



UNICEPLAC

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC

Curso de Medicina Veterinária

Trabalho de Conclusão de Curso

Sepse e Choque Séptico: Aspectos Fisiopatológicos e a Importância do Glicocálix

Gama-DF

2019

GISELLE MOTA DOS SANTOS PASCHOAL

Sepse e Choque Séptico Aspectos Fisiopatológicos e a Importância do Glicocálix

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. MSc. Guilherme Kanciukaitis Tognoli

Gama-DF

2019

GISELLE MOTA DOS SANTOS PASCHOAL

Sepse e Choque Séptico: Aspectos Fisiopatológicos e a Importância do Glicocálix

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama, 21 de novembro de 2019.

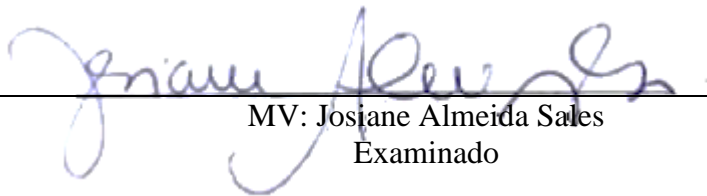
Banca Examinadora



MSc.: Guilherme Kanciukaitis Tognoli
Orientador



MSc.: Fabiana Sperb Wolkweis
Examinador



MV: Josiene Almeida Sales
Examinado

Sepse e Choque Séptico: Aspectos Fisiopatológicos e a Importância do Glicocálix

Giselle Mota dos Santos Paschoal¹

Guilherme Kanciukaitis Tognoli²

Resumo:

A sepsé é definida como a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) secundária ao processo infeccioso, afeta frequentemente cães e gatos sendo uma das causas mais importantes de mortalidade nesses animais. A complexidade de sua patogenia associada a falta de um consenso veterinário a respeito faz com que não haja padronizações no que tange o estadiamento e tratamento desses animais. A lesão de glicocálix é um evento importante na sepsé, devendo ser considerado na elaboração de estratégia para o tratamento, contudo é pouco mencionado nas discussões do meio veterinário. Assim essa revisão descreve aspectos da fisiopatologia da sepsé bem como a importância do glicocálix quando da administração de colóides e/ou cristalóides.

Palavras-chave: Sepsé. SRIS. Degradação Endotelial. Coloides e Cristaloides.

Abstract:

Sepsis is defined as Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) secondary to the infectious process, often affecting dogs and cats and is one of the most important causes of mortality in these animals. The complexity of its pathogenesis associated with the lack of a veterinary consensus on this subject means that there is no standardization regarding the staging and treatment of these animals. Glycocalyx injury is an important event in sepsis and should be considered in the development of a treatment strategy, but it is rarely mentioned in the discussions of the veterinarian. Thus this review describes aspects of the pathophysiology of sepsis as well as the importance of glycocalyx when administering colloids and /or crystalloids.

Keywords: Sepsis. SRIS. Endothelial Degradation. Colloids and crystalloids.

¹Graduanda do Curso Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: gisellepaschoal20@gmail.com.

² Ms Guilherme Kanciukaitis Tognoli, Orientador, Professor do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: guilherme.tognoli@uniceplac.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma síndrome que afeta todas as espécies, sem distinção e tem se tornado um problema de alta complexidade para a comunidade médica. Além de ser uma causa importante de hospitalização e a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTI), não só em humanos, mas também e igualmente importante em pequenos animais. A sepse atingiu um patamar de extrema importância, pois além da alta mortalidade o fator econômico passou a ter notoriedade significativa, com gastos estimados em mais de bilhões de dólares ao ano, por país. (ENGEL *et al.*, 2007; RITT *et al.*, 2006; RABELO, 2012).

A sepse é definida como a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) secundária a um processo infeccioso que ativa de forma agressiva o sistema imunológico e leva a lesões endoteliais difusas com ativação da cascata de coagulação, acarretando em coagulação intravascular disseminada reduzindo assim a perfusão tecidual sistêmica. Quando não tratada pode levar a disfunções orgânicas grave com evolução para o choque séptico quando não responsiva ao tratamento com vasopressores. (CARDOSO; BRAGA, 2018).

O choque representa uma grave síndrome onde há insuficiência da perfusão capilar, em que o sistema circulatório se torna incapaz de manter a função normal das células e, em decorrência disso, disfunções orgânicas e sistêmicas se somam e quando não corrigidas podem levar a Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO). O choque pode ser classificado como cardiogênico, obstrutivo, distributivo (subclassificado em neurogênico, anafilático e séptico) ou hipovolêmico (subclassificado em hemorrágico ou por hemoconcentração). (ANDRADE, 2003).

Choque séptico portanto, é o quadro da sepse acrescidos dos sinais clínicos da síndrome do choque, caracteriza-se ainda pela presença de hipotensão refratária à reposição volêmica adequada (BONE *et al.*, 1992), drástica redução do volume intravascular, intensa vasodilatação periférica, depressão miocárdica e hipermetabolismo, culminando no desequilíbrio entre a oferta e demanda sistêmicas de oxigênio, gerando assim hipóxia tecidual global, que rapidamente pode evoluir para disfunção múltipla de órgãos e morte. (RIVERS *et al.*, 2001).

A falta de um consenso mais consistente que estabeleça definições e critérios mais específicos à medicina veterinária, faz com que muito dessa abordagem ainda seja baseada na literatura humana. (RABELO, 2012).

Em sua fisiopatologia a sepse e choque séptico afetam principalmente a função fisiológica endotelial e microvascular do organismo gerando importantes disfunções, em

especial a degradação de glicocálix, uma importante barreira proteica contra a permeabilidade vascular e reguladora do fluxo de fluidos entre os meios intravascular e intersticial. (REHM et al., 2004; KOLÁŘOVÁ *et al.*, 2014). A terapia de fluidos é essencial para os pacientes emergenciais, tanto coloides como cristaloides podem ser usados, entretanto em pacientes sépticos, devido ao quadro de hipoperfusão a escolha do fluido deve corresponder a necessidade específica da situação de disfunção que o paciente se encontra.

Portanto, o tratamento do paciente com sepse ou choque séptico precisa ser baseado em estratégias fundamentadas em seu quadro clínico, principalmente no que tange à seleção do tipo de fluido a ser administrado, sendo um fator determinante para seu prognóstico. Visto que a administração de altas concentrações de fluido possa agravar o quadro do paciente. (HIPPENSTEEL *et al.*, 2019).

