

# Marcadores laboratoriais do choque séptico

## *Laboratory markers of the septic shock*

---

SILVIA M. R. ZAVARIZ\*  
CARLOS E. LEITE\*\*  
MELISSA G. S. PIRES\*\*\*  
JARBAS R. DE OLIVEIRA\*\*\*\*  
FERNANDA B. NUNES\*\*\*\*\*

---

### RESUMO

**Objetivo:** Revisão sobre os principais marcadores laboratoriais de suporte para o diagnóstico do choque séptico.

**Métodos:** Foram pesquisados livros e artigos científicos, com enfoque nos assuntos abordados, publicados no período de 1989-2005.

**Conclusão:** Os marcadores laboratoriais são úteis na avaliação do choque séptico, auxiliando no diagnóstico e na detecção precoce de disfunções orgânicas. No sangue e na urina destes pacientes se refletem as alterações biofísico-químicas que se operam nos tecidos, na vigência da deficiência circulatória dos chocados. A análise laboratorial pode revelar a maioria das alterações fisiopatológicas.

**UNITERMOS:** MARCADORES BIOLÓGICOS; CHOQUE SÉPTICO; TÉCNICAS E PROCEDIMENTOS DE LABORATÓRIO.

### ABSTRACT

**Objective:** Review on the main laboratory markers in the diagnosis of the septic shock.

**Methods:** The authors revised books and scientific goods, with focus in the approached subjects, published in the period of 1989-2005.

**Conclusions:** The laboratory markers are useful in the evaluation of the septic shock, aiding in the diagnosis and in the precocious detection of organic dysfunctions. In the blood and in the urine of these patient are reflected the alterations biophysical-chemistries in the tissues, in the validity of the circulatory deficiency of the shocked ones. The laboratory analysis can reveal most of the physiopathologic alterations.

**KEY WORDS:** SHOCK, SEPTIC; BIOLOGICAL MARKERS; LABORATORY TECHNIQUES AND PROCEDURES.

## INTRODUÇÃO

Independente da etiologia, o evento fisiopatológico primário no choque é a hipoperfusão tecidual, levando à hipóxia, à acidose e à disfunção orgânica<sup>(1,2)</sup>.

No choque séptico a síndrome é provocada pela presença de toxinas bacterianas na circulação. Embora possa ser produzido por toxinas de qualquer bactéria e até mesmo de vírus ou fungos, é principalmente provocado pelo lipopolissacarídeo (LPS) derivado da desintegra-

---

\* Pós-Graduanda do Curso de Especialização em Análises Clínicas, PUCRS.

\*\* Acadêmico do Curso de Farmácia. Bolsista do Laboratório de Pesquisa em Biofísica, PUCRS.

\*\*\* Doutora em Medicina. Professora da Disciplina de Biofísica, PUCRS.

\*\*\*\* Doutor em Bioquímica. Professor das Disciplinas de Biofísica e Bioquímica Clínica, PUCRS.

\*\*\*\*\* Doutora em Medicina. Professora das Disciplinas de Biofísica e Anatomia Humana, PUCRS.

ção da membrana celular de bactérias gram-negativas<sup>(3)</sup>.

O processo inicia-se com a infecção, fenômeno microbiano caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos (bactérias, vírus, fungos e outros agentes) ou à invasão de um tecido estéril de um hospedeiro pelos mesmos. O insulto infeccioso produz uma SRIS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica), semelhante aos não-infecciosos<sup>(4)</sup>.

Quando a SRIS é resultado de uma infecção comprovada, o termo sepse está indicado. Nesta circunstância clínica, o termo sepse representa uma SRIS na presença de infecção.

A sepse associada com disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão resultará numa sepse grave. Hipoperfusão e anormalidades de perfusão podem incluir, mas não serão limitadas a: acidose láctica, oligúria, acidose metabólica, hipoxemia e diminuição do nível de consciência ou sinais e sintomas de meningite<sup>(4)</sup>.

O choque séptico nada mais é do que um subcenário da sepse grave, sendo definido como sepse associada à hipotensão que persiste apesar da reanimação fluídica adequada acompanhada de hipoperfusão ou disfunção orgânica<sup>(4)</sup>.

O denominador comum na sepse e choque séptico é uma inflamação sistêmica que envolve principalmente a microcirculação, provocada pela ativação do endotélio, que passa de um estado normal anticoagulante para um estado pró-coagulante, com aumento na adesividade dos leucócitos e plaquetas<sup>(5)</sup>.

O paciente séptico apresenta alterações metabólicas decorrentes de produtos liberados pelas bactérias ou de substâncias sintetizadas pelo organismo para combater o agente agressor<sup>(6)</sup>. As alterações na microcirculação são centrais na instalação do cenário das alterações metabólicas nestes pacientes<sup>(7)</sup>.

