

Correlação entre temperatura corporal, pressão arterial e concentração plasmática de óxido nítrico em pacientes com sepse

Flávia Helena Pereira¹
Marcelo Eduardo Batalhão²
Evelin Capellari Cárnio³

Objetivo: pesquisar se há relação entre os níveis plasmáticos de nitrato e os valores da temperatura corporal e os da pressão arterial em pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico. Método: estudo prospectivo observacional, desenvolvido em hospital brasileiro. Os dados foram coletados entre julho e dezembro de 2009. Vinte e nove pacientes foram incluídos na amostra. Foi realizada a coleta do sangue (10mL) para posterior análise dos níveis plasmáticos de nitrato, em laboratório. Resultados: a síntese de óxido nítrico está aumentada em pacientes com choque séptico e está inversamente relacionada aos valores de temperatura corporal. Conclusão: esses dados mostram que a medição da temperatura corporal e a observação de quadros hipotérmicos em pacientes sépticos podem ser importantes para guiar a enfermagem, no que se refere à evolução de sujeitos com sepse, para o estado de choque séptico.

Descritores: Sepse; Endotoxemia; Temperatura Corporal; Óxido Nítrico Sintase.

¹ MSc, Professor, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sul de Minas Gerais, Machado, MG, Brasil.

² MSc, Especialista de Laboratório, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

³ PhD, Professor Associado, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Evelin Capellari Cárnio
Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
Av. Bandeirantes, 3900
Bairro: Monte Alegre
CEP: 14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil
E-mail: carnioec@eerp.usp.br

Copyright © 2014 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial (CC BY-NC).

Esta licença permite que outros distribuam, editem, adaptem e criem obras não comerciais e, apesar de suas obras novas deverem créditos a você e ser não comerciais, não precisam ser licenciadas nos mesmos termos.

Introdução

O choque séptico é complicação séria e progressiva, nas unidades de cuidado intensivo; possui índice elevado de mortalidade (30-90%). Está caracterizado por vasodilatação periférica arteriolar, que resulta em diminuição sistêmica da resistência vascular, alto débito cardíaco, hipertensão e em inadequada perfusão tissular – como resposta aos elementos bacterianos⁽¹⁾.

Às enfermeiras das áreas de cuidados clínicos, cirúrgicos e intensivos requerem-se treinamento específico para reconhecer os sintomas da sepse antes que ela progrida para a complicação mais comum – o choque séptico. Um estrito monitoramento pode permitir a prevenção desse risco potencial no ambiente médico-cirúrgico, especialmente avaliando os sinais vitais; o que é recomendado pelo atual consenso dos guias de prática e pelas terapias orientadas a objetivos⁽²⁾.

A fisiopatologia da sepse, sepse grave e do choque séptico inclui um papel complexo desempenhado pelas citocinas, espécies reativas ao oxigênio, como o Óxido Nítrico (NO). Tem sido estabelecido por Salomão e colaboradores que a geração de NO aumenta no choque séptico, quando comparada a pacientes com sepse ou sepse grave, e sua persistência é associada com mau resultado⁽³⁾.

O choque séptico tem sido frequentemente associado a um distúrbio da temperatura corporal e com profunda queda da pressão arterial, parcialmente explicada pela indução de enzimas vasoativas. A Enzima Óxido Nítrico-sintase Induzível (iNOS) se expressa rapidamente no componente do músculo liso vascular das artérias e das veias⁽¹⁾. Nessas condições, níveis muito altos do gás vasodilatador de óxido nítrico são formados localmente, fazendo com que os vasos tenham resposta baixa aos mecanismos constritores⁽¹⁾. Respostas termorreguladoras à sepse podem induzir estado febril, hipotermia, ou uma mistura de hipotermia e estado febril. Sabe-se que a febre é o sinal de termorregulação mais comum da sepse, porém, a hipotermia também pode ocorrer no estado crítico de choque, e acredita-se que agrava significativamente o prognóstico do paciente⁽⁴⁾.

