



Discussão Fisiopatológica

Prof. Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Departamento de Patologia
Faculdade de Odontologia de Bauru – Curso de Medicina



burns@usp.br

História Clínica

- ID: “João”, sexo masculino, universitário, calouro da Med USP, 21 anos, natural e procedente de São Paulo.
- QD: Rash petequial + febre + vômitos há algumas horas.
- HMA: Aluno foi participar de um curso de neuroanatomia quando por volta das 9 da manhã iniciou quadro de náuseas, vômitos e tontura. Orientado a procurar o HU, no qual foi avaliado como quadro inespecífico (não apresentava outros sinais ou sintomas clínicos) e liberado após aplicação de sintomáticos com melhora da náusea e orientado a retornar se sinais de alarme. Por volta das 16:30 reiniciou quadro de vômitos intensos, associado a febre e calafrios, sem cefaléia ou lesões cutâneas. Procurou serviço de saúde mais próximo sendo mantido em observação apenas com sintomáticos.

História Clínica

- Realizou hemograma que demonstrava leucopenia (3.900) com aumento de formas imaturas granulocíticas (>20%). Por volta das 22 horas notou rash petequial e a partir daí evoluiu com piora do estado geral, sonolência, hipotensão refratária a expansão volêmica com necessidade de drogas vasoativas
- Hipóteses Diagnósticas?

História Clínica



História Clínica



burns

História Clínica

- Hipóteses Diagnósticas?

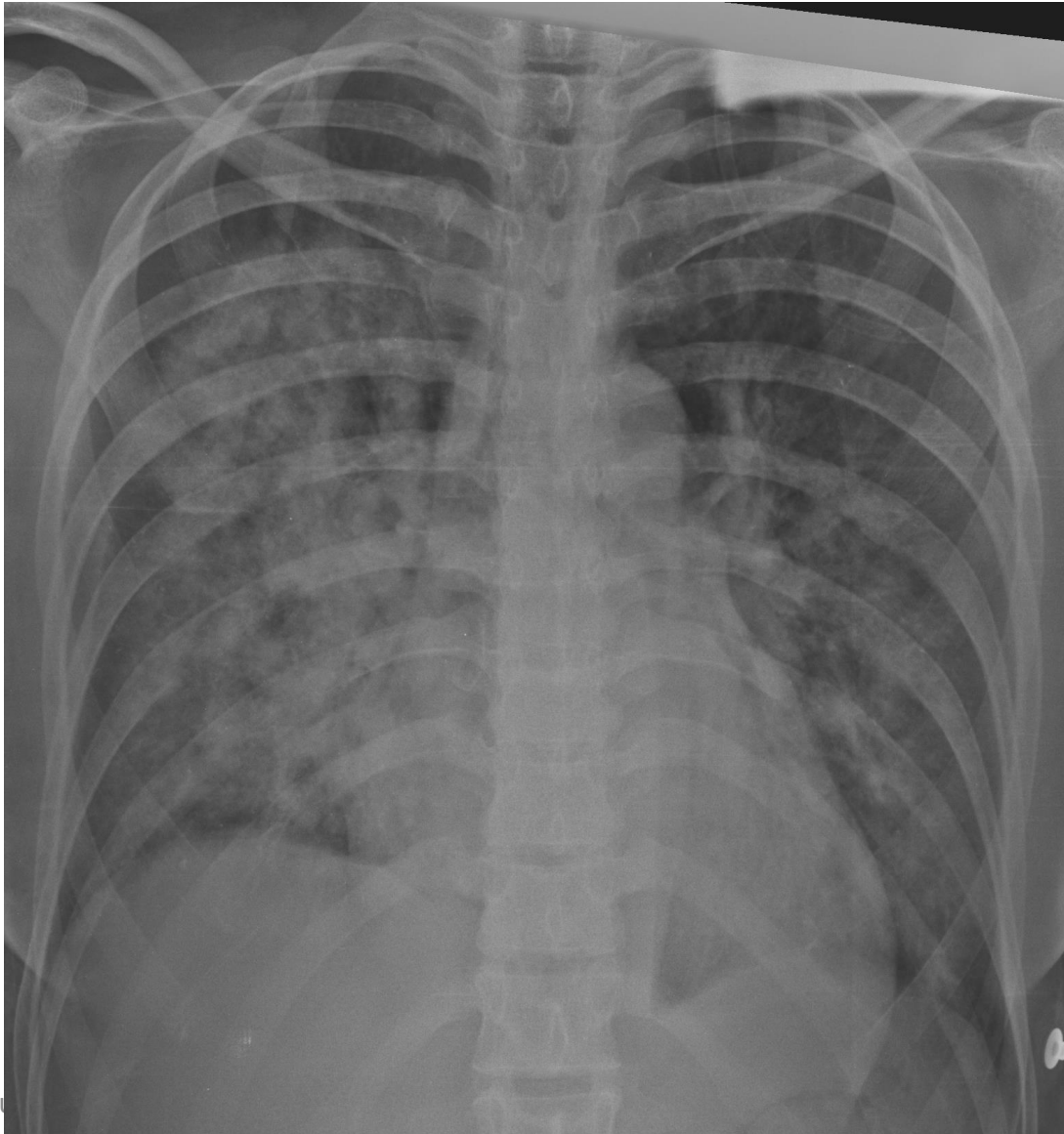
Evolução

- Recebeu 2g de Ceftriaxone + Penicilina Cristalina EV e durante a madrugada foi transferido para a UTI de Moléstias Infeciosas do HC-FMUSP.
- Foi admitido na UTI as 05:45h da manhã do dia seguinte em mal estado geral, toxemiado, em uso de droga vasoativa (noradrenalina), hipoxêmico (SO₂ = 80% em uso de mascara de O₂ 10L/min) e apresentando ao exame físico sufusões hemorrágicas difusas pelo corpo.
- Foi submetido prontamente a intubação endotraqueal e sedação, solicitados exames gerais e Rx de tórax, além de mantida antibioticoterapia inicial.
- Seguem exames das primeiras 24 horas do paciente =>

