A alteração do meio interior e o prognóstico no doente crítico. Um sistema integrador: a resposta à agressão?

Pedro Abecassis*

Resumo:

O autor faz uma revisão dos estudos que têm sido elaborados, em Medicina Intensiva, no sentido da determinação de um índice que traduza de forma integrada a resposta do organismo de cada doente à agressão, e simultaneamente se correlacione com a gravidade da situação clínica e com o prognóstico.

Palavras-chave: *Medicina Intensiva; Lesão; Prognóstico.*

Desde há cerca de 20 anos que se tem procurado encontrar, na Medicina Intensiva, um índice que traduza em cada doente a gravidade da situação clínica.

Os elevados investimentos em meios materiais e humanos praticados nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), e a situação grave e muitas vezes desesperada em que se encontram os doentes nelas internados têm originado a procura de um meio de traduzir e quantificar a gravidade

da situação clínica. Seria assim possível aferir a qualidade do trabalho desenvolvido, correlacionando o valor resultante da aplicação deste índice com os resultados obtidos que se exprimem normalmente pela taxa de mortalidade.

Coube a William Knaus em 1981⁽¹⁾ a primeira proposta neste sentido: o "score" APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation). Em cada doente admitido numa UCI eram determinadas, nas primeiras 24 horas, 34 variáveis cobrindo todos os principais parâmetros fisiológicos e bioquímicos e ainda feita a avaliação do estado de saúde antes do episódio que tinha provocado o internamento.

Posteriormente surgiram novas propostas tentando simplificar o APACHE que era de determinação laboriosa: o SAPS (Simplified Acute Physiology Score)⁽²⁾ proposto por Le Gall envolvendo apenas 14 variáveis, o MPM (Mortality Prediction Model)⁽³⁾ elaborado por Lemeshow a partir da determinação, por aplicação de uma equação de regressão logística, das variáveis que melhor se correlacionassem com a mortalidade e o APACHE II reformulado e simpli-

---

* Especialista em Medicina Interna. Professor Auxiliar da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

ficado pelo próprio Knaus⁽⁴⁾ baseado também em apenas 14 variáveis.

Estes índices tiveram ainda alguns aperfeiçoamentos – o SAPS II, o MPM II e o APACHE III – sendo actualmente aplicados na maioria das UCI e a sua referência uma constante na publicação de trabalhos de investigação clínica nelas realizados.

Apesar da divulgação generalizada dos índices de gravidade nos vários países da Europa, nos E.U.A. e também entre nós, as suas limitações são evidentes sobretudo quanto à influência que possam ter na prática clínica diária⁽⁵⁾.

Assim, na aplicação perante um determinado doente crítico, os índices existentes não têm permitido substituir o julgamento clínico: isto é, embora indiquem uma probabilidade de sobrevivência, não permitem afirmar se um determinado doente vai ou não sobreviver.

Desde há alguns anos tem sido tentada uma alternativa à determinação destes índices que passa pela procura de uma variável laboratorial que se relacione e quantifique a agressão feita e a resposta do organismo a esta mesma agressão.

Deixar ao organismo a função de integrar os múltiplos insultos que ocorrem na doença, como refere Woolf num editorial publicado recentemente⁽⁶⁾: "...An alternative approach is to let the body integrate into an easily measured response, the results of the multitude of insults, small or large, occurring constantly throughout illness".

Os fenómenos sistémicos comuns na resposta à agressão são fundamentalmente endocrinológicos, inflama-

tórios e imunológicos. Foi, assim, nas variáveis que traduzem estes fenómenos que se foram procurar os elementos integradores que traduzissem / /quantificassem a alteração do meio interior e se correlacionassem eventualmente com o prognóstico.

A proteína C reactiva (PCR), um reagente de fase aguda, tem sido dos parâmetros laboratoriais mais extensivamente estudados com este fim e tem recebido recentemente um interesse renovado.

A PCR é produzida de maneira inespecífica em resposta a vários tipos de eventos patológicos como, por exemplo, infecções, inflamações ou necrose tecidual. Em diversas situações como a pancreatite aguda⁽⁷⁾, a angina instável⁽⁸⁾ ou no pós-operatório^(9,10), valores elevados de PCR têm sido associados a mau prognóstico.