Alterações termorreguladoras têm sido atribuídas ao NO sintetizado em todo o organismo, que é impulsionado pela Enzima Óxido Nítrico-sintase (NOS). A primeira função atribuída ao NO como mediador biológico foi a demonstração da sua capacidade para produzir vasodilatação, denominado fator relaxante derivado do endotélio⁽⁵⁾. Porém, inúmeros estudos têm sugerido outra possível função para o NO; uma delas é a participação no controle da temperatura corporal, durante condições

fisiológicas e patológicas. Em animais de laboratório, como ratos e coelhos, tem-se demonstrado que o NO participa como mediador pirético na febre LPS induzida, já que a administração intravenosa L-NAME (éster metílico da N⁶-nitro-L-arginina, um inibidor NOS não específico) produz diminuição da temperatura corporal e supressão do estado febril⁽⁶⁾. Em contrapartida, a administração de NO, de doadores, no ventrículo cerebral, reduz a febre em coelhos, o que pode sugerir um papel antipirético do NO, atuando no Sistema Nervoso Central (SNC)⁽⁷⁾.

Vários estudos de enfermagem têm sido realizados sobre como os pacientes respondem às doenças ou se adaptam às mudanças, utilizando dados e observações provenientes da prática clínica e do desenvolvimento de suas pesquisas. Porém, são necessários mais estudos sobre essa temática para esclarecer a hipótese de que o NO participaria do controle da temperatura corporal e da pressão arterial, nos seres humanos, durante a sepse. Assim, a meta deste estudo foi correlacionar os níveis plasmáticos do NO com a temperatura corporal e a pressão sanguínea de pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico – para comprovar se o NO estaria participando do controle da função cardiovascular e de termorregulação, durante a sepse.

Materiais e métodos

Pacientes

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Brasil (Protocolo nºHCRP 7433/2008). Vinte e nove pacientes com diagnóstico clínico de sepse, sepse grave ou choque séptico foram recrutados para participar do estudo de monitoramento de sinais vitais durante a sepse, de acordo com o critério da *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference*⁽¹⁾. Os pacientes foram incluídos nas primeiras 72 horas dos sintomas de sepse ou 48 horas depois da primeira disfunção de órgãos (sepse grave) ou hipotensão refratária à infusão de líquidos via endovenosa (choque séptico). Amostras procedentes de sete pacientes com sepse, de cinco com sepse grave e dezessete com choque séptico foram usadas neste estudo. Pacientes menores de 18 anos ou com doença em estado terminal, como o câncer ou Sida, pacientes que estavam recebendo terapia experimental, pacientes com risco de morte iminente, ou que estavam morrendo, não foram incluídos neste estudo. As principais fontes de infecção foram: pulmões (15), trato urinário (3), abdômen (2) e outros (9). Morreram: três pacientes com sepse, um com sepse grave e 12 com choque séptico.

Coleta de dados

A análise do sangue se fez a partir de 10ml de amostras de sangue, obtidas das veias ou artérias; nos pacientes que não possuíam uma rede venosa adequada, a amostra de sangue foi tomada da artéria radial, braquial ou femoral. Em alguns pacientes foi usado, para mensurar a pressão arterial, o Dispositivo Invasivo (PAi), dessa maneira, o sangue foi coletado através desse dispositivo que não requer punção. Coletaram-se três amostras de cada paciente em intervalos de 12 horas entre cada uma. Somente um paciente evoluiu no diagnóstico de sepse grave para choque séptico. Assim, coletaram-se seis amostras de sangue (três amostras na fase de sepse e três amostras na fase de sepse grave), respeitou-se o intervalo de 12 horas entre as coletas.

Todos os pacientes encontravam-se em isolamento de contato para algumas bactérias resistentes. Utilizaram-se avental, óculos e luvas, no momento de coletar o sangue ou mensurar os sinais vitais. No caso de culturas positivas, os pacientes foram tratados com antibióticos específicos (alguns com mais de um antibiótico). A maioria dos pacientes tinha um tubo endotraqueal ou cânula de traqueotomia para ventilação mecânica (22 pacientes) sob sedação contínua; todos os que estavam em choque séptico receberam fármacos vasoativos para manter os níveis de pressão arterial (noradrenalina, dopamina ou dobutamina).