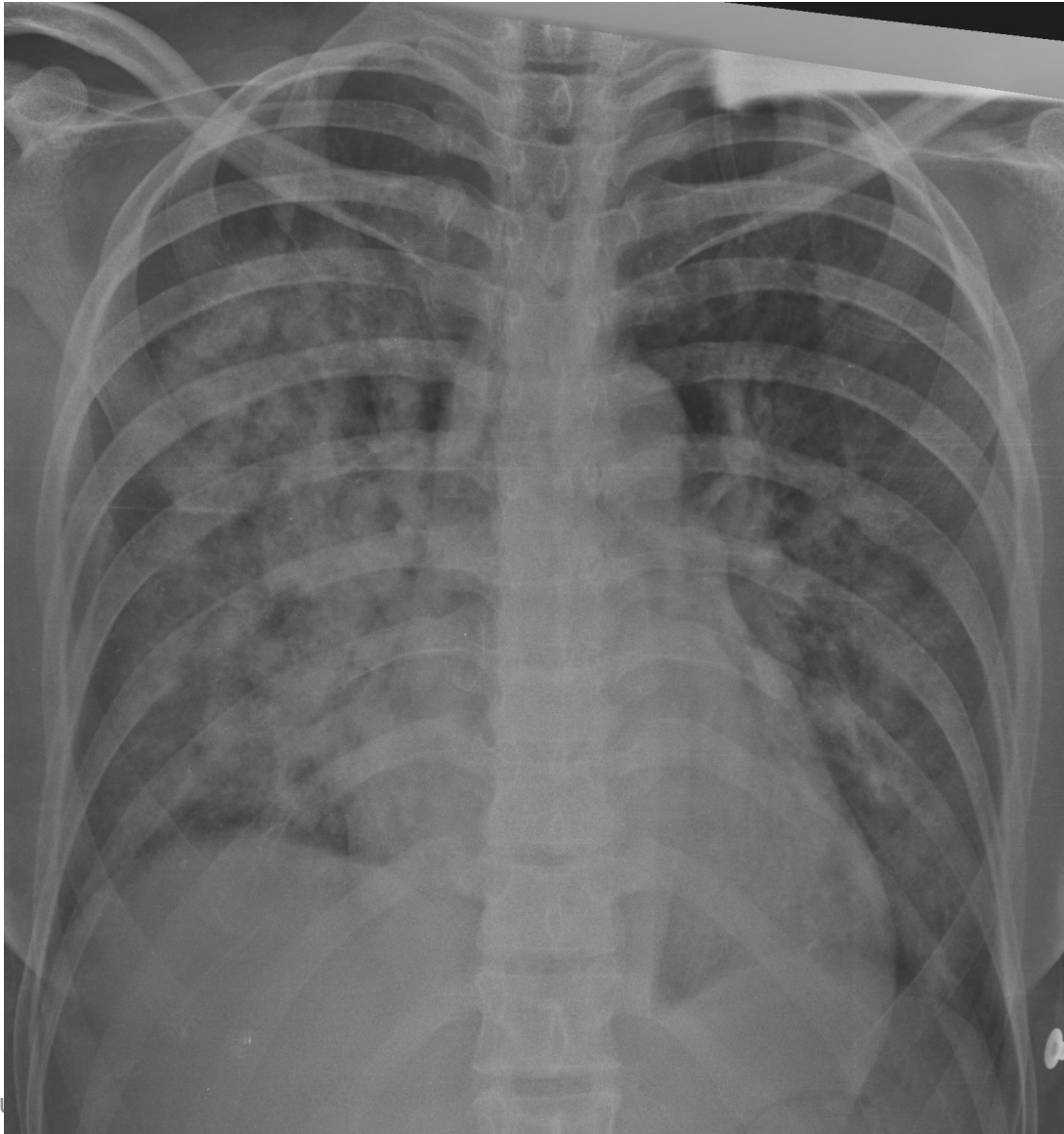
Evolução

- **13/09 07:00** (Admissão)
- Creatinina 1,51
- Uréia 48
- Lactato arterial 48 (4,5 – 14,4)
- pH 7,160
- pO₂ 73,3 (VM – FiO₂:100%)
- pCO₂ 49,8
- Bic 17,4
- Base Excess -11,4
- SO₂ 87,9%
- Hb 14,0
- Leuco 18100
- Segm/%jovens 13500 / 21%
- Linfócitos 500
- Plaquetas 65 mil
- INR / Fibrinog. 2,4 (25%) / -
- DHL 618 (240 – 480)
- PCR 185