Na vigência do choque séptico muitos mediadores humorais são liberados na reação inflamatória, tais como citocinas, enzimas, metabólitos teciduais, etc. Essas substâncias podem ser utilizadas como marcadores de choque séptico, que favorecem um diagnóstico precoce, dentre eles destacamos: Citocinas, Proteína C Reativa, Procalcitonina, Óxido Nítrico, Ácido Láctico, Creatinina, Bilirrubina e Troponina I.

## CITOCINAS

Após a inoculação de endotoxinas, várias células do organismo começam a liberar na circu-

lação sanguínea pequenas proteínas (citocinas) que induzem respostas por meio da ligação a receptores específicos<sup>(8,9)</sup>. A seqüência clássica é a liberação do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) seguido das interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) e 8 (IL-8), que são chamadas citocinas pró-inflamatórias<sup>(4)</sup>.

As citocinas TNF- $\alpha$  e IL-1 são os principais mediadores endógenos da resposta inflamatória. Possuem atividades semelhantes e sinérgicas, apesar de estruturalmente diferentes<sup>(4,11,8)</sup>. Em aproximadamente uma hora, ambos são secretados em grande quantidade na circulação, causando efeitos locais e à distância. São altamente tóxicos, mas necessários para alguns mecanismos de defesa, por isso, devem ser reguladas em diferentes níveis. Uma ou outra pode induzir a leucocitose através da estimulação da medula óssea<sup>(4)</sup>.

Altos níveis de TNF- $\alpha$  livre estão associados com morbidade e aumento da mortalidade no choque acompanhado de bacteremia por bacilos gram-negativos<sup>(12)</sup>. É uma citocina importante que ativa a contenção da infecção local, mas induz choque se liberado sistemicamente. Uma vez que a infecção se dissemina para a corrente circulatória, os mesmos mecanismos por meio dos quais o TNF- $\alpha$  reprime a infecção local com tanta eficiência, tornam-se catastróficos.

A liberação sistêmica de TNF- $\alpha$  causa vasodilatação e perda de volume plasmático, devido a um aumento da permeabilidade vascular, conduzindo ao choque. No choque séptico, a coagulação intravascular disseminada (CIVD) é igualmente deflagrada pelo TNF- $\alpha$ , levando à formação de coágulos nos pequenos vasos e ao consumo de proteínas da coagulação, de modo que o paciente perde a capacidade de coagular o sangue de maneira apropriada. Tal condição leva frequentemente à falência dos órgãos vitais, como rins, fígado, coração e pulmões, que são rapidamente comprometidos pela insuficiência de perfusão normal<sup>(13)</sup>.

A interleucina-1 (IL-1) promove, em condições normais, a ativação e maturação linfocitária, mas se comporta como mediador humoral danoso no choque séptico quando é liberada em níveis elevados, provocando hipermetabolismo intenso e alterações sangüíneas: proteólise muscular, febre, hipermetabolismo, proliferação de neutrófilos e linfócitos<sup>(3)</sup>.

Virtualmente todas as células do organismo podem produzir a IL-6, porém, os monócitos, macrófagos e as células endoteliais são os princi-

país produtores durante a sepse, enquanto o TNF- $\alpha$ , a IL-1 e a endotoxina são os estimulantes<sup>(4)</sup>.

A IL-6 possui uma atividade variada, entre as quais o crescimento e diferenciação de células T e B, produção de proteínas de fase aguda e febre<sup>(13)</sup>. Talvez, a principal função da IL-6 *in vivo* seja sua capacidade de induzir a síntese de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos<sup>(4)</sup>.

Embora, no grupo das interleucinas, a mais importante seja a IL-1, estudos recentes<sup>(14,15)</sup> estão relacionando os níveis mais altos de mortalidade à presença de níveis aumentados de IL-6<sup>(15)</sup>.

## PROTEÍNA C REATIVA - PCR

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos após um estímulo de mediadores inflamatórios, como a IL-6 e IL-8<sup>(16)</sup>.

A elevação das chamadas proteínas de fase aguda é importante para o diagnóstico e monitoramento da evolução do processo infeccioso. Elas incluem: alfa 1-antitripsina, glicoproteína ácida, haptoglobina, ceruloplasmina, fibrinogênio e proteína C reativa. A PCR é a proteína de fase aguda que se eleva mais rapidamente e que retorna ao normal mais precocemente com o sucesso da terapia<sup>(12)</sup>. Ela pode ter propriedades pró e antiinflamatórias<sup>(17)</sup>.

Ao contrário das citocinas e procalcitonina, os níveis plasmáticos de PCR atingem seu pico após 24-36 horas, havendo certo retardo para diagnosticar-se choque séptico em suas fases iniciais<sup>(18,19)</sup>.

É provavelmente o marcador mais frequentemente utilizado para determinar a presença e dimensionar a gravidade da reação inflamatória. Enquanto alguns autores encontram uma associação com a severidade da sepse e choque séptico<sup>(20,21)</sup>, outros questionam o valor da PCR elevada no diagnóstico da sepse e na estratificação de sua gravidade.