Pelo exposto, o trabalho tem como objetivo descrever os aspectos fisiopatológicos da sepse e choque séptico em pequenos animais com ênfase na importância do glicocálix quando da administração de coloides e/ou cristaloides.

2 DEFINIÇÕES: SRIS, SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

SRIS, sepse e choque séptico são os maiores desafios na rotina clínica e terapêutica da área da saúde e para um melhor entendimento dessas síndromes e suas consequências, esse tema tem sido amplamente discutido pela comunidade científica (HENKIN *et al.*, 2009). Entretanto, a medicina veterinária ainda é carente de um consenso mais consistente em relação ao estadiamento, classificação do paciente, protocolos de emergência e padronizações terapêuticas, fazendo com que muito dessa abordagem ainda seja baseada na literatura humana, o que de certa forma contribui para o reconhecimento e diagnóstico pouco frequente ou realizado tardiamente. (RABELO, 2012).

A SRIS se caracteriza pela reação sistêmica a um processo inflamatório, de origem infecciosa (denominado precursor da sepse a partir desse momento) ou não. Essa situação ocorre quando o organismo gera uma resposta exacerbada à injúria tecidual, desafio antigênico ou à infecção, desequilibrando a relação entre as citocinas pró e anti-inflamatórias. É muito importante o reconhecimento precoce da SRIS em pacientes emergenciais, pois suas consequências podem levar a hipoperfusão capilar, injúrias celulares, disfunção ou falência múltipla de órgãos seguido de morte. (RABELO, 2012).

O critério de diagnóstico é baseado principalmente na observação de alterações nos parâmetros fisiológicos dispostos na Tabela 1, tidos como sensíveis à SRIS, entretanto Rabelo

(2012) pondera que mesmo sensíveis não são específicos e por isso é necessário cuidado para não haver exagero diagnóstico.

Tabela 1: Critério Proposto Para o Diagnóstico da SRIS em Cães e Gatos

Parâmetros Alterados	Cães (apresentar 2/4)	Gatos (apresentar 3/4)
Temperatura °C	< 38,1 ou > 39,2	< 37,8 ou > 40
Frequência Cardíaca (bpm)	> 120	< 140 ou > 225
Frequência Respiratória (rpm)	> 20	> 40
Leucócitos ($\times 10^3$); % bastonetes	< 6 ou > 16; > 3%	< 5 ou > 19

Fonte: RABELO (2012)

A prevalência da SRIS ainda é desconhecida nos pequenos animais, porém sabe-se que é uma precursora da sepse, onde há relatado o acometimento de 6% a 10% nos pacientes caninos e de 1% a 5% nos pacientes felinos, com sobrevida estimada entre 25% e 50% nos cães e entre 10% e 25% nos gatos, demonstrando portanto, alta mortalidade entre os pacientes acometidos. Vale ressaltar que esses dados podem ser subestimados em decorrência da falta de utilização completa da classificação da SRIS e Sepse e posterior evolução ao choque séptico. (RABELO, 2012).

Sepse significa decomposição da matéria orgânica por um agente agressor que pode ser bactérias, fungos, parasitas, ou vírus e relaciona-se ao consequente sinal do hospedeiro em relação ao agente agressor, ou seja, a reação inflamatória sistêmica desencadeada frente a uma infecção grave e que provoca disfunção orgânica. (SHANKAR-HARI *et al.*, 2016).

Para Salle *et al.* (1999) a sepse pode ser definida como uma SRIS secundária ao processo infeccioso, ocasionado geralmente por bactérias Gram-positivas, mas também de origem parasitária, fúngica ou viral, o processo ativa de forma agressiva o sistema imunológico e leva à lesões endoteliais difusas com ativação da cascata de coagulação, levando a uma redução de perfusão tecidual sistêmica. Quando não tratada ou não responsiva ao tratamento, pode levar a disfunções orgânicas graves com rápida evolução para o choque séptico e disfunção múltipla de órgãos. (CARDOSO; BRAGA, 2018).

O choque Séptico é um quadro de sepse acrescidos dos sinais clínicos da síndrome do choque, caracterizado pela presença de hipotensão refratária à reposição volêmica (BONE *et al.*, 1992), uma drástica redução do volume intravascular, intensa vasodilatação periférica, depressão miocárdica e hipermetabolismo, além das alterações já apresentadas na SRIS e sepse, como alterações no estado de consciência, pressão arterial reduzida e taquipneia, culminando

para o desequilíbrio entre a oferta e demanda sistêmicas de oxigênio, gerando assim hipóxia tecidual global, evoluindo rapidamente para síndrome da disfunção múltipla de órgãos (SDMO) e morte. (RIVERS *et al.*, 2001). No choque séptico, já é necessário a administração de vasopressor para elevar a pressão arterial média acima de 65 mmHg, após reanimação volêmica adequada. (SHANKAR-HARI *et al.*, 2016).

O choque séptico é uma das síndromes mais frequentes na clínica de pequenos animais e está associada a altas taxas de mortalidade devido ao fato de poder ser desencadeado a partir de qualquer doença pré-existente, de natureza infecciosa ou não, além de não apresentar assim como na SRIS e sepse, sinais e sintomas patognomônicos, o que contribui para uma maior complexidade diagnóstica e maior risco de morbimortalidade, independente da origem. (VINCENT, 2008; CANDIDO, 2012; RABELO, 2012; GUIMARÃES, 2017).

Como na SRIS, os critérios de diagnósticos para sepse e choque séptico se baseiam na anamnese, exame físico e clínico do paciente, que são os critérios adotados pelas Sociedades de Urgências e Cuidados Intensivos Veterinários, em que é necessário pelo menos três critérios alterados, dos quatro propostos para avaliação (Tabela 1), no estadiamento do paciente, a diferenciação entre SRIS ou Sepse dependerá apenas do foco de origem da resposta manifestada, se apenas inflamatória ou infecciosa suspeita ou confirmada. (RABELO, 2012; REIS *et al.*, 2015).

A abordagem diagnóstica deve abranger ainda a obtenção de hemograma e perfil bioquímico completos para todos os pacientes com SRIS/sepse presumida ou documentada (SILVERSTEIN, 2015), visto que auxilia no estadiamento do paciente quanto às disfunções orgânicas associadas.