Têm sido estudadas várias substâncias autócrinas e parácrinas envolvidas na cascata das citocinas que se activa na resposta à agressão. Particularmente estudadas, por exemplo na tentativa de medir a gravidade da situação clínica em situações de sépsis, foram o factor de necrose tumoral (TNF), a interleucina 1 (IL1) e a interleucina 6 (IL6).

De entre estas citocinas envolvidas no processo inflamatório, a IL6 é considerada o mediador mais avançado. Em situações de sépsis tem sido encontrada uma correlação entre os valores desta citocina e a mortalidade⁽¹¹⁾. Têm sido retiradas ilações prognósticas em vários estudos com a IL6, para além das situações de sépsis já referidas, nomeadamente em várias neoplasias^(12,13), em doentes com

ARDS (síndrome de dificuldade respiratória do adulto)⁽¹⁴⁾ e em algumas situações cirúrgicas^(15,16). A IL6 também tem interesse pela sua rápida subida após a agressão com retorno também rápido à normalidade após a cessação desta⁽¹⁵⁾.

Outra variável que tem sido estudada procurando uma eventual correlação com a gravidade da agressão tem sido o cortisol. Como é sabido, o organismo humano reage em situações de "stress" com aumento de produção de cortisol. De facto, em doentes em estado crítico, internados em Unidades de Cuidados Intensivos, tem sido demonstrada a existência de hipercortisolémia^(17,18). No entanto, os estudos dividem-se sobre o significado prognóstico do valor do cortisol sérico, bem como sobre a possibilidade de este valor poder separar os doentes sobreviventes dos não sobreviventes^(19,20).

A alteração da função tiroideia em doentes com doença grave sistémica não tiroideia, foi descrita em 1982 por Wartofsky e Burman sob o nome de "euthyroid sick syndrome" (ESS)⁽²¹⁾. Esta síndrome apresenta uma T3 diminuída, T4 normal, diminuída ou raramente aumentada e TSH normal. Como o valor de TSH não sofre geralmente alterações, pensa-se que o ESS corresponde a um ajustamento de homeostase do organismo pelo qual este diminui o seu metabolismo em ocasiões de "stress"⁽²²⁾.

Vários autores^(23,24) têm procurado, em diversas circunstâncias e em diversas patologias, verificar até que ponto é que as alterações da função

tiroideia, presentes no doente crítico, se podem relacionar com o prognóstico. Os resultados têm sido variáveis e nem sempre os estudos posteriores confirmam as esperanças suscitadas pelos ensaios iniciais.

Em estudo por nós efectuado determinámos, por uma análise de regressão logística, o desempenho prognóstico das variáveis laboratoriais referidas atrás, medidas no momento da admissão em doentes em estado crítico admitidos durante o prazo de um ano numa UCI polivalente⁽²⁵⁾.

Comparámos neste trabalho o desempenho destas variáveis com o índice de gravidade mais frequentemente utilizado nas UCI, o APACHE II.

A eficiência, definida como a percentagem de casos em que os doentes foram correctamente classificados à partida como sobreviventes ou não sobreviventes, aproximou-se com a aplicação de algumas variáveis da eficiência obtida com a aplicação do APACHE II. Os melhores resultados foram obtidos com o logaritmo natural (LN) de IL6. Associando duas variáveis conseguiu-se mesmo em certos casos um desempenho superior ao do APACHE II.

Um aspecto que vale a pena referir são os interfaces entre os sistemas. A resposta inflamatória, a resposta imune e a resposta endócrina, que o organismo apresenta quando responde a uma agressão, misturam-se e interrelacionam-se de tal maneira, que em muitas situações não as podemos separar claramente. Também no doente crítico, devido à gravida-

de do seu estado, muitas vezes não é fácil identificar os mecanismos fisiopatológicos que levaram à situação de grave disfunção de vários órgãos.

São múltiplas as influências que as variáveis descritas exercem entre si. Em várias situações estas influências funcionam nos dois sentidos, tanto podendo o seu efeito consistir na estimulação como na inibição. Podemos referir, nomeadamente:

- A relação entre a PCR e a IL6 integradas na resposta inflamatória que desperta muito interesse actualmente na Medicina Intensiva. Foi proposto o termo de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica englobando várias patologias que se encontram frequentemente nas UCI como a sépsis, a pancreatite ou o politraumatizado;
- A relação entre o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR) e a resposta inflamatória/imune. A investigação das relações entre estes dois sistemas também tem despertado ultimamente um grande interesse⁽²⁶⁾.
- Finalmente, a relação eventual entre as hormonas tiroideias, a reacção inflamatória/imune e o eixo HHSR. A relação entre a função tiroideia, alterada no doente crítico com depressão da T3, e os outros "sistemas" (HHSR e inflamatório/imune) é aquela que se encontra menos esclarecida.