## PROCALCITONINA (PCT)

A PCT é um pró-peptídeo do hormônio calcitonina, o qual normalmente é produzido pelas células parafoliculares da glândula tireóide<sup>(22)</sup>. Em indivíduos saudáveis, os níveis circulantes de PCT são muito baixos (<0,1 ng/ml). Em pacientes com sepse, os níveis plasmáticos aumentam substancialmente, algumas vezes acima de

várias centenas de nanogramas por mililitro<sup>(18)</sup>. Em pacientes com choque séptico, aumentando até 100-10.000 vezes. Os valores de PCT relatados no início do choque séptico são os mais elevados em comparação com outras categorias de inflamação<sup>(17)</sup>.

No estudo de Harbath e cols. (2001) com 78 pacientes, o ponto de corte da PCT em 1,1 ng/ml resultou em uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 78% para diferenciar os pacientes com SRIS daqueles com sepse, sepse severa e choque séptico<sup>(23)</sup>. Níveis persistentemente elevados na concentração de PCT associam-se a mau prognóstico<sup>(23,24,25)</sup>.

A PCT correlaciona-se estreitamente com a gravidade da sepse e disfunção orgânica.

## ÓXIDO NÍTRICO (NO)

O óxido nítrico é um vasodilatador endógeno que é produzido pelas óxido nítrico sintetases (NOS). Atualmente são conhecidas três isoformas de NOS: neuronal, induzível e endotelial, sendo cada uma delas codificada por genes diferentes<sup>(26)</sup>.

Duas dessas isoformas da NOS, endotelial e neuronal, são expressas constitutivamente em condições normais e são denominadas coletivamente de óxido nítrico sintetases constitucionais (cNOS). Tem sido sugerido que a superprodução da forma induzível (iNOS) contribui para a vasodilatação e hipotensão observadas nos pacientes com choque séptico<sup>(26)</sup>. O gene da iNOS é induzido em quase todos os órgãos e em múltiplas células durante a endotoxemia<sup>(4)</sup>.

A hiperprodução de NO pode contribuir para a falência circulatória, disfunção miocárdica, lesão orgânica e ultimar o desenvolvimento da disfunção de múltiplos órgãos (DMO)<sup>(4)</sup>.

## ÁCIDO LÁTICO

O ácido lático (lactato), um intermediário do metabolismo dos carboidratos, é derivado predominantemente do músculo esquelético, cérebro e eritrócitos. A concentração sanguínea é dependente da taxa de produção e taxa de metabolismo do fígado e rins<sup>(27)</sup>.

No estado de choque, a acidose ocorre devido a má oxigenação tecidual. A acidose láctica não é incomum e pode levar a uma taxa de mortalidade superior a 60%, que pode chegar a 100% quando combinada com a hipovolemia<sup>(28)</sup>.

Dosagens seriadas de lactado são realizadas no acompanhamento terapêutico do paciente e seus níveis devem ser mantidos inferiores a 2,0 mmol/L ou 18,9 mg/dL, dependendo da metodologia utilizada. Não existe uma concentração uniformemente aceita para o diagnóstico de acidose láctica, mas concentrações acima de 5 mmol/L e  $\text{pH} < 7,25$  indicam uma acidose láctica significativa<sup>(27)</sup>.

A elevação do lactato sangüíneo em pacientes críticos normalmente é interpretada como um sinal de perfusão tecidual inadequada. No estudo de Suistomaa et al.<sup>(29)</sup>, a hiperlactatemia presente no início do quadro de choque esteve associada a uma maior mortalidade do que a hiperlactatemia que se desenvolveu tardiamente.

## ELETRÓLITOS

O papel dos eletrólitos no organismo é bastante variado. Entre as várias funções destacamos: manter a pressão osmótica e a distribuição de água nos vários compartimentos do corpo, manter o pH fisiológico, e regular a função apropriada do coração e músculos<sup>(30)</sup>.

### Sódio (Na<sup>+</sup>)

O sódio é o cátion que está em maior concentração no meio extracelular e é responsável por quase a metade da osmolaridade plasmática. A concentração sérica varia entre 135 a 145 mmol/L<sup>(17,30)</sup>.

O mecanismo de transporte do sódio é chamado de bomba de sódio. Uma das funções mais importantes desta é a de impedir o intumescimento contínuo das células<sup>(31)</sup>.

No choque séptico, a partir do momento em que a célula deixa de receber seu suprimento normal de oxigênio, ocorre alteração do metabolismo aeróbico normal da célula para a forma anaeróbica, causando a redução do número de moléculas de ATP (Adenosina Trifosfato) necessárias ao acionamento normal da bomba de sódio. O não acionamento da bomba de sódio faz com que o sódio fique dentro da célula, levando a séria alteração do potencial de membrana e ao ingresso de água para o interior da célula (edema celular)<sup>(3)</sup>.