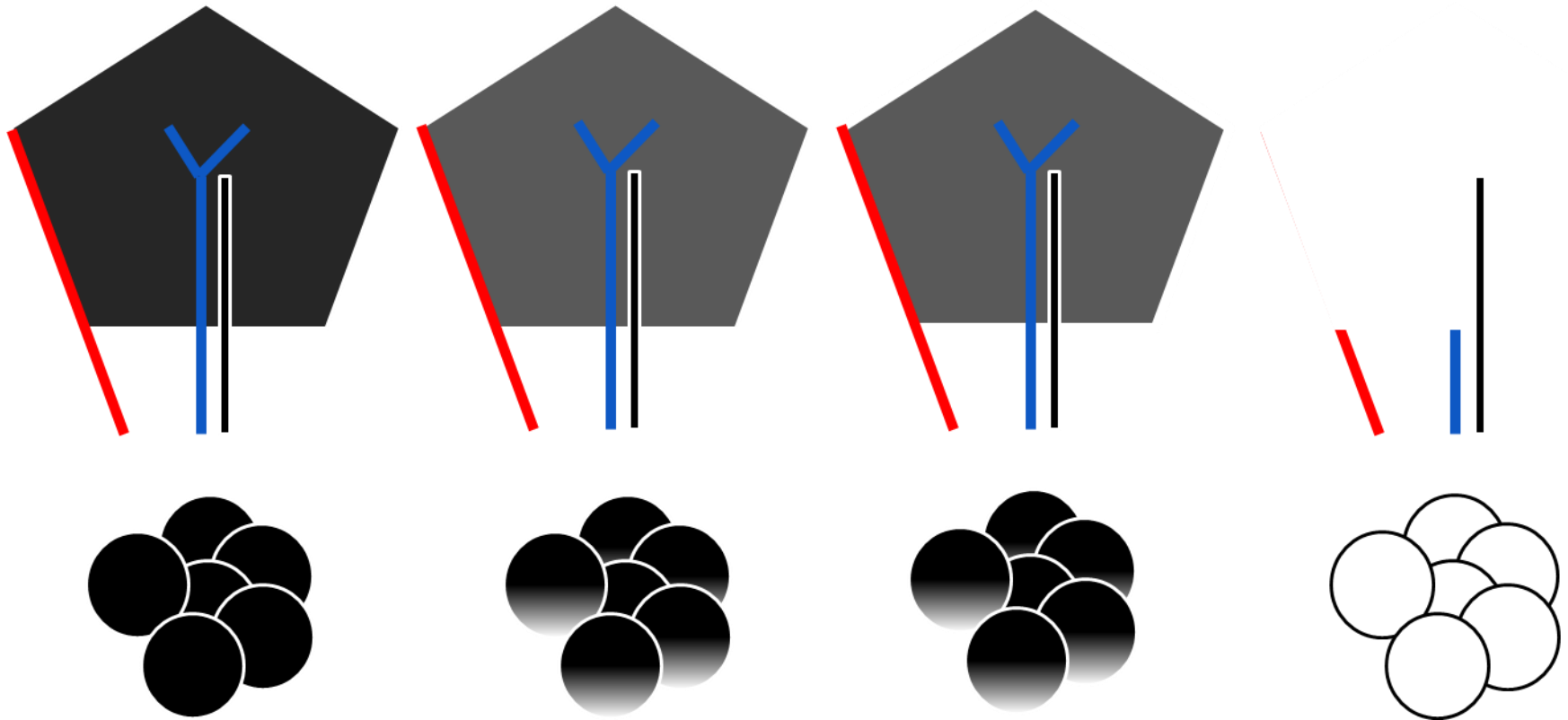
Aspectos Radiológicos



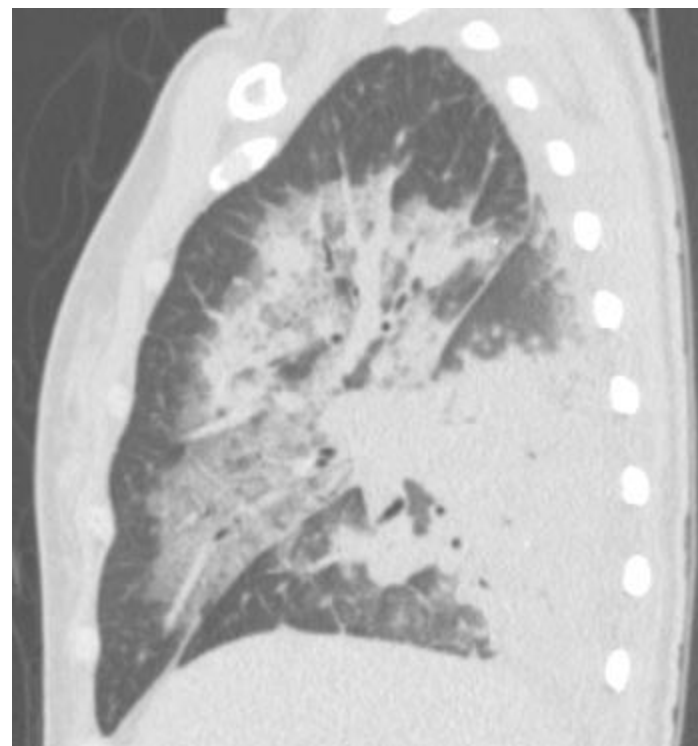
Aspectos Radiológicos



Aspectos Radiológicos



Aspectos Radiológicos



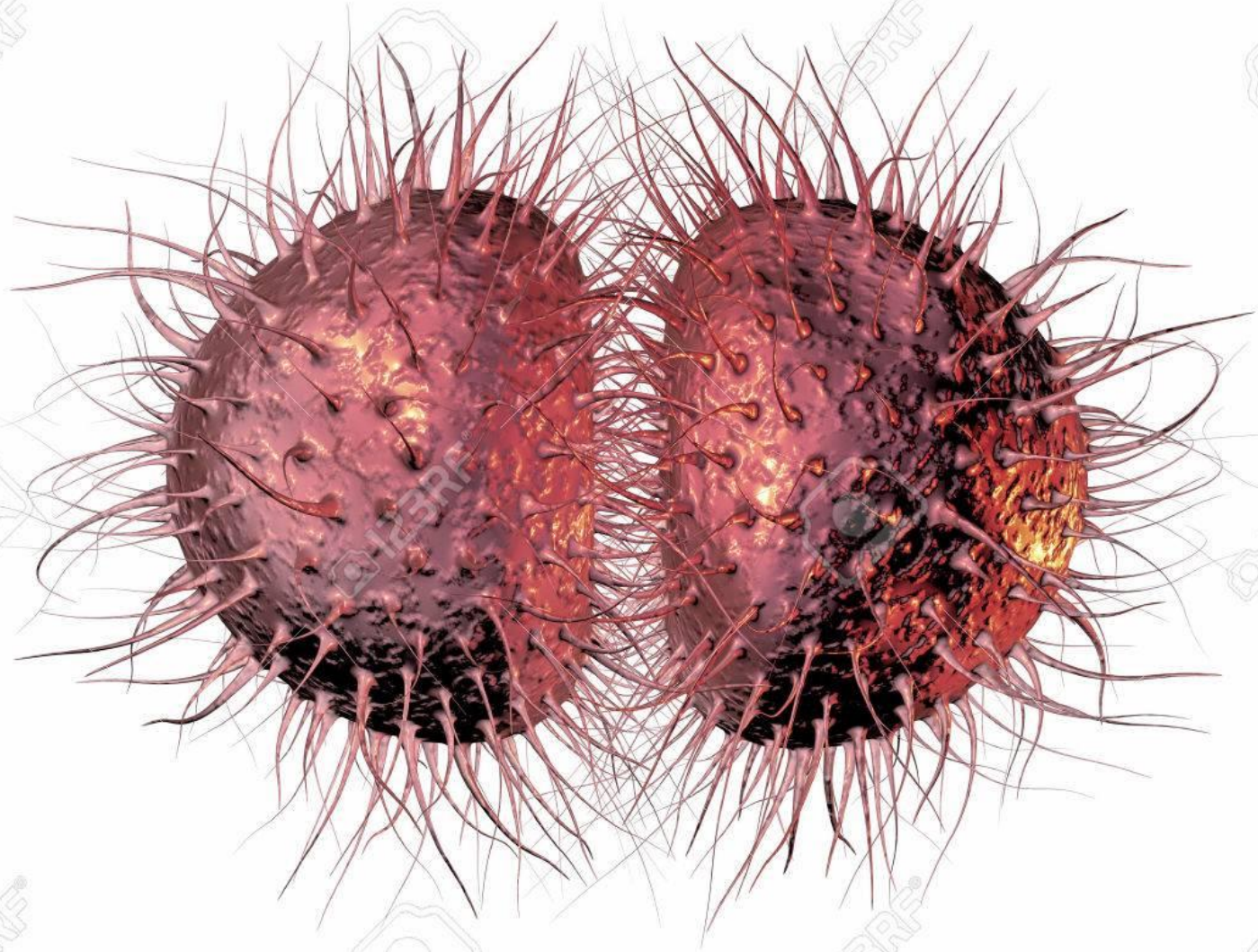
Evolução

	13/09 07:00 (Admissão)	13/09 22:41
• Creatinina	1,51	2,83
• Uréia	48	72
• Lactato arterial	48 (4,5 – 14,4)	52 (4,5 – 14,4)
• pH	7,160	7,33
• pO2	73,3 (VM – FiO2:100%)	126,5 (VM – FiO2: 70%)
• pCO2	49,8	29,1
• Bic	17,4	15,1
• Base Excess	-11,4	-9,2
• SO2	87,9%	98,4%
• Scv (CVC)	-	76%