Além do diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico, houve diagnósticos adicionais. Um deles teve o diagnóstico confirmado de *influenza A vírus H1N1*. Dezesseis dos vinte e nove pacientes foram a óbito.

No mesmo tempo em que se coletou o sangue, avaliaram-se os sinais vitais. Para mensurar a temperatura corporal, utilizou-se de um termômetro manual com coluna de mercúrio (Incoterm). Para medir a temperatura corporal, o termômetro foi colocado na região axilar, onde se manteve por, aproximadamente, cinco minutos. Os outros parâmetros – frequência cardíaca, saturação de oxigênio e a pressão arterial – foram obtidos através de monitores cardíacos instalados nos pacientes; as marcas dos monitores eram Datex-Ohmeda e Dixtal DX 2010.

Mensuração do NO plasmático

Para controlar, especificamente, a síntese do NO, determinaram-se os níveis plasmáticos de nitrato, coletando sangue da veia periférica cada vez que se mensurava a temperatura do corpo. Um volume de 10ml de sangue foi coletado em tubos plásticos que continham heparina, que foi centrifugada durante 20 min, 2.000rpm,

a 4°C, para separação do plasma e armazenada a -70°C, antes da dosagem.

O nitrato total foi determinado usando-se o sistema de purga de Sievers (*Instruments Nitric Oxide Analyzer*). As amostras de plasma foram desproteïnadas usando-se etanol absoluto frio e, em seguida, foram injetadas em um recipiente de reação que continha Tricloreto de Vanádio (VCl_3), que converte o nitrato em NO. O NO produzido foi detectado por ozônio induzido por quimioluminescência. Os valores de pico de NO, das amostras de plasma, foram determinados usando a curva-padrão, construída com soluções de nitrato de sódio de várias concentrações (5, 10, 25, 50, 100 e 1.000 μ M).

Análise dos dados

Os resultados foram expressos como média e desvio-padrão (dp). As análises estatísticas desses dados foram feitas usando-se a análise unidirecional da variância (ANOVA), seguidas do teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer. A análise de Pearson foi usada para encontrar as correlações entre HOMA-IR e a concentração plasmática de nitrato. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Neste estudo foram incluídos 29 pacientes, obteve-se o total de 30 amostras (100% amostras – um paciente evoluiu de sepse grave para choque séptico). Das 30 amostras, 7 (22,58%) foram diagnosticadas como sepse, 5 (19,35%) como sepse grave e 18 (58,06%) como choque séptico.

A Figura 1 (1a) mostra os valores da temperatura corporal e (1b) os níveis de nitrato plasmático, dos três grupos (sepse, sepse grave e choque séptico). Não se encontraram diferenças significativas nos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico; porém, os níveis de nitrato plasmático foram significativamente altos para pacientes com choque séptico ($p < 0,05$) quando comparados aos pacientes com sepse ou sepse grave.

A Figura 2 mostra a correlação entre a temperatura corporal e os níveis de nitrato em pacientes com sepse (2a), sepse grave (2b) e choque séptico (2c). Não se encontrou correlação entre a temperatura corporal e os níveis plasmáticos de nitrato em pacientes sépticos, ou sépticos graves. Porém, houve correlação significativa entre esses parâmetros quando se analisaram os pacientes com choque séptico (coeficiente de Pearson -0,3991; $p = 0,0037$ e $r^2 = 0,1593$).

Não se encontraram diferenças significativas quando se verificou a pressão arterial em sujeitos

diagnosticados com sepse, sepse grave e choque séptico; porém, foi observada tendência a diminuir no grupo com choque séptico.

A Figura 3 mostra a correlação entre a Pressão Arterial Média (PAM) e os níveis de nitrato em pacientes

com sepse (3a), sepse grave (3b) e choque séptico (3c). Não se encontrou correlação significativa entre esses parâmetros em pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico.