Nesta procura de uma variável integradora também se poderá questionar se não se pode ir mais fundo ou mais longe a nível dos microsistemas que têm vindo recentemente a ser explorados, como por exemplo os segundos mensageiros ou os factores de transcrição. No entanto, persiste a dúvida se a evolução em profundidade significará maior abrangência.

Finalmente podemos-nos perguntar se todo este trabalho feito nos últimos anos à procura duma variável ou dum sistema integrador da resposta à agressão que se correlacione com a gravidade da situação clínica e com o prognóstico terá um final compensador. Será possível traduzir a situação global (gravidade da doença) do organismo numa única variável? Será a perda de condições de sobrevivência um fenómeno contínuo ou haverá um "on - off" ou um "cut - off" a partir do qual a recuperação já não é possível? E por fim, esta eventual variável será um marcador de um epifenómeno ou de um fenómeno essencial à sobrevivência?

Abstract

The author reviews some studies in Intensive Medicine, searching for a marker which reflects the patient's response to injury and has a correlation with disease severity and prognosis.

Key-words: *Intensive Medicine; Injury; Prognosis.*

BIBLIOGRAFIA

1. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP et al. Apache - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591.
2. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975-977.
3. Lemeshow S, Texas D, Avrunin JS, et al. A comparison of methods to predict mortality of intensive care patients. *Crit Care Med* 1987; 15: 715-722.
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. Apache II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829.
5. Shaffer JH, Maurer A, Jochimsen F et al. Outcome prediction models on admission in medical intensive care unit: do they predict individual outcome? *Crit Care Med* 1990; 18: 1111-1117.
6. Woolf PD. Endocrine tea leaves: validity of a hormonal profile in predicting patient outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 3-4.
7. Poulakkainen P, Valtonen V, Paananen A, et al. C-Reactive protein (CRP) and serum phospholipase A-2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut* 1987; 28: 764-771.
8. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
9. Ghoneim ATM, Path MCR, McGoldrick J, et al. Serial C-reactive protein measurements in infective complications following cardiac operation: Evaluation and use in monitoring response to therapy. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 166-175.
10. Boralessa H, Beer FC, Manchie A, et al. C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesthesia* 1986; 41: 11-15.
11. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:376:393.
12. Blay JY, Negrier S, Combaret V, et al. Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1992; 52: 3317-3322.
13. Tartour E, Dorval T, Mosseri V, et al. Serum interleukin 6 and C-reactive protein levels correlate with resistance to IL-2 therapy and poor survival in melanoma patients. *Br J Cancer* 1994; 69: 911-913.
14. Meduri GU, Headley S, Kohler G et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest* 1995; 107: 1062-1073.
15. Fassbender K, Pargger H, Muller W et al. Interleukin 6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 1993; 21: 1175-1180.
16. Tang PJ, Kuo C, Yen T et al. Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor- α and interleukin 6 in infected patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 423-428.
17. Schein RMH, Sprung CL, Marcial E, et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990; 259-263.
18. Span LFR, Hermus ARMM, Bartelink AKM, et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intens Care Med* 1992; 18: 93-96.
19. Bouachour G, Tirot P, Govello JM, et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intens Care Med* 1995; 21: 57-62.
20. Journey TH, Cockrell JL, Lindberg JS, et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients; correlation with degree of illness and

- mortality. *Chest*. 1987; 92: 292-295.
21. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982; 3: 164-217.
  22. Burman KD. Is triiodothyronine administration beneficial in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *JAMA* 1996; 275: 723-724.
  23. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *JAMA* 1981; 245: 43-45.
  24. Rothwell PM, Udwardic ZF, Lawler PG. Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness. *Anaesthesia* 1993; 48: 373-376.
  25. Abecassis P. Quantificação das alterações sistémicas como índice prognóstico em Medicina Intensiva. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa 1997.
  26. Chrousos GP. The hypothalamic – pituitary – adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1362.