• Hb	14,0	13,6
• Leuco	18100	19260
• Segm/ %jovens	13500 / 21%	13100 / 22%
• Linfócitos	500	1300
• Plaquetas	65 mil	29 mil
• INR / Fibrinog.	2,4 (25%) / -	2,3 (27%) / 260 (lim inferior)
• DHL	618 (240 – 480)	758 (240 – 480)
• PCR	185	225

Evolução

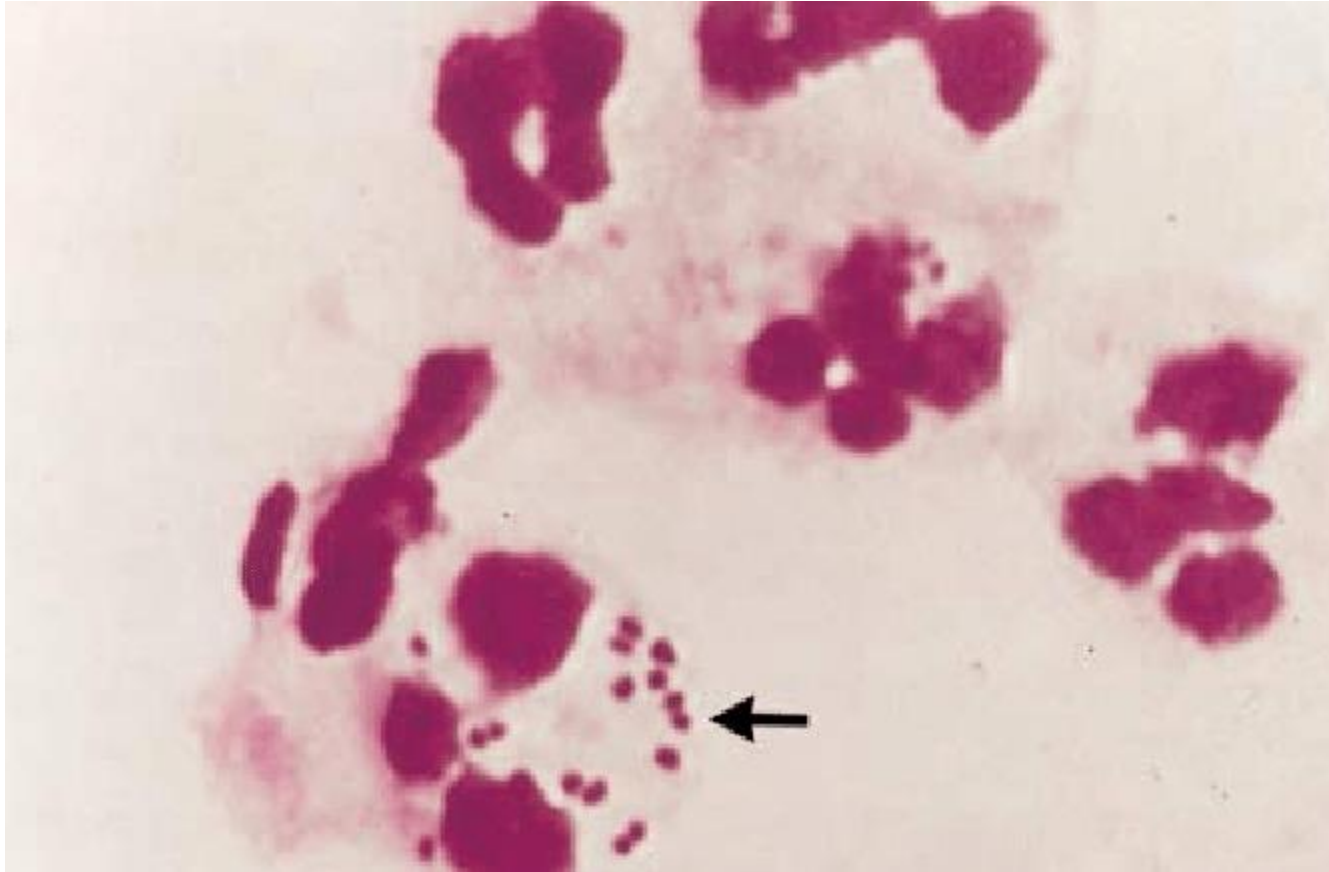
- No dia seguinte a admissão (14/09) evoluiu com oligúria e necessidade de aumento das drogas vasoativas. Iniciado terapia dialítica com hemofiltração.
- Notado nesse momento sinais de má perfusão do 2º pododáctilo direito.