Ressalta-se ainda a necessidade da identificação dessas disfunções orgânicas, descritas no Quadro 1, pois elas deslocam o paciente doente de um quadro séptico ou SRIS ao choque ou SDMO. Segundo Guimarães (2017), a presença de infecção presumida ou documentada, associada à uma das disfunções orgânicas descritas no Quadro 1 é o que se recomenda para detecção de sepse em animais.

Quadro 1: Critérios para diagnóstico de sepse/choque séptico e disfunções orgânicas.

Sepse associada à presença de disfunção orgânica:	
•	Alteração da consciência: Escala de coma de Glasgow < 17 ou AVDN menor que A;
•	Hipotensão ameaçadora: queda abrupta maior que 40 mmHg na PAS, ou ainda uma PAM < 65 mmHg ou PAS < 90 mmHg em cães ou < 100 mmHg em gatos;
•	Oligúria: débito urinário < 0,5 mL/kg/h ou creatinina >2,0 mg/dL;
•	Hiperbilirrubinemia: > 0,5 mg/dL;
•	Disfunção respiratória: PaO ₂ /FiO ₂ < 300 ou sinais graves + infiltrado bilateral;
•	Coagulação: trombocitopenia (<100.000/mm ³ ou queda de 50% em 12h), aumento do TP/TTPA/D-dímero ou queda no fibrinogênio;
•	Íleo paralítico: ausência de ruídos à ausculta;
•	Hiperlactatemia: > 3,2 mmol/L em cães ou >2,5 mmol/L em gatos

Fonte: Adaptada de BONE *et al* (1992); LEVY *et al* (2003); RABELO (2012)

Cabe ressaltar que os conceitos e definições no que concerne a SRIS e sepse e suas evoluções clínicas, foram reestabelecidas, discutidas e atualizadas no último consenso a respeito do tema, o Sepsis-3 que foi estabelecido na conferência da *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), em conjunto com a *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) no ano de 2016, e dessa forma, criou-se um conjunto de definições aplicáveis a pacientes com sepse em medicina humana. Ficaram definidos não apenas os conceitos e novas definições, mas também os critérios de avaliação e estadiamento do paciente humano com sepse. Na Tabela 2 estão dispostas as principais alterações conceituais em relação a sepse e choque séptico de 1991 a 2016.

Tabela 2: Principais alterações nas definições anteriores e atuais a respeito de Sepse e Choque Séptico.

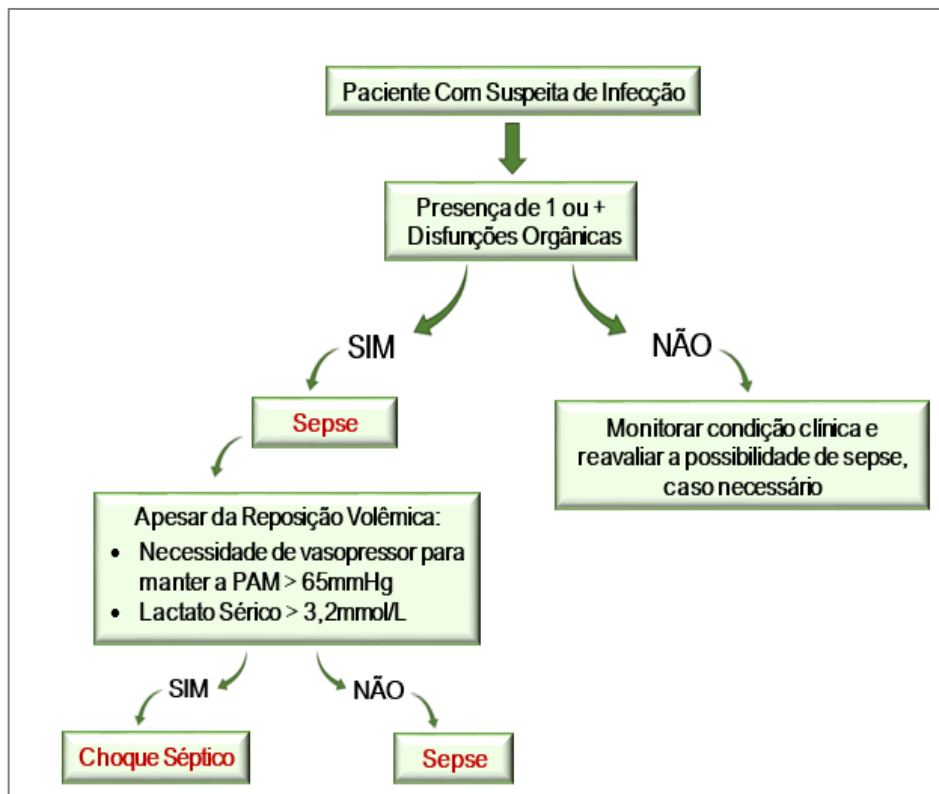
Definição	1991/2001	2016 (SEPSIS-3)
SRIS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica	Mesmo conceito + admissão de uma relação entre Infecção, SRIS e Sepse
Sepse	SIRS + confirmação de infecção	Disfunção orgânica causada por uma resposta desregulada do organismo à infecção confirmada por um score ≥ 2 no sistema SOFA
Sepse Grave	Sepse associada a disfunção de órgãos, hipoperfusão ou hipotensão	Definição excluída, assim como os termos Septicemia, Bacteremia e Infecção generalizada
Choque Séptico	Sepse + hipotensão persistente refratária à fluidoterapia de ressuscitação e associada a disfunção de órgãos ou hipoperfusão	Sepse + hipotensão persistente com necessidade de terapia vasopressora para manter a PAM > 65mmHg + níveis de lactato sérico > 2mmol/L apesar de fluidoterapia de ressuscitação adequada

Fonte: Adaptada BONE *et al* (1992); LEVY *et al* (2003); SINGER *et al* (2016)

Na medicina veterinária ainda não há literatura similar ou consenso aplicável, e por isso muito das definições e critérios utilizados são baseados na literatura humana. Para Rabelo (2012), diante das diversas causas e circunstâncias comuns à rotina clínica veterinária, no que diz respeito a sepse, associada a complexidade de diagnóstico é extremamente importante uma padronização na conduta médica perante o paciente séptico, desde critérios para reconhecimento precoce até o tratamento. Entretanto, levando em consideração a defasagem de estudos científicos nessa área, é necessário que se discuta sua aplicação na clínica veterinária.