Valores de sódio inferiores a 120 mmol/L resultam em fraqueza e valores entre 90 a 105 mmol/L em sinais e sintomas graves de comprometimento neurológico, tais como náusea, cefaléia, letargia, confusão, coma e insuficiência respiratória<sup>(31,32)</sup>.

### Potássio (K<sup>+</sup>)

O potássio é o cátion que está em maior concentração no meio intracelular. O baixo teor no líquido extracelular se deve a atividade da bomba de sódio, localizada na membrana celular, que expulsa o sódio das células, enquanto promove a captação ativa do potássio<sup>(30)</sup>.

Os valores séricos esperados devem situar-se entre 3,5 a 5,1 mmol/L<sup>(30,32)</sup>.

A acidose metabólica, presente no choque séptico, faz com que ocorra um aumento na concentração sérica de potássio, resultante do movimento do potássio intracelular para o extracelular<sup>(17,30)</sup>.

A hipercalemia (aumento na concentração de potássio), geralmente assintomática, é uma emergência médica quando os níveis de potássio são superiores a 6,5 mmol/L, devido ao alto potencial arritmogênico, podendo causar arritmias cardíacas letais<sup>(33,34)</sup>.

### Cálcio (Ca<sup>++</sup>)

O cálcio está presente quase que exclusivamente no plasma sob três formas distintas: cálcio livre e ionizado (forma fisiologicamente ativa), complexado com uma variedade de ânions (particularmente fosfato e citrato) e ligado a proteínas plasmáticas (especialmente a albumina). No acompanhamento clínico, o cálcio iônico oferece vantagens por se referir à fração fisiologicamente atuante. Dentre as inúmeras funções do cálcio destacam-se os processos de coagulação sangüínea, excitabilidade do músculo esquelético e cardíaco, e permeabilidade da membrana no intercâmbio de sódio e potássio<sup>(17,30)</sup>.

Seu intervalo de referência encontra-se situado entre 8,4 a 10,2 mg/dL para o cálcio total e 1,10 a 1,30 mmol/L para o cálcio iônico<sup>(17)</sup>.

Em pacientes com choque séptico, tem sido relatada uma diminuição nos níveis de cálcio<sup>(35)</sup>.

Uma concentração baixa de cálcio no líquido extracelular causa impulsos espontâneos nos nervos periféricos, resultando em contração tetânica dos músculos por todo o corpo com consequente morte por paralisia respiratória<sup>(36)</sup>.

### Magnésio (Mg<sup>2+</sup>)

O magnésio é o quarto cátion mais abundante no corpo e o segundo cátion mais concentrado no compartimento intracelular<sup>(30)</sup>.

Sua função correlaciona-se como ativador de várias enzimas e preservação da estrutura macromolecular do DNA, RNA e na síntese

protéica. Sua importância clínica é significativamente maior quando se encontra diminuído<sup>(17)</sup>, como ocorre no choque séptico. A concentração de magnésio extracelular é baixa, apenas 1,8 a 2,5 mEq/L. A diminuição das concentrações podem causar irritabilidade neuromuscular severa, tetania, convulsões, vasodilatação periférica e arritmias cardíacas<sup>(36,30)</sup>.

As diminuições do magnésio raramente ocorrem como um fenômeno isolado. Geralmente são acompanhadas por distúrbios no metabolismo do potássio, cálcio e fósforo<sup>(30)</sup>.

## GLICEMIA

A glicose é o fornecedor central de energia do metabolismo humano. A concentração de glicose no plasma (nível de glicose sanguínea) é determinada, por um lado, pelo gasto de glicose e, por outro lado, por sua reposição<sup>(31)</sup>.

Os níveis séricos de glicose estão aumentados em pacientes com choque séptico, devido a gliconeogênese hepática (principalmente a partir de proteínas), a qual ocorre em função da insuficiência de oxigênio<sup>(37)</sup>. O balanço entre insulina e seus hormônios contra-reguladores (glucagon, cortisol e catecolaminas) é alterado na resposta metabólica para a sepse, como consequência, as ações da insulina são antagonizadas pelos hormônios contra-reguladores<sup>(38,4)</sup>.

Níveis elevados de glicose agem sobre o processo inflamatório levando à uma adicional liberação de mediadores pró-inflamatórios (TNF- $\alpha$  e IL-6) e disfunção endotelial e neutrófila<sup>(38)</sup>.

## MARCADORES DE FUNÇÃO RENAL

Os rins sofrem intensa isquemia ao curso do choque séptico. A deficiência de perfusão que dela decorre leva à diminuição da filtração glomerular, com retenção de resíduos metabólicos e auto-intoxicação<sup>(3)</sup>.

No choque, a presença de sinais clínicos de azotemia e oligúria obriga à solicitação de dosagens de uréia e creatinina a fim de diagnosticar insuficiência renal<sup>(17)</sup>.