Microbiologia



b

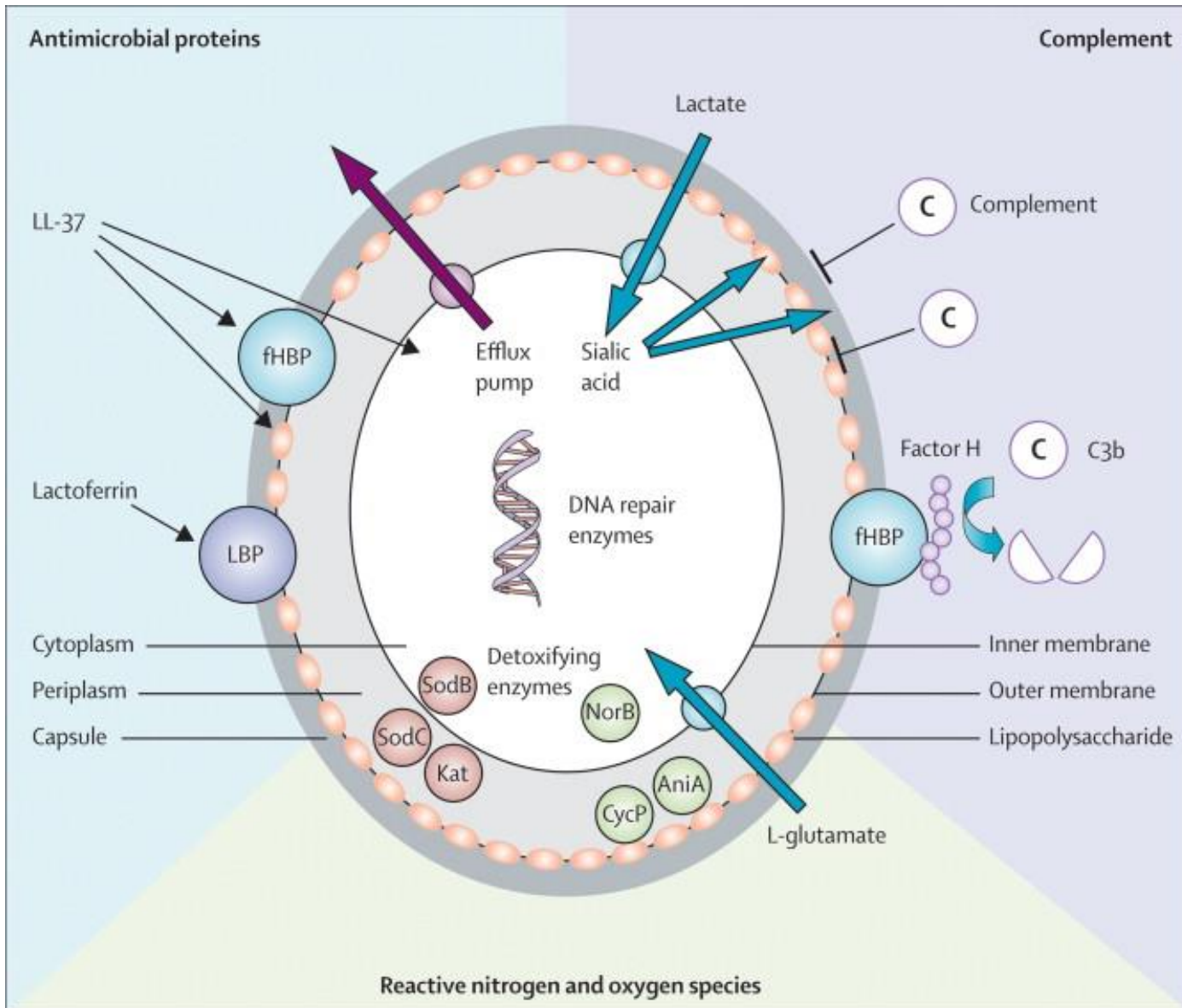
Microbiologia



Microbiologia

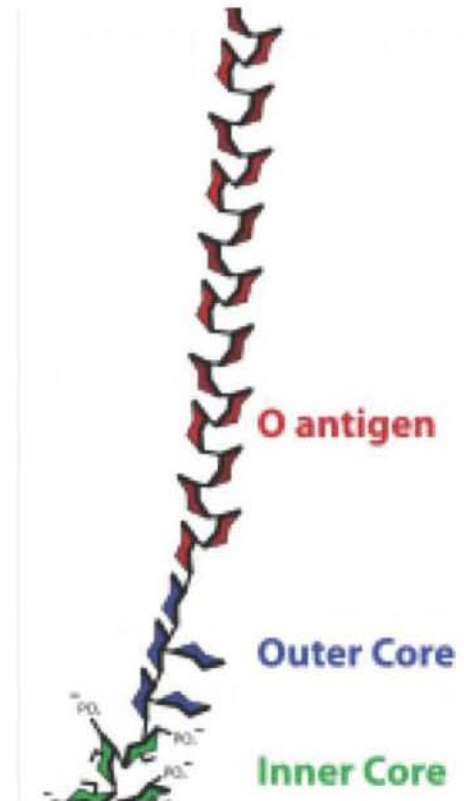
- Fatores de Virulência
 - Antifagocíticos - Cápsula e a internalização em vacúolos fagocíticos;
 - Colonização - Pilli;
 - Toxina - LPS e endotoxina;
 - Enzima - Protease IgA1, LBP (fonte de ferro), NorB (inativa radicais livres)
 - Outras proteínas – Bomba de efluxo
 - Fator H – Cliva complemento
 - fHBP – bloqueia elementos antimicrobianos, liga fator H

Microbiologia



Aspectos Imunológicos

