-33.
25. Santos Jr JCM. Peritonite - infecção peritoneal e sepse. **Rev Bras Coloproctol**; 2001;21:33-41.
26. Schein M, Wittmann DH, Aprahamian CC, et al. The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. **J Am Coll Surg**;1995,180:745-753.
27. Saggi BH, Sugerman HJ, Ivantury RR, et al. The abdominal compartment syndrome. **J Trauma**; 1998,45:597-609.
28. Rezende-Neto JB, Moore EE, de Andrade MVM, et al. Systemic inflammatory response secondary to abdominal compartment syndrome.: stage for multiple organ failure. **J Trauma**;2002, 53:1121-28.

Endereço para correspondência:

Instituto de Medicina
Júlio César M Santos Júnior
Av Min Urbano Marcondes, 516
12515-230 - Guaratinguetá - SP