### Creatinina

A creatinina é o produto catabólico da fosfatocreatina, do músculo esquelético. A creatinina é excretada pelos rins, principalmente por filtração glomerular. Em geral, uma duplicação dos valores da creatinina indica perda de 50% da função renal<sup>(33,31)</sup>.

Seu valor de referência situa-se entre 0,8 a 1,3 mg/dL para homens e 0,7 a 1,2 mg/dL para mulheres<sup>(17,30,31)</sup>.

### Uréia

A uréia é o maior produto final do catabolismo de aminoácidos e proteínas, sendo gerada no fígado e excretada, quase que exclusivamente, pelos rins<sup>(17)</sup>.

O nível de uréia no plasma é afetado pela função renal, conteúdo protéico da dieta e teor do catabolismo protéico, e estado de hidratação do paciente. Apesar dessas limitações, entretanto, o nível de uréia ainda serve como um marcador de insuficiência renal<sup>(30)</sup>.

Seu valor de referência situa-se entre 10 a 40 mg/dL<sup>(30,31)</sup>.

## MARCADORES DE FUNÇÃO HEPÁTICA

O fígado é o órgão central do metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios, e sua depressão leva à perda da habilidade de síntese das proteínas plasmáticas, do fibrinogênio, da protrombina; perda do poder de desaminar aminoácidos; falência da excreção da bile; distúrbios dos sistemas enzimáticos, etc.<sup>(3)</sup>.

Muitas enzimas são sintetizadas pelo fígado, mas nem todas são úteis no diagnóstico de distúrbios hepáticos. Dentre as enzimas de interesse clínico mais utilizadas estão as aminotransferases (transaminases)<sup>(30)</sup>.

Elevações nas concentrações das transaminases e bilirrubina comprovam um quadro de icterícia freqüentemente encontrado em pacientes sépticos<sup>(17)</sup>.

### Aminotransferases

A hipotensão arterial é uma das principais causas de insuficiência hepática. Nos pacientes com dano hepatocelular agudo geralmente encontra-se aumento na atividade das aminotransferases que podem estar elevadas mais de 50 vezes que o normal. A AST (aspartato aminotransferase) muito elevada, com uma elevação brusca e um rápido retorno aos valores basais, pode ser observada em pacientes com fígado de choque, secundária à anóxia<sup>(17)</sup>. Os valores de referência da AST situam-se entre 17 a 59 U/L para homens e 14 a 36 U/L para mulheres<sup>(31)</sup>.

Níveis aumentados de ALT (alanina aminotransferase) também estão associados à lesão hepatocelular, sendo mais específica que AST e

permanecendo aumentada por mais tempo<sup>(30)</sup>. Os valores de referência da ALT situam-se entre 21 a 72 U/L para homens e 09 a 52 U/L para mulheres<sup>(31)</sup>.

### Bilirrubinas

A bilirrubina total é formada pela bilirrubina indireta e direta. Níveis elevados de bilirrubina total e direta são encontrados na lesão hepatocelular<sup>(31)</sup>.

A icterícia é o sinal mais precoce de uma série de patologias hepáticas e biliares, incluindo o choque séptico. Torna-se evidente clinicamente quando as concentrações plasmáticas de bilirrubina total excedem 3,0 mg/dL<sup>(30)</sup>.

Os valores de referência situam-se entre 0,3 a 1,0 mg/dL para a bilirrubina total e até 0,2 mg/dL para a bilirrubina direta<sup>(30,31)</sup>.

### MARCADOR DE LESÃO MIOCÁRDICA - TROPONINA I

Troponinas cardíacas tem surgido como marcadores sensíveis e específicos para determinar danos miocárdicos<sup>(39)</sup>.

Embora a forma majoritária da troponina esteja localizada dentro do aparato contrátil, uma pequena fração de troponina T (cTnT) e troponina I (cTnI) é encontrada livre no citoplasma. A especificidade é a chave do sucesso de testes para estas proteínas: troponinas cardíacas T e I não são encontradas em qualquer outro tecido humano além do coração<sup>(40)</sup>. Nos estudos comparativos entre as troponinas T e I, destaca-se uma melhor sensibilidade para a I, a qual apresenta sensibilidade semelhante à enzima Creatino Kinase-Fração MB (CKMB), porém, uma melhor especificidade podendo ser utilizada para detecção precoce, acompanhamento e prognóstico das doenças coronarianas agudas. Sua elevação ocorre de três a seis horas do início dos sintomas, atinge o pico entre 14 e 20 horas, retornando aos níveis próximos do normal em cinco a sete dias. Pela metodologia de quimioluminescência o valor de referência para a troponina I é inferior a 1 ng/mL<sup>(41,42)</sup>.

No choque séptico, existe uma correlação entre a concentração de cTnI no soro com a disfunção miocárdica. Níveis elevados de cTnI prediz o aumento na severidade do choque séptico e elevação da mortalidade. A maior vantagem da cTnI é sua habilidade para detectar danos celulares miocárdicos que é indetectável pelos métodos enzimáticos convencionais<sup>(39)</sup>.