Diante do cenário de carência de critérios veterinário para abordagem do paciente em sepse ou choque séptico, em seu trabalho Guimarães (2017) recomenda a utilização de um algoritmo (Figura 1) adaptado de Singer *et al* (2016) visando maior eficiência na abordagem e diagnóstico.

Figura 1: Algoritmo Operacional de Identificação de Critérios Clínicos para Abordagem de Pacientes com Sepse e Choque Séptico para uso Veterinário.



Fonte: SINGER *et al.* (2016)

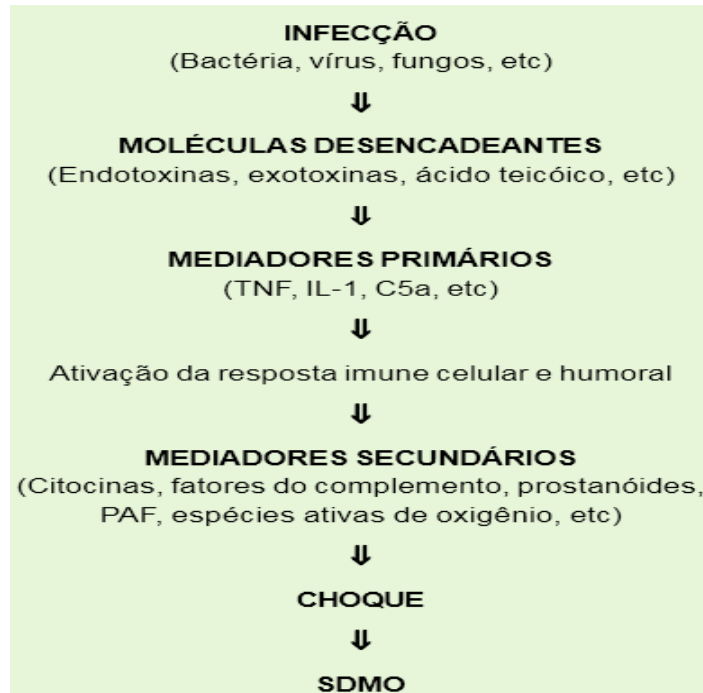
2.1 Aspectos Fisiopatológicos da Seps e Choque Séptico

A fisiopatologia da seps e choque séptico possui mecanismos de desenvolvimento complexo e ainda não completamente elucidados, sendo diversos os possíveis estímulos desencadeantes, entre infecciosos e não infecciosos. (SILVERSTEIN, 2015). Um efeito hemodinâmico e metabólico sistêmico à ação de um agente agressor, caracterizada pela liberação maciça de mediadores de inflamatórios, substâncias endógenas ou exógenas que quando ativadas desencadeiam os diversos processos envolvidos na resposta inflamatória. (BONE *et al.*, 1992; PORTH, 2002). Uma complexa interação entre o agente agressor e a resposta imune pró-inflamatória e pró-coagulante do hospedeiro.

Inicialmente, a primeira linha de defesa do hospedeiro desencadeia a fase pró-inflamatória, ativada por resposta imune específica contra um agente agressor (BONE, 1991; RÉA NETO, 1996), uma resposta imunomediada geralmente por componentes citológicos (principalmente ácido teicóico em microrganismos Gram-positivos), endotoxinas (Principalmente lipídeo A nos microrganismos Gram-negativos) e exotoxinas do agente envolvido.

Desencadeada a cascata inflamatória juntamente com seus mediadores, entre eles Fator de Necrose Tumoral (TNF), Interleucinas pró e anti-inflamatórias (geralmente envolve IL-1 e IL-8; IL-6 e IL-10 respectivamente) e sistema imune complemento, uma intensa resposta celular é gerada, em seguida os mediadores secundários serão responsáveis pela reativação dos processos, reiniciando a cascata inflamatória e suas consequências sistêmicas. (BONE, 1991; PARRILO, 1993). Na Figura 2, está disposto os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da seps.

Figura 2: Principais Mecanismos Fisiopatológicos Envolvidos na Sepses



Fonte: PEREIRA JUNIOR et al. (1998).

Os mediadores inflamatórios, que inclui citocinas como as IL-1 e IL-6 e TNF causam adesão de neutrófilos a células endoteliais, gerando instabilidade vascular, causando a exposição do colágeno subendotelial, o qual ativa os mecanismos de coagulação. Há ainda a liberação de inúmeros outros mediadores, entre eles: leucotrienos, lipoxigenase, óxido nítrico, histaminas, bradicininas, serotonina, prostaglandinas e IL-2. Todo processo gerado por esses mediadores resultará em vasodilatação e por consequência, aumento da permeabilidade capilar. (POWELL, 2003; MAGGIO, 2018).

A vasodilatação é decorrente da síntese do Óxido Nítrico pelo endotélio, que gera relaxamento da musculatura lisa dos vasos, gerando aumento da capacidade vascular em resposta a redução da resistência periférica, desencadeia a hipovolemia relativa, que leva a hipotensão com consequente hipoperfusão tecidual e isquemia. (RAISER, 2005). A Hipovolemia ocorre principalmente pelo extravasamento de líquidos do meio intravascular para o interstício e em virtude disso tem-se a hipotensão, que irá manter a hipoperfusão e reduzindo do aporte de oxigênio e nutrientes para órgãos e tecidos, levando a isquemia tecidual e disfunção orgânica.

A interação de TNF e IL devido a estimulação recíproca associado a inibição dos fatores anticoagulantes endógenos, gera a fase pró-coagulante da sepses, estimulando a síndrome da Coagulação Intravascular Disseminada (CID). A IL-6 estimula formação de trombina, enquanto

que TNF inibe os anticoagulantes naturais e estimula o aumento dos inibidores de ativação de plasminogênio do tipo I (PAI-I), que tem por função a degradação de fibrina e plasmina. A ausência do plasminogênio corrobora para a inadequada degradação de fibrina e conseqüentemente contribui para a formação de microtrombos que comprometerá a irrigação sanguínea em diversos tecidos e órgãos. (AMARAL *et al.*, 2004).

A formação de microtrombos em decorrência da microhemodinâmica alterada pela CID, reduz o aporte de oxigênio e nutrientes para os tecidos, bem como a remoção dos produtos metabólicos que não mais são necessários, e mantém hipoperfusão tecidual, já ocasionada pela vasodilatação, promovendo intensa hipóxia tecidual.