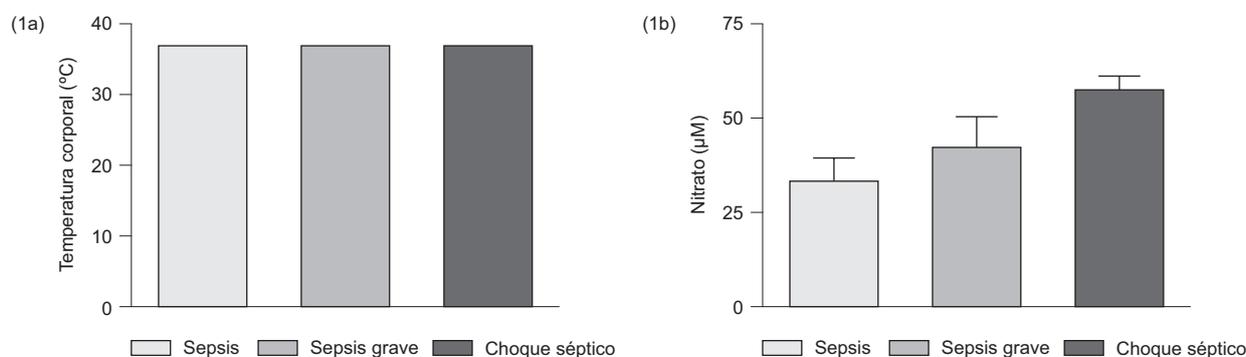
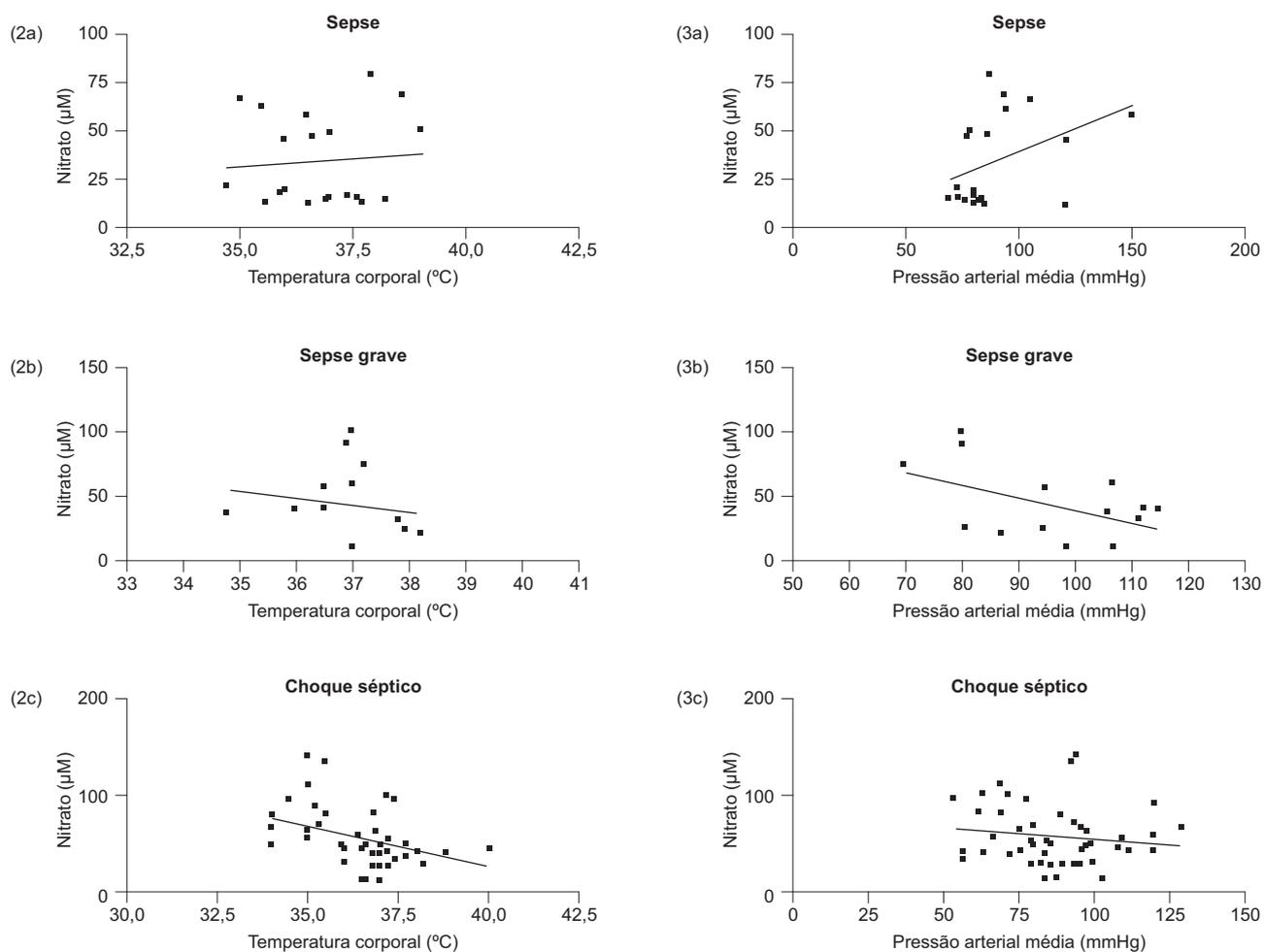