## O LABORATÓRIO CLÍNICO NO MONITORAMENTO DE PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO

O diagnóstico do estado de choque é relativamente simples e pode ser realizado por meio dos sinais clínicos clássicos. Porém, o mais importante não é o simples diagnóstico da presença de choque séptico, mas sim a avaliação de sua intensidade, o conhecimento de seu estágio evolutivo e a identificação de todos os problemas hemodinâmicos, biológicos, físicos e químicos presentes, bem como o grau de comprometimento celular ocorrido<sup>(3)</sup>. Sendo assim, as análises laboratoriais a seguir são de grande importância:

### Volume urinário

A medida do volume urinário horário é o mais valioso meio de avaliação da perfusão renal, e, conseqüentemente, da perfusão dos órgãos vitais. Um pequeno volume urinário, abaixo de 30 mL/h, significa deficiência de perfusão. No choque séptico, o grau de oligúria juntamente com o grau de deficiência perfusional, serve para avaliar a gravidade do processo ou a recuperação do enfermo quanto a diurese aumenta<sup>(3)</sup>.

### Medida do pH, pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub>

São medidas realizadas no sangue arterial, e decisivas para evolução da gravidade do processo e para indicação da melhor terapêutica a ser empreendida<sup>(3)</sup>.

Quando há suspeita de desequilíbrio ácido-básico, a análise dos gases sanguíneos e pH é necessária para uma avaliação do padrão de desequilíbrio. É importante que sejam registradas as condições ventilatórias no momento da coleta de sangue (respiração em ar ambiente, inalação de oxigênio por cateter ou máscara, ventilação mecânica, etc.)<sup>(17)</sup>.

O primeiro parâmetro a ser avaliado na análise dos gases sanguíneos é:

#### pCO<sub>2</sub>

Um parâmetro direto e sensível que expressa se a ventilação alveolar está correta em vista das demandas metabólicas atuais. Como a pCO<sub>2</sub> é uma expressão da ventilação, pode-se afirmar que<sup>(30)</sup>: Com uma pCO<sub>2</sub> < 30 mm/hg existe hiperventilação alveolar; Com uma pCO<sub>2</sub> entre 30 e 45 mm/hg existe uma ventilação normal; Com uma pCO<sub>2</sub> > 45 mm/hg existe insuficiência respiratória. Assim, o valor da pCO<sub>2</sub> oferece uma

informação clara acerca da ventilação pulmonar do paciente.

No choque séptico encontramos uma hiperventilação verificada pela pressão do  $p\text{CO}_2 < 32 \text{ mm/hg}$ <sup>(3,4)</sup>.

### *pH Arterial*

Para diagnosticar qualquer transtorno do equilíbrio ácido-base é necessária a determinação do pH. A medida do pH informa se o paciente está normoacidêmico ou se sofre uma acidemia ( $\text{pH} < 7,36$ ) ou alcalemia ( $\text{pH} > 7,42$ )<sup>(30)</sup>.

No choque séptico ocorre uma acidose metabólica (diminuição do pH sanguíneo), devido ao aumento de formação de ácido lático por hipóxia, associada com má oxigenação tecidual<sup>(17)</sup>.

### *pO<sub>2</sub>*

A medida de  $p\text{O}_2$  no sangue arterial (valores de referência: 80-110 mm/hg) é de grande valor na avaliação da respiração e na eficiência da terapia pelo oxigênio.

Resultados das medidas de  $p\text{O}_2$  estão alterados quando a capacidade de transporte do oxigênio no sangue é afetada<sup>(30)</sup>. O grau de hipoxemia presente é revelado pela  $p\text{O}_2$ . Valores baixos de  $p\text{O}_2$  indicam hipoxemia<sup>(3)</sup>.

## **Hemograma**

### *Série Vermelha*

Redução na deformabilidade dos eritrócitos.

Nos quadros prolongados de sepse, a produção e a sobrevivência dos eritrócitos estão diminuídas. Os eritrócitos normais têm uma forma bicôncava, podendo alterar-se à medida que transita entre os capilares. Essa deformabilidade é vital para a preservação da perfusão na microcirculação, principalmente quando a pressão de perfusão está diminuída. Quando há redução na deformabilidade, o tempo necessário para a passagem dos eritrócitos através dos capilares é aumentado, podendo ocorrer bloqueio dos mesmos<sup>(43)</sup>.

A deformabilidade dos eritrócitos é afetada no choque pela acidose e hipotermia e, quando associada a coagulopatia, esta tríade é conhecida como triângulo da morte, um achado indicativo de mau prognóstico no choque<sup>(44)</sup>.

### *Série Branca*

No choque séptico geralmente encontra-se leucocitose neutrofílica com presença de células jovens. Em alguns casos, podem ser até eviden-

ciadas reações leucemóides com contagens superiores a 50.000/mm<sup>3</sup><sup>(27)</sup>. Mais importante do que a leucocitose são as alterações morfológicas nos neutrófilos como a presença de células jovens (desvio à esquerda), e também a presença de granulações tóxicas finas ou grosseiras e vacuolização citoplasmática, indicando atividade celular intensa<sup>(17)</sup>.