A alteração da microcirculação também gera acidose metabólica e aumento do lactato sérico, isso ocorre devido a estimulação do metabolismo anaeróbio em decorrência de isquemia capilar causada pela hipotensão e hipovolemia. O aumento dos valores de lactato também diz respeito ao desequilíbrio entre sua produção e consumo, causado pela má perfusão tecidual ou pela hiperglicemia decorrida da anaerobiose causada pela isquemia capilar, podendo ainda aparecer na forma de ácido láctico, que é um dos catabólitos produzidos pelo metabolismo anaeróbio. (BASSO *et al.*, 2012).

Dos mecanismos relatados na fisiopatogenia da sepse o aspecto mais importante, no que diz respeito a evolução do paciente para o choque séptico e SDMO, é a disfunção endotelial promovida, pois além de ser uma estrutura que compõe todos os tecidos, é a partir dessa disfunção que haverá alterações na macro e microcirculação e em resposta, um quadro de hipoperfusão tecidual global. Intimamente relacionada a disfunção endotelial está a degradação de glicocálix e dada sua importância será abordado mais especificamente a seguir.

2.1.1 O Glicocálix Endotelial

Uma importante barreira na parede vascular, o glicocálix é uma camada proteica, em grande parte formada por glicoproteínas e proteoglicanos que reveste todo endotélio vascular e está intimamente ligada às funções homeostáticas. (REHM *et al.*, 2004).

De acordo com Reitsma *et al.* (2007), as Glicoproteínas atuam como moléculas de adesão contribuindo com o sistema de coagulação, fibrinolítico e hemostático. Suas moléculas de adesão selectinas (E e P), integrinas e imunoglobulinas medeiam a adesão de leucócitos circulantes com as células endoteliais e são estimuladas em resposta a produtos microbianos, histaminas, trombinas e as citocinas IL e TNF.

Os proteoglicanos possuem núcleo proteico e estão covalentemente ligadas as cadeias

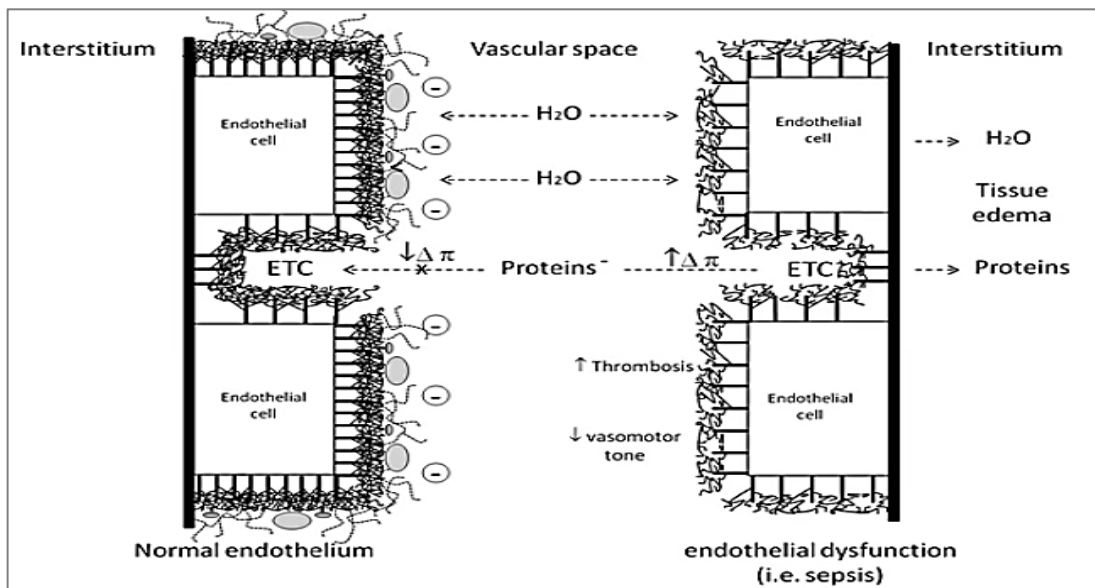
de glicosaminoglicanos (GAG) de carga negativa, variam quanto ao tamanho de suas proteínas centrais, número de cadeias covalentes e quanto a sua ligação à membrana celular. São macromoléculas complexas que atuam na resistência e na interação entre células e matriz extracelular, possuem ainda funções de ligação e regulação de enzimas proteolíticas e inibidores de proteases. (REITSMA *et al.*, 2007).

O Glicocálix compreende então de acordo com Alphonsus e Rodseth (2014), uma barreira contra a permeabilidade vascular, servindo como um filtro molecular carregado negativamente e, portanto, estabelece um gradiente de concentração. É ainda uma estrutura que fornece mediadores de ligação entre as células endoteliais, chamados Moléculas de Adesão Celular Vascular e Intercelular (VCAM e ICAM respectivamente), proteínas plasmáticas e GAGs.

Inativo em si na maior parte do tempo devido a sua carga negativa, repele os constituintes do plasma, sua ativação ocorre quando da alteração dessa carga negativa, dependente de sulfatação (principalmente por sulfato de heparano) das cadeias covalentes de GAGs, modificada por estímulos fisiológicos ou patológicos, afetando assim a permeabilidade vascular. (REITSMA *et al.*, 2007).

Fisiológica quando um dos GAGs, o hialurano (ácido hialurônico), que não é sulfatado, ou seja, sem carga, forma complexos com outros GAGs permitindo sequestrar a água e estabilizar a estrutura semelhante ao gel do glicocálix e uma certa seletividade para extravasamento de algumas moléculas para o interstício. (BECKER *et al.*, 2015). Patológico quando desencadeado processo de degradação endotelial mediado por agente agressor e/ou seus produtos tóxicos, ou ainda resposta imune frente a um processo inflamatório. A Figura 3 mostra as diferenças entre endotélio íntegro e o mesmo após degradado e barreira de glicocálix afetada.

Figura 3: Características do glicocálice no endotélio normal (esquerda) e durante disfunção endotelial (direita).



Fonte: CHELAZZI *et al.*, 2015

O glicocálix é um importante fator regulador de fluxo de fluido vascular que detecta forças de deslocamento desse fluxo e transmite às células endoteliais que promovem, em decorrência de sua alteração conformacional e por consequência a liberação de óxido nítrico, a regulação do tônus vasomotor e distribuição periférica do fluxo sanguíneo carregando oxigênio aos tecidos. (KOLÁŘOVÁ *et al.*, 2014).