Lipopolysaccharides (LPS), also known as lipoglycans and **endotoxins**, are large molecules consisting of a lipid and a polysaccharide composed of O-antigen, outer core and inner core joined by a covalent bond; they are found in the outer membrane of Gram-negative bacteria.



Aspectos Imunológicos

Imunidade Inata contra Bact. Capsuladas PRRs de Superfície que Reconhecem CARBOHIDRATOS

Dectina 1-Beta Glucana

Dectina-2-Manana- N-ligadas

Mannose Binding Receptor-Manose

Mincle-Manose

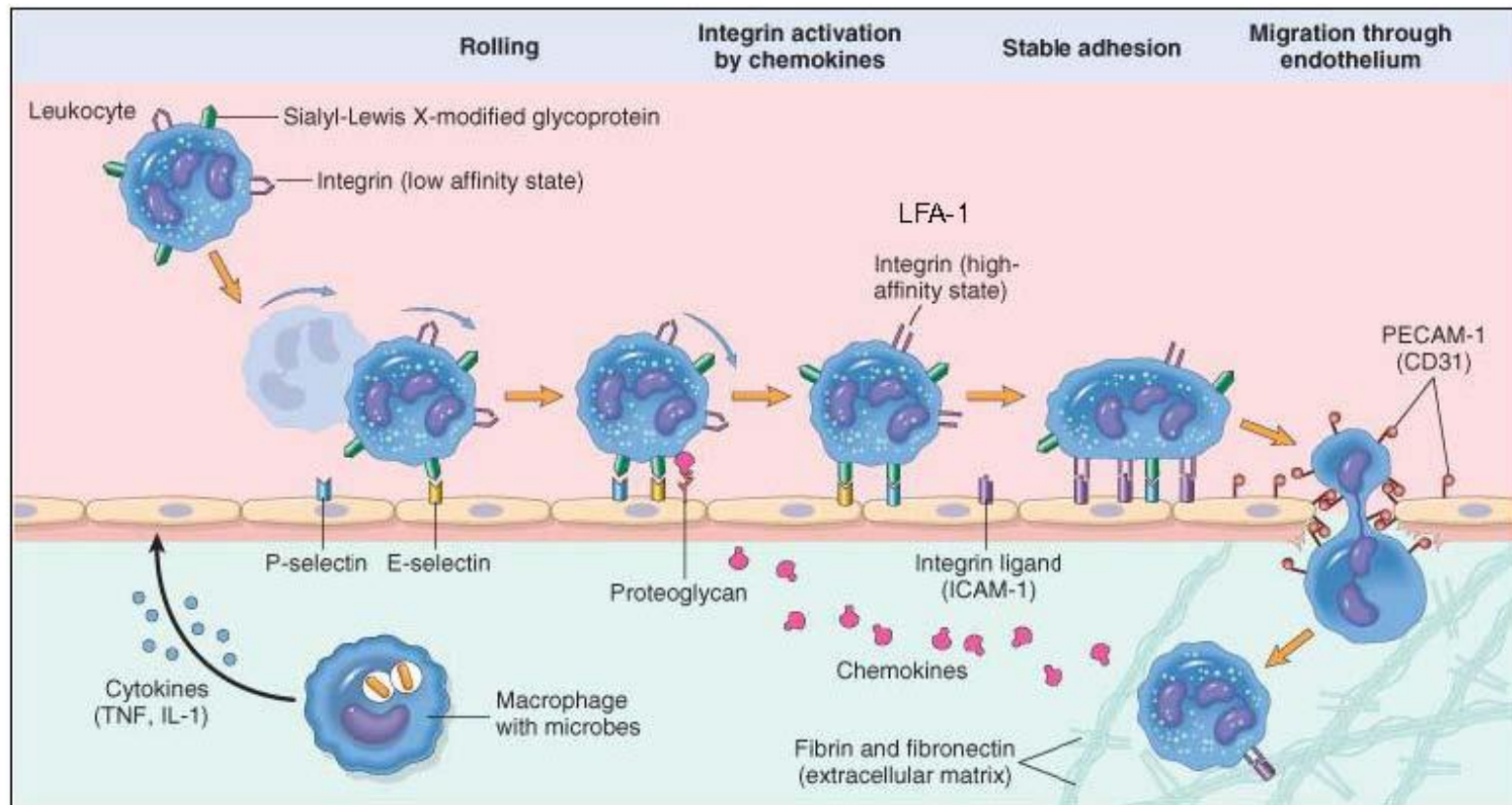
DC-SIGN- Manose

Chitin Receptor- Quitina

- Presente nos fagócitos e DCs. Reconhecem manana N-ligada, Beta Glucanas, Alfa Glucanas, Quitina