### *Coagulação*

Distúrbios da coagulação sanguínea são frequentemente observados nos choques graves, como é o choque séptico. Inicialmente, e na maior parte do curso, verifica-se um aumento da coagulabilidade (hipercoagulabilidade) e, nas fases mais tardias, poder ser observado a hipo ou a incoagulabilidade sanguínea.

#### *a) plaquetas*

O número normal varia de 150.000 a 450.000 por microlitro de sangue. A trombocitopenia é um achado comum na CIVD. No entanto, os sintomas clínicos geralmente só aparecem em níveis inferiores a 100.000/microlitro.

Trombocitopenia isolada pode ser encontrada em torno de 30% do início do quadro séptico<sup>(17)</sup>.

#### *b) Fibrinogênio*

É o fator de coagulação mais abundante e que forma o coágulo de fibrina. Os níveis de fibrinogênio tornam-se elevados com os outros reagentes de fase aguda. Encontra-se diminuído na CIVD devido à depleção dos fatores de coagulação. Seu intervalo de referência situa-se entre 200-400 mg/dL<sup>(17)</sup>.

#### *c) D-Dímero*

É um dos produtos de degradação da fibrina, ou seja, o teste é específico para a detecção da fibrinólise decorrente de fenômenos trombóticos. Níveis elevados são encontrados na CIVD. O valor de referência é inferior a 500 ng/ml<sup>(17)</sup>.

## **Pesquisa do foco infeccioso**

A pesquisa do foco infeccioso é parte obrigatória da abordagem diagnóstica do choque séptico, uma vez que pode orientar o tratamento antimicrobiano<sup>(45)</sup>. Antes de o paciente receber terapia antimicrobiana empírica é preciso coletar amostras de sangue, urina, secreções, líquidos cavitários ou coleções localizadas suspeitas de ser o provável foco infeccioso e enviar para cultura. Exames de rápida realização com o exa-

me direto a fresco para a pesquisa de fungos e parasita, como também a bacterioscopia (gram), provas imunológicas e técnicas de biologia molecular constituem ferramentas úteis para detectar diretamente patógenos bacterianos em amostras clínicas, contribuindo para um diagnóstico rápido e direcionamento precoce da antibioticoterapia<sup>(17)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As citocinas são os principais desencadeadores da resposta inflamatória sistêmica, pois são de surgimento precoce, entretanto, elas estão marcadamente elevadas em uma variedade de doenças inflamatórias não infecciosas como queimaduras, trauma, pancreatite, etc. O significado do diagnóstico de concentrações elevadas de citocinas no plasma de pacientes críticos, ainda é questionado em função de sua falta de especificidade.

A PCR é provavelmente o marcador mais frequentemente utilizado para determinar a presença e dimensionar a gravidade da reação inflamatória, entretanto, os níveis plasmáticos de PCR também estão elevados em infecções de menor repercussão, permanecem elevados durante vários dias após o foco infeccioso ser eliminado e podem estar alterados em inúmeros estados não-infecciosos como as doenças auto-imunes, tumores malignos e após cirurgia. Portanto, o valor da PCR no diagnóstico do choque séptico é fraco.

A hiperlactatemia possui um excelente valor de prognóstico em diversas formas de falência circulatória e, em especial, na sepse grave. Apesar disso, a interpretação deste achado possui algumas limitações. Nos pacientes sépticos, os altos níveis de lactado podem não ser secundários a metabolismo anaeróbico e, portanto, não indicar a presença de hipoxia tecidual.

A PCT apresenta inúmeras vantagens sobre os outros marcadores devido a sua larga faixa biológica (aumenta até 10.000 vezes), rapidez na sua detecção após o estímulo bacteriano (aproximadamente 2 horas), meia-vida longa (cerca de 24 horas) e fácil manejo laboratorial, além disso, os níveis de PCT correlacionam-se com a severidade da sepse e da disfunção orgânica.

A troponina I é um marcador sensível e específico para determinar danos miocárdicos, existindo uma correlação entre a concentração da mesma no soro com a disfunção miocárdica.

As análises laboratoriais como a medida dos gases sanguíneos, da coagulação sanguínea, as dosagens de creatinina e bilirrubina são extremamente importantes para o diagnóstico e prognóstico do choque séptico.