Ao regular o fluxo de fluidos vascular, desempenha importante papel na fisiologia endotelial e microvascular, regulando a adesão e migração de leucócitos e inibindo a trombose intravascular, ou seja, efeitos anticoagulantes e antiaderente na superfície endotelial. (WOODCOCK e WOODCOCK, 2012; FRATI-MUNARI, 2013).

Ainda em efeito ao seu mecanismo de regulação do fluxo de fluidos, o glicocálix é fundamental na manutenção do gradiente oncótico através da barreira endotelial (entre o plasma e o glicocálix), que é determinada pelas proteínas do plasma, em especial pela Albumina, que em condições fisiológicas é retida em grande parte pelo glicocálix, ou seja, cerca de 40% do total permanece no espaço intravascular, determinando a pressão intravascular colóide-osmótica (π_{iv}), porém cerca de 5% consegue extravasar por entre essa barreira e irá determinar a pressão intersticial colóide-osmótica (π_{is}). (WOODCOCK; WOODCOCK, 2012). São mecanismos importantes, que em condições patológicas podem contribuir para diagnóstico, prognóstico, bem como para escolha do método de tratamento fluidoterápico.

Na sepse, em virtude da injúria endotelial e por conseguinte lesão ao nível do glicocálix,

a parede do endotélio vascular se torna mais fina e mais esparsa, permitindo assim que proteínas plasmáticas como a albumina e outros e líquidos se movam pela parede vascular, levando à formação de edema tecidual. (CHELAZZI *et al.*, 2015). O glicocálix perde então suas funções fisiológicas, levando à maior permeabilidade vascular, edema tecidual, aumento na adesão de leucócitos, agregação plaquetária e vasodilatação desregulada.

Os danos subsequentes ao endotélio promovem a degradação do glicocálix e derramamento de seus componentes, aumentando progressivamente a permeabilidade paracelular. As moléculas de adesão liberadas durante esse processo de derramamento, podem ser detectadas na circulação sanguínea, assim, em pacientes com sepse, os níveis circulantes de VCAM e ICAM podem apresentar-se paralelos aos da IL-6, especialmente nos casos de sepse com hiperglicemia persistente. (STEPPAN *et al.*, 2011; GUNST *et al.*, 2013).

A albumina por ser uma das proteínas mais abundantes no plasma sanguíneo, e tendo em vista que sua maior concentração deve permanecer no espaço intravascular, seu decréscimo é frequentemente associado à lesão endotelial e perda do glicocálix, pois o endotélio vascular funcional depende de um glicocálix íntegro e sua interação com proteínas plasmáticas, especialmente a albumina. Com o aumento da permeabilidade aumenta-se também o extravasamento de fluidos e componentes celulares para o interstício, assim, baixas concentrações de albumina podem ser encontradas na situação de sepse. (ALPHONSUS; RODSETH, 2014; UCHIMIDO *et al.*, 2019).

Para Alphonsus e Rodseth (2014), os danos ao glicocálice podem ser reduzidos evitando a hipervolemia e hiperglicemia, mantendo uma concentração fisiológica de proteínas plasmáticas, especialmente a albumina. Observou ainda que outras intervenções perioperatórias para preservar o glicocálice que inclui, redução do estresse oxidativo, terapia com antioxidantes, estatinas, corticosteroides e agentes voláteis, foi verificado em estudos animais onde houve uma reversão dos danos a camada de glicocálix.

2.1.2 Do Uso de Colóides e Cristalóides e a Lesão de Glicocálix

A reposição volêmica é a principal intervenção a ser realizada nos pacientes sépticos para restabelecer sua hemodinâmica, e quanto mais precoce maior será sua taxa de sobrevivência, além de minimizar disfunções orgânicas permanentes. (BOZZA *et al.*, 2001). Tendo em vista a gravidade e complexidade do quadro da sepse e choque séptico, muito tem-se discutido a respeito da melhor estratégia terapêutica fluidoterápica para esses pacientes em questão, especialmente a respeito de um fluido “ideal”, que não só venha a restabelecer a hipovolemia,

mas também reverter um quadro de degradação endotelial difusa.

Dentre os diferentes tipos de soluções colóides e cristalóides para uso em fluidoterapia, cada uma com sua especificidade em relação à capacidade de expansão volêmica e reposição de eletrólitos e outras substâncias, o impacto sobre integridade vascular, equilíbrio acidobásico, resposta inflamatória, tempo de efeito, alterações na reologia de hemácias e na hemóstase também será específico. (MYBURGH e MYTHEN, 2013). Devido a essas especificidades, o resultado da administração de cada um dos componentes fluidos pode ter efeitos benéficos ou deletérios, a depender da necessidade e resposta de cada paciente.

Em pacientes emergenciais, é necessário o monitoramento dos parâmetros clínicos de forma contínua, pois dessa forma, não só é possível a verificação das necessidades específicas do paciente, como também sua evolução perante o tratamento estabelecido em satisfatória ou não. (HACKETT, 2011). Nos pacientes sépticos presumidos ou confirmados, deve ter como base os parâmetros de frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura corpórea, saturação de oxigênio periférica e gasometria arterial e venosa (quando confirmada a sepse).

Além disso, vale considerar também as variáveis de oxigenação, perfusão tecidual e especialmente mensuração de lactato e albumina, pois esses podem sugerir o grau de sepse em que o animal se encontra (conforme Quadro 1). Todos esses aspectos bem avaliados corroboram para tomada de decisão mais adequada quando da escolha da solução fluida a ser administrada frente a condição patológica do paciente.

Além dos parâmetros mencionados, é importante verificar os níveis circulantes de VCAM e ICAM, IL-6, especialmente nos casos de sepse com hiperglicemia persistente (STEPPAN et al., 2011; GUNST et al., 2013), além da mensuração de lactato e albumina, pois frequentemente estão associados a degradação endotelial ao nível de glicocálix, pois para Guidet e Ait-Oufella (2014) parece útil a verificação e controle de biomarcadores de degradação endotelial no que tange a terapia de fluidos nos pacientes sépticos.

Rabelo (2012), descreve que inicialmente deve-se preconizar a infusão de cristalóides na dosagem de 10 ml/kg durante três a seis minutos, podendo ser repetido o processo nessa dosagem duas vezes. Em caso de não restabelecimento dos parâmetros hemodinâmicos, recomenda a infusão de colóides na dosagem de 4 ml/kg durante três a cinco minutos. Não havendo resposta positiva hemodinâmica, indica-se a administração de noradrenalina na dose de 0,2 a 3 mcg/kg/hora, inicialmente em bolus lento e posteriormente, a manutenção sob a forma de infusão contínua.