Aspectos Imunológicos

Exudação de Leucócitos

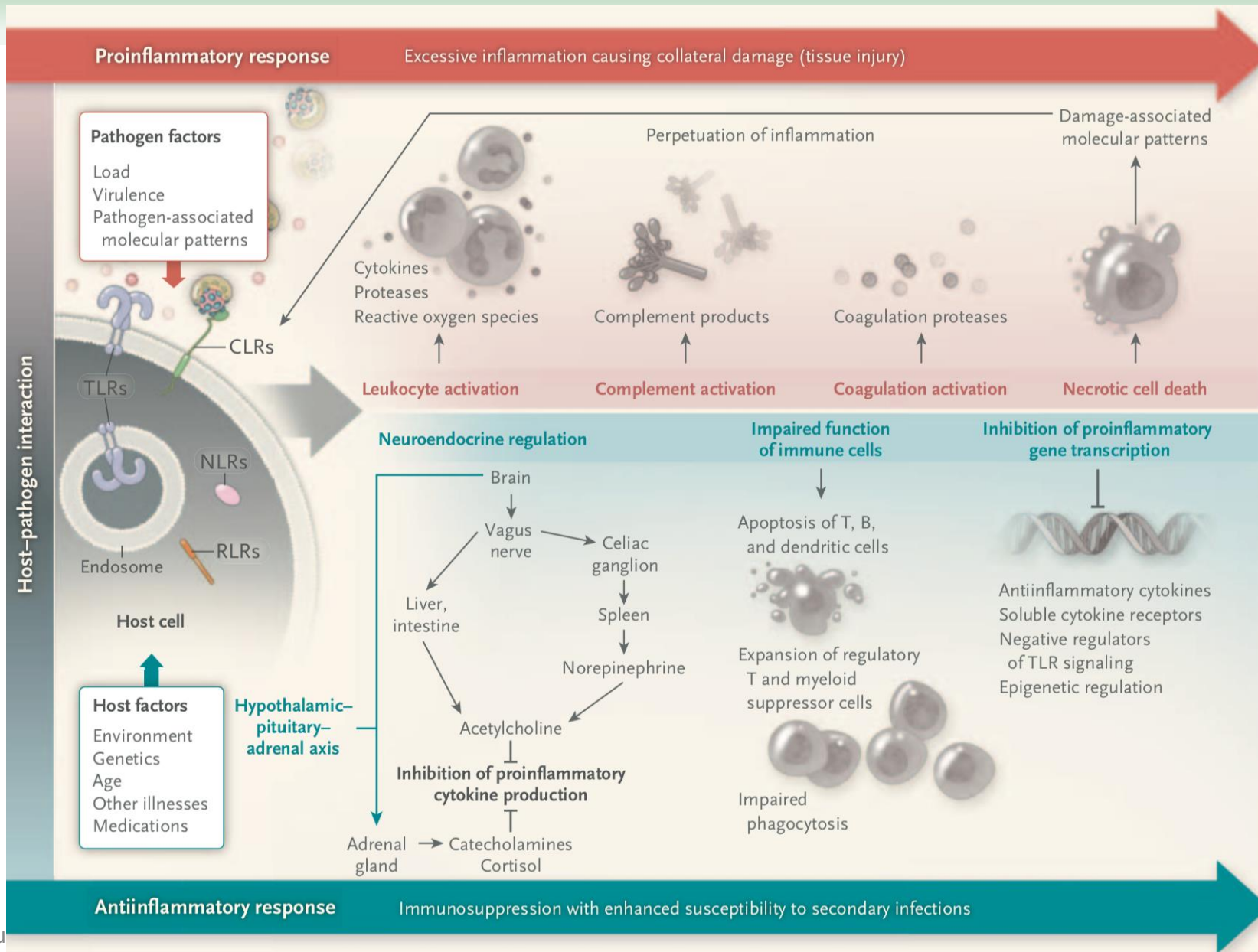


Aspectos Imunológicos

INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

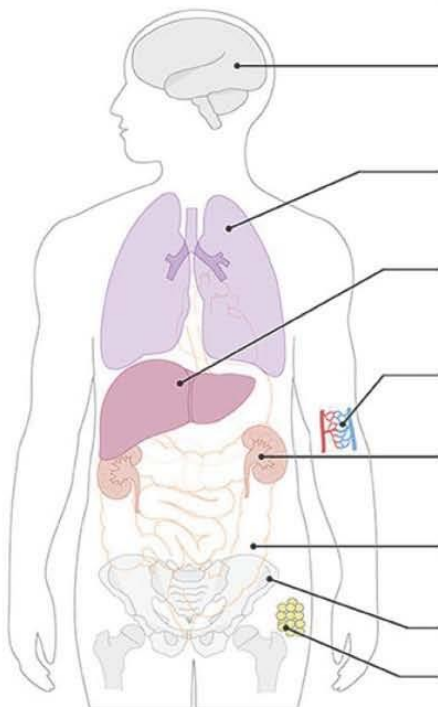
- ✓ Choque Séptico ex: choque por LPS de Bactérias Gram-Neg.
- ✓ **Distribuição sistêmica do patógeno ou Ags (LPS, p. ex.)**
- ✓ Ativação sistêmica de células inflamatórias
- ✓ Produção exagerada de citocinas e quimiocinas (TNF- α , IL-1)
- ✓ Vasodilatação sistêmica e queda da pressão arterial
- ✓ Infiltração maciça de neutrófilos e perda de função (e.g. rins e pulmões)
- ✓ Coagulação intravascular disseminada
- ✓ Imunossupressão e susceptibilidade a infecções secundárias
- ✓ Falência generalizada de órgãos
- ✓ MORTE