Figura 1 - Valores da temperatura corporal (1a) e níveis de nitrato plasmático (1b), dos três grupos (sepse, sepse grave e choque séptico)



Discussão

Este estudo mostra correlação negativa entre os valores da temperatura corporal e o nitrato plasmático em pacientes com diagnóstico de choque séptico.

O seguimento dos pacientes com endotoxemia requer a participação de enfermeiras com capacidade para reconhecer sinais e sintomas da sepse antes que evolua para o diagnóstico de choque séptico. Um controle cuidadoso pode prevenir o risco potencial, principalmente pelo monitoramento dos valores dos sinais vitais. Essa prática é recomendada pelo consenso de prática clínica mais recente⁽²⁾.

O choque séptico é a consequência de um conflito entre o patógeno e o sistema imune do hospedeiro⁽⁸⁾. Esse conflito induz resposta inflamatória intensa, culminando na síntese de uma produção excessiva de óxido nítrico, que apresenta efeitos benéficos e prejudiciais para o organismo⁽⁸⁾. Sabe-se que o óxido nítrico tem extensa atividade bactericida. Quando se produz através da ativação da enzima do óxido nítrico sintase induzível, presente principalmente nas células imunes, como os macrófagos e neutrófilos, pode conduzir à nitrosilação da membrana bacteriana⁽⁹⁾. Além da sua ação sobre o sistema imunológico, o óxido nítrico pode ser sintetizado em outros tecidos do corpo, através da ação de outros subtipos da enzima óxido nítrico-sintase, em seu substrato principal L-arginina⁽⁴⁾. A primeira função atribuída ao óxido nítrico como mediador biológico foi demonstrada através da sua capacidade para induzir a vasodilatação, sendo designado inicialmente como fator relaxante derivado do endotélio⁽⁵⁾.

Durante a sepse, a produção excessiva de óxido nítrico pelas células imunes pode induzir hipotensão severa resistente à terapia vasoconstritora, o que resulta em insuficiência orgânica generalizada⁽¹⁾. Porém, estudos mais recentes têm mostrado outras funções do óxido nítrico, por exemplo, a sua participação no controle da temperatura corporal em condições fisiológicas e fisiopatológicas. Foi demonstrado por Scammell que o óxido nítrico atua como mediador na febre induzida por endotoxinas em ratos. A administração de inibidores da síntese de óxido nítrico reduz a temperatura corporal, reduzindo a resposta febril nesses animais⁽⁶⁾.

Em compensação, a administração de fármacos capazes de doar óxido nítrico, tais como nitroprussiato de sódio, quando administrado dentro do ventrículo cerebral lateral, pode reduzir a febre, o que sugere um papel para o óxido nítrico como antipirético⁽⁷⁾.

A sepse e o choque séptico estão associados a mudanças no equilíbrio da temperatura corporal.

Respostas termorreguladoras à sepse podem induzir febre, hipotermia ou a combinação das duas. A febre é uma resposta bem conhecida e esperada durante a sepse, porém, a hipotermia pode ocorrer nos casos de choques sépticos e acredita-se que é um agravante no prognóstico do paciente⁽⁴⁾. Os efeitos benéficos da febre incluem: a) impedir o crescimento de bactérias, b) reduzir a replicação viral, c) melhorar a resposta do hospedeiro mediante o aumento da atividade da infiltração de leucócitos, d) ativação das células assassinas naturais, e) ativação de células T e f) produção de citocinas pelas células mononucleares. A febre também diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, o que pode facilitar a distribuição de oxigênio nos tecidos. Ao mesmo tempo, a febre pode mitigar os efeitos da endotoxina⁽¹⁰⁾.