Westphal *et al.* (2011) verificou junto ao documento elaborado pela Associação de

Medicina Intensiva Brasileira, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Infectologia e o Instituto Latino Americano de Sepse, com base em análises de resultados apresentados nas publicações do acervo PubMed (Pesquisa Bibliográfica em Publicações Médicas), as indicações da melhor alternativa de ressuscitação hemodinâmica nos diferentes estágios da sepse em pacientes humanos. No que diz respeito aos fluidos, não foi constatado benefício no uso de colóides como expansores plasmáticos, relatando ainda a existência de possibilidade de associação de seu uso com a mortalidade em decorrência de SDMO.

Em uma análise em cadelas com piometra com evolução para sepse, Caldeira (2010) não constatou melhora na pressão coloidosmótica após administrado solução colóide, porém relacionou que baixas mensurações dessa pressão estão frequentemente associadas a elevada disfunção orgânica.

O uso de colóides na ressuscitação volêmica tem sido associado a uma maior necessidade de terapia renal, piora do edema e mortalidade. Provavelmente devido ao acúmulo progressivo de moléculas coloidais no interstício em decorrência da lesão endotelial. Além disso, mesmo a π_{iv} se opondo ao fluxo transcapilar de fluido, não é capaz de revertê-lo, assim, o uso de albumina ou colóides sintéticos também não seria capaz de reverter o processo de formação do edema. Isso explica por que a infusão de albumina, apesar de mostrar um melhor efeito na recomposição da volêmia, não é capaz de resolver o edema intersticial em pacientes com sepse. (WOODCOCK e WOODCOCK, 2012; CAIRONI et al., 2014).

Perel *et al.*, (2013) numa análise de resultados de 78 trabalhos que comparou o uso de colóides e cristalóides em humanos sob tratamento de sepse, não verificou evidências de que soluções colóides reduzam o risco de mortalidade.

A infusão de colóides ou cristalóides para resolver a macrohemodinâmica leva ao aumento progressivo da π_{iv} e contribui ainda mais para o extravasamento líquidos transcapilares e formação de edema intersticial. Portanto, o menor volume possível de ressuscitação plasmática deve ser sempre preconizado para manter a normovolemia e reduzir simultaneamente o risco de acúmulo de líquido intersticial.

Visto que na resolução da hipovolemia e hipoperfusão da sepse, a quantidade de fluido administrada é independentemente associado ao grau de lesão no glicocálix, é esperado que sua degradação seja agravada por altas concentrações de fluidos intravenosos e agravasse assim a disfunção de órgãos e da macro e microcirculação, impactando significativamente os resultados do paciente. (HIPPENSTEEL *et al.*, 2019).

Nesse contexto, Hippensteel *et al.*, (2019) sugerem um potencial mecanismo pelo qual as estratégias terapêuticas por fluidoterapia intravenosa possam induzir lesão endotelial

iatrogênica, esses mecanismos, no entanto ainda não são conhecidos, porém, estudos pré-clínicos sugerem que os cristalóides intravenosos promovam a degradação do glicocálice endotelial. (BYRNE *et al.*, 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os danos ao glicocálice podem ser reduzidos evitando a hipervolemia e hiperglicemia, mantendo uma concentração fisiológica de proteínas plasmáticas, além de promover redução do estresse oxidativo, terapia com antioxidantes, estatinas, corticosteroides e agentes voláteis, onde foi em estudos animais uma boa reversão dos danos à camada de glicocálix, porém, ainda requer uma investigação mais aprofundada a respeito.

Em pacientes afetados por sepse e choque séptico, a restauração e manutenção da perfusão é fundamental para melhora do paciente, embora a maioria das diretrizes atuais recomendem as soluções cristalóides, devido a desidratação em que o paciente apresenta, como tratamento de primeira linha na ressuscitação volêmica, a literatura ainda não é definitiva nesse aspecto, pois além de não haver qualquer recomendação de uma solução cristalóide “ideal”, também há uma defasagem nos estudos relacionados ao uso de coloides e suas vantagens ou desvantagens nesse sentido, tanto na medicina humana como na veterinária. Dessa forma não é seguro afirmar que cristaloides sobressaem à coloides (ou o inverso) perante o tratamento de sepse e choque séptico.

A Degradação de glicocálix decorrente da sepse e choque séptico está associada à alta mortalidade. Dessa maneira parece promissor a avaliação da concentração plasmática de marcadores da degradação de glicocálix como parte dos critérios de diagnóstico e prognóstico da sepse. Ainda é importante observar sobre administração de volumes desnecessários e as consequências do carreamento agudo de fluidos na função endotelial, que pode alterar irreversivelmente a camada de glicocálix.

Na medicina veterinária não há estudos suficientes a respeito da degradação endotelial de glicocálix induzida ou agravada pela administração de altos volumes de fluidos ou quando da escolha entre coloides ou cristaloides, sendo, portanto, necessário mais estudos nessa área.

REFERENCIAS

ALPHONSUS, CS; RODSETH, RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69:777–84.

AMARAL, A; *et al.*. Coagulation in sepsis. *Intensive care med*. 2004; 30(8):1032-1040.

ANDRADE, SF. *Manual de Terapêutica Veterinária*. 2ªed. São Paulo: Roca, 2002.

BARK, BP; *et al.*, Importance of the infusion rate for the plasma expanding effect of 5% albumin, 6% HES 130/0.4, 4% gelatin, and 0.9% NaCl in the septic rat. *Crit Care Med*. 2013;41:857–66.

BASSO, PC; *et al.*, *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*; 2012; 10(34); 430-436.

BECKER, BF; *et al.* Endothelial glycocalyx degradation in clinical contexts: seeking sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 389–402.

BONE, RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 115: 457-469, 1991

BONE, RC; *et al.*, Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992

BORGES, KC. Fisiopatologia Da Coagulação Intravascular Disseminada Na Sepse Em Cães. *Revet - Revista Científica do Curso de Medicina Veterinária – FACIPLAC*. Brasília-DF, v.4, n. 1, Mar 2017

BOZZA, FA; *et al.*, Early Fluid Resuscitation In Sepsis: Evidence And Perspectives. *Shock*, Augusta, 2010. v. 34, p. 40-43

BYRNE, L; *et al.*, Unintended Consequences; Fluid Resuscitation Worsens Shock In An Ovine Model Of Endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1043–54.