## REFERÊNCIAS

1. Factore LA. Choque. Rev Psiq Clín. 1997;24:8-10.
2. American Heart Association. A essência do suporte avançado de vida em cardiologia. In: Cummins R, editor. Suporte avançado de vida em cardiologia. Dallas: The Association; 1997. p.1-71.
3. Bogossian L. Choque séptico: recentes aquisições de fisiopatologia e do tratamento. São Paulo: Atheneu; 1992.
4. Carvalho WB, Kopelman BI, Branchini OG. Choque séptico em pediatria. Rio de Janeiro: Médica e Científica; 1999.
5. McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. Cardiovasc Res. 1996; 32:752-63.
6. Boné RC, Balck R, Cerra F. ACCP/SCCM Consensus Conference Comittee. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101: 1644-55.
7. Houtchens BA, Westewskow DR. Oxygen consumption in septic shock: collective review. Circ Shock. 1984; 13:361-84.
8. Dinarello CA. The proinflammatory cytokines interleukin-1 and tumor necrosis factor and treatment of the septic shock syndrome. J Infect Dis. 1991;163: 1177-84.
9. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença. Porto Alegre; ArtMed; 2002.
10. Pool EJ, Bouic P. The detection of pyrogens in sera from patients with symptoms of sepsis using an ex vivo whole blood culture assay. J Immunoassay. 1999;20: 1-11.
11. Damas P, Canivet JL, de Groot D, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. Crit Care Med. 1997; 25:405-12.
12. Belov L, Meher-Homji V, Putaswamy V, et al. Western blot analysis of bile or intestinal fluid from patients with septic shock or systemic inflammatory response syndrome, using antibodies to TNF-alpha, IL-1 alpha and IL-1 beta. Immunol Cell Biol. 1999;77:34-40.
13. Task Force American College of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Crit Care Med. 1999;27: 639-60.
14. Fong Y, Tracey KJ, Moldawer LL, et al. Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia. J Exp Med. 1989;170:1627-33.
15. Guo Y, Wiener S, Winchurch RA, et al - Interleukin 6, a potent immunoregulatory cytokine in burn patient serum. Surg Forum. 1989;40:58-60.
16. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340:448-54.

17. Dias FS, organizador. Choque. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2002.
18. Brunkhorst FM, Heinz U, Forchi ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24:888-9.
19. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr.* 1997;86:209-12.
20. Engel A, Mack E, Kern P, et al. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection.* 1998;26:213-21.
21. Vadas P, Stefanski E, Grouix B, et al. Inhibition of human group II phospholipase A2 by C-reactive protein in vitro. *J Lipid Mediat Cell Signal.* 1995;11:187-200.
22. Snider RH Jr, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med.* 1997;45:552-60.
23. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396-402.
24. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, et al. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2591-4.
25. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28:977-83.
26. NG-methyl-L-arginine inhibits tumor necrosis factor-induced hypotension: implications for the involvement of nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:3629-32.
27. Jon J, Tintinalli JE, Ruiz E, et al. Choque séptico: emergências médicas. 4ª ed. Washington: American College of Emergency Physicians; 1996. p.200-8.
28. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry. 2ª ed. Philadelphia: Saunders; 1994.
29. Suistomaa M, Ruokonen E, Kari A, et al. Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock.* 2000;14:8-12.
30. Motta VT. Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações. 4ª ed. Caxias do Sul, EDUCS; 2003.
31. Silbernagl S, Despopoulos A. Fisiologia: texto e atlas. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
32. Tietz N W, editor. Clinical guide to laboratory tests. 2ª ed. Philadelphia: Saunders; 1990.
33. Haycock GB. Management of acute and chronic renal failure in the newborn. *Semin Neonatol.* 2003;8:325-34.
34. Xavier RM, Albuquerque GC, Barros E. Laboratório na prática clínica: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2005.
35. Davis TM, Li GQ, Guo XB, et al. Serum ionized calcium, serum and intracellular phosphate, and serum parathormone concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87:49-53.
36. Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
37. Nitenberg G. Metabolic response to sepsis. In: Dhainaut JF, Thijs LG, Park G, editors. Septic shock. London: Saunders; 2000. p.327-38.
38. Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, et al. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol.* 2004;75:413-21.
39. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* 2004;95:13-7.
40. Wu AHB. Troponina cardíaca: marcador de lesão do miocárdio para o próximo milênio. *LAES/HAES.* 1998;19:240-4.
41. Bakker AJ, Koelemay MJ, Gorgels JP, et al. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet.* 1993;342:1220-2.
42. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.
43. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med.* 1996;24:1072-8.
44. Ku J, Brasel KJ, Baker CC, et al. Triangle of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy. *New Horiz.* 1999;7:61-72.
45. Lowell SY. Sepsis síndrome. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editors. Mandel, Douglas and Benett's principles and practice of infectious diseases. 5ª ed. Philadelphia; Churchill Livingstone; 2000. p.806-17.

**Endereço para correspondência:**

FERNANDA BORDIGNON NUNES  
Departamento de Biologia Celular e Molecular  
Laboratório de Pesquisa em Biofísica  
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 12C sala 263 - Cx. Postal 1429  
CEP 90000-000, Porto Alegre, RS, Brasil  
Fone: (51)3320-3500 ramal 4147  
E-mail: fnunes@terra.com.br