Apesar de possuir um efeito neuroprotetor da hipotermia em alguns pacientes, o mecanismo da proteção e os efeitos deletérios não são compreendidos completamente, particularmente nos casos de infecção. Vários autores sugerem que a hipotermia nos casos de infecção grave indica a impossibilidade de continuar sua luta contra o agressor. Porém, outros estudos sugerem que a hipotermia é uma resposta controlada do corpo que muda o ponto de regulação do hipotálamo, estimulando a diminuição da produção e aumentando a perda de calor⁽⁶⁾.

Considerações finais

Este estudo mostra que sujeitos com choque séptico têm concentração de nitrato plasmático significativamente mais alta que aqueles com diagnóstico de sepse; isso sugere aumento na síntese de óxido nítrico, induzida pela ação do sistema imunológico.

Também se observou tendência a diminuir a temperatura corporal dos pacientes com choque séptico, porém, não foi estatisticamente significativa. Acredita-se que esse fato se deve à utilização de fármacos antipiréticos em sujeitos febris. Em compensação, observou-se que não há correlação entre a pressão do sangue arterial e a concentração plasmática de óxido nítrico.

Quando se analisou a correlação entre os valores da temperatura corporal e do nitrato plasmático, observou-se que há correlação negativa significativa entre esses dois parâmetros nos sujeitos com diagnóstico de choque séptico. Isso indica que quanto menor for a temperatura corporal desses pacientes maior será a concentração de óxido nítrico produzido pelo sistema imunológico deles.

A principal conclusão deste estudo é mostrar que a temperatura corporal está inversamente correlacionada às concentrações de óxido nítrico em pacientes com choque séptico. Isso é, quanto menor é a temperatura corporal

maior será a concentração de óxido nítrico. Sendo esse modulador um radical livre gasoso e altamente citotóxico, a medição da temperatura corporal pode ser uma indicação do agravamento do paciente. Assim, este estudo promove a melhoria da medição e avaliação dos sinais vitais dos pacientes, orientação particularmente dirigida à equipe da enfermagem que cuida da hipotermia.

Referências

1. Bone RC, Sibbald WJJ, Sprung C. The ACCP-SCCM Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644-55.
2. Giuliano KK. Continuous physiologic monitoring and the identification of sepsis: what is the Evidence supporting current clinical practice? *AACN Adv Crit Care*. 2006;17:215-23.
3. Santos SS, Brunialty MK, Rigato O, Machado FR, Silva E, Salomão R. Generation of nitric oxide and reactive oxygen species by neutrophils and monocytes from septic patients and association with outcomes. *Shock*. 2012;38:18-23.
4. Theilen H, Ragaller M. Therapy of hyperthermia and septic shock. Necessary or injurious? *Anaesthesiology*. 2007;6:949-52.
5. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. [Review]. *Pharmacology*. 1991;43:109-42.
6. Scammell TE, Elmquist JK, Saper CB. Inhibition of nitric oxide synthase produces hypothermia and depresses lipopolysaccharide fever. *Am J Physiol*. 1996;271:R333-8.
7. Saia RS, Oliveira-Pelegrin GR, da Silva ME, Aguilã FA, Antunes-Rodrigues J, Rocha MJ, Cárnio EC. Neonatal endotoxin exposure changes neuroendocrine, cardiovascular function and mortality during polymicrobial sepsis in adult rats. *Regul Pept*. 2011;169:21-30.
8. Groeneveld AB, Tacx AN, Bossink AW, van Mierlo GJ, Hack CE. Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection. *Clin Immunol*. 2003;106:106-15.
9. Victor VM, Espulges JV, Hernandez-Mjiares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9:376-89.
10. Fuhong S, Nam DN, Zhen W, Ying C, Peter R, Jean-Louis V. Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock*. 2005;23:516-20.

Recebido: 6.9.2012

Aceito: 3.10.2013