CAIRONI, P; *et al.*, Albumin Replacement In Patients With Severe Sepsis Or Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412–21.

CALDEIRA, J. A. Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de cadelas com sepse submetidas a tratamento intensivo. 107 f. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

CÂNDIDO, TD; *et al.*, *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*; 2012; 10(32); 128-132.

CARDOSO, N. A.; BRAGA SOBRINHO, C. Fluidoterapia nos pacientes em choque séptico: revisão de literatura *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e ootecnia do CRMV-SP / Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP*. São Paulo:

Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 16, n. 1, p. 22-28, 2018.

CHELAZZI, C; *et al.*, Glycocalyx And Sepsis-Induced Alterations In Vascular Permeability. *Crit Care*. 2015;19:26.

ENGEL, C; *et al.*, Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606-618.

FRATI-MUNARI, AC. Medical Significance Of Endothelial Glycocalyx. *Arch Cardiol Mex*. 2013;83:303–12.

GUIMARÃES, BAC. SEPSIS-3: UMA ANÁLISE APLICADA À MEDICINA VETERINÁRIA. 2017. Monografia de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Universidade de Brasília. Brasília, 2017.

GUNST, J; *et al.*, Insufficient Autophagy Contributes To Mitochondrial Dysfunction, Organ Failure, And Adverse Outcome In An Animal Model Of Critical Illness. *Crit Care Med*. 2013;41:182–94.

HACKETT, TB. Introduction to Multiple Organ Dysfunction and Failure. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. v. 41, n.4, p. 703-707. jul. 2011

HENKIN, CS; *et al.*, Sepsis: uma visão atual. *Sci Med*. 2009; 19(3):135-145.

HIPPENSTEEL, JA; *et al.*, Intravenous Fluid Resuscitation Is Associated With Septic Endothelial Glycocalyx Degradation. *Critical Care* 23:259, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2534-2>>, Acesso em setembro/2019.

HOTCHKISS, RS; KARL, IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-50.

KOLÁŘOVÁ, H; *et al.*, Modulation of Endothelial Glycocalyx Structure Under Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:694312.

MAGGIO, PM. Sepsis e Choque Séptico. Manual Merck Sharp & Dohme Corp. Fevereiro, 2018. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/medicina-de-cuidados-cr%C3%ADticos/sepsis-e-choque-s%C3%A9ptico/sepsis-e-choque-s%C3%A9ptico>>. Acesso em setembro/2019.

MYBURGH, JÁ; MYTHEN, MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med*. 2013;369(13): 1243-51. Review.

PARRILO, JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *NEng J Med* 328: 1471-1477, 1993.

PEREIRA JUNIOR, GA; *et al.* Fisiopatologia da sepsis e suas implicações terapêuticas. *Medicina*, Ribeirão Preto, 31: 349-362, jul./set. 1998.

PEREL, P.; *et al.*, Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, London, v. 28, n. 2, p. CD000567, feb. 2013.

PORTH, C.M. Fisiopatologia. In: SOMMER, C. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 2002. Cap. 18, p. 318-342

POWELL, LL. Sepsis/SIRS. Western Veterinary Conference, 2003. Disponível em: <<http://www.vin.com/Proceedings/Proceedings.plx>>. Acesso em outubro/ 2019.

RABELO, RC. Emergências De Pequenos Animais: Condutas Clínicas E Cirúrgicas No Paciente Grave. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RAISER, AG. Choque. In: RABELO, RC; CROWE Jr, DT. Fundamentos De Terapia Intensiva Veterinária Em Pequenos Animais – Condutas No Paciente Crítico. Rio de Janeiro: L.F. Livros, 2005. p.71-104.

RÉA NETO, A. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Sepse. *ClínBrasMed Intensiva* 1: 1-9, 1996.

REHM, M; *et al.*, Endothelial Glycocalyx As An Additional Barrier Determining Extravasation Of 6% Hydroxyethyl Starch Or 5% Albumin Solutions In The Coronary Vascular Bed. *Anesthesiology* 2004; 100: 1211– 23.

REIS, J; *et al.* Protocolos clínicos - Diagnostico e intervenção em clínica de Animais de companhia. Departamento de Medicina Veterinária Escola de Ciências e Tecnologia da Universidade de Évora. 2015.

REITSMA, S; *et al.*, The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Plflugers Archiv: European Journal of Physiology* 2007; 454: 345– 59.

RITT, LEF; *et al.*, Surviving Sepsis Campaign Guidelines For Management Of Severe Sepsis And Septic Shock. *Crit. Care Med* 2006;32:1215-18.

RIVERS, E; *et al.*, Early Goal-Directed Therapy In The Treatment Of Severe Sepsis And Septic Shock. *N Engl J Med.* 2001.

RUSSEL, JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006; 355:1699-713.

SEYMOUR, C; *et al.*, Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*, v. 315, n. 8, p. 762-774, 2016.

SHANKAR-HARI, M; *et al.*, Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016.

SILVERSTEIN, D. Systemic Inflammatory Response Syndrome & Sepsis Part 1: Recognition & Diagnosis. *Today's Veterinary Practice*, January/february, 2015 p. 38-44.

SINGER, M; *et al.*, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

STEPPAN, J; *et al.*, Sepsis And Major Abdominal Surgery Lead To Flaking Of The Endothelial Glycocalix. J Surg Res. 2011;165:136–41.

UCHIMIDO, R; *et al.*, NI Crit Care (2019) 23: 16.

Disponivelem:<<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2292-6>> acesso em out/2019

VINCENT, JL. Clinical Sepsis And Septic Shock - Definition, Diagnosis And Managementprinciples. Langenbecks Arch Surg 2008; 394: 817-824.

WESTPHAL, GA; *et al.*, Diretrizes Para Tratamento Da Sepse Grave/Choque Séptico: Ressuscitação Hemodinâmica. Revista Brasileira De Terapia Intensiva, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 13-23, jan./mar. 2011.

WOODCOCK, TE; WOODCOCK, TM. Revised Starling Equation And The Glycocalyx Model Of Transvascular Fluid Exchange: An Improved Paradigm For Prescribing Intravenous Fluid Therapy. Br J Anaesth. 2012;108:384–94.