Aspectos Imunológicos



Aspectos Imunológicos

Consequências Clínicas da Hiperinflamação e da Imunoparálise



Compartment	Cells of interest	Clinical consequences of	
		Hyperinflammation	Immunoparalysis
Brain	microglia astrocytes neurons	headache, nausea apathy, somnolence delirium cognitive decline behavioural changes	unknown, potentially brain-protective
Lungs	alveolar macrophages epithelial cells, endothelial cells, neutrophils	dyspnoea lung oedema ARDS	increased susceptibility to secondary pulmonary infections
Liver	Kupffer cells, LSEGs stellate cells, hepatocytes MDSC, neutrophils lymphocytes, platelets	jaundice toxin and drug accumulation metabolic disturbances coagulation disorders	unknown
Blood	neutrophils, monocytes dendritic cells, lymphocytes platelets	coagulation disorders hypotension and oedema septic shock	increased susceptibility to secondary infections
Kidney	renal dendritic cells, tissue-resident macrophages, lymphocytes, mast cells, RTEC	oliguria, anuria fluid retention toxin and drug accumulation	unknown
Intestines	epithelial cells, neutrophils, intestinal dendritic cells, macrophages, M-cells, lymphocytes, microbiome	ileus deteriorating nutritional status gut failure (need for TPN)	unknown
Bone marrow	HSPCs	unknown	unknown
Adipose tissue	adipose tissue macrophages	unknown, potentially sustained low-grade inflammation leading to metabolic changes	unknown

Figure 1. Clinical consequences of hyperinflammation and immunoparalysis to selected tissues. ARDS, acute respiratory distress syndrome; LSEC, liver sinusoidal endothelial cells; MDSC, myeloid-derived suppressor cells; RTEC, renal tubule epithelial cell; M-cell, microfold cell; TPN, total parenteral nutrition; HSPC, hematopoietic stem and progenitor cells.

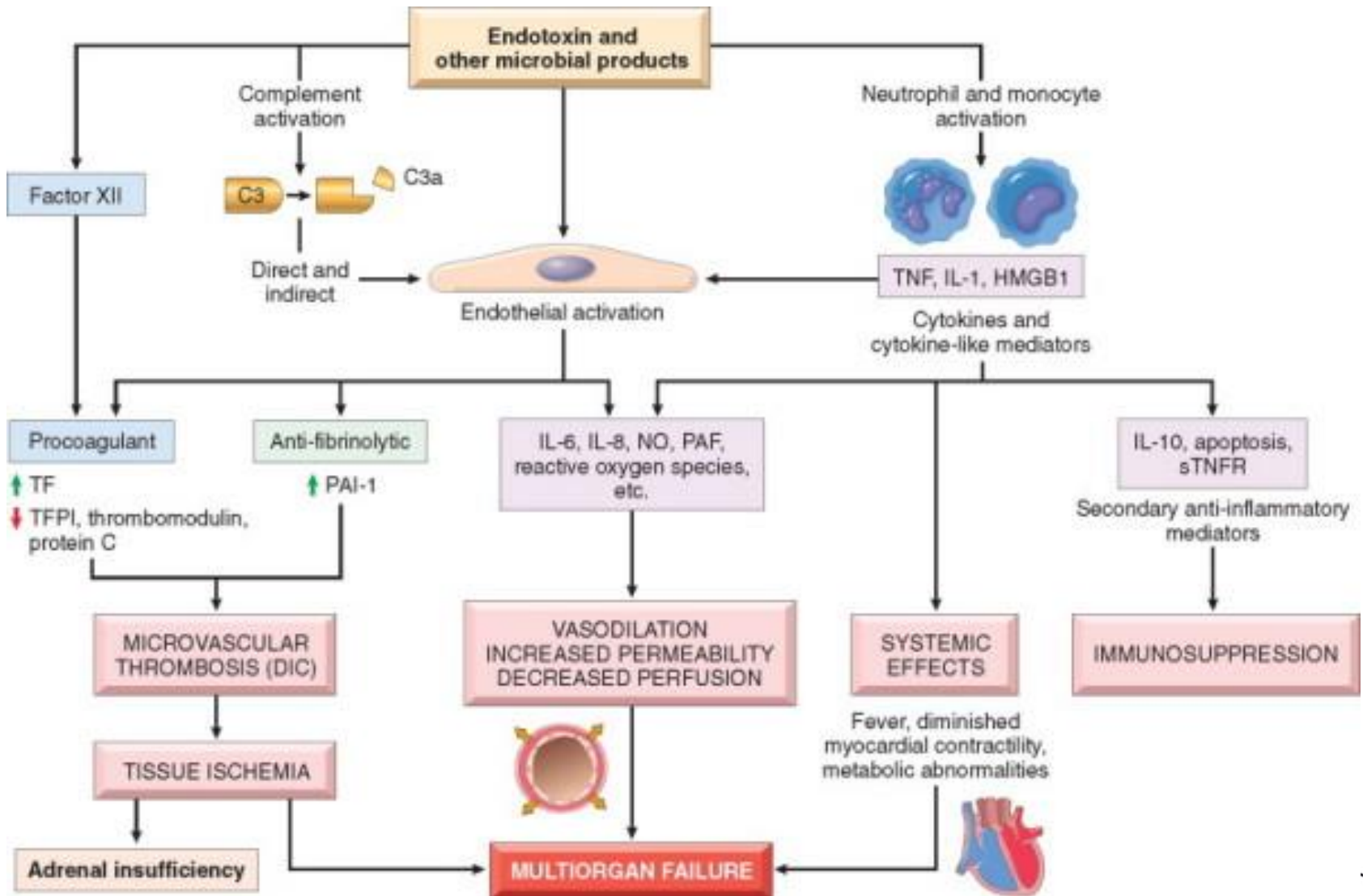
Aspectos Imunológicos

Tentativas Imunoterápicas da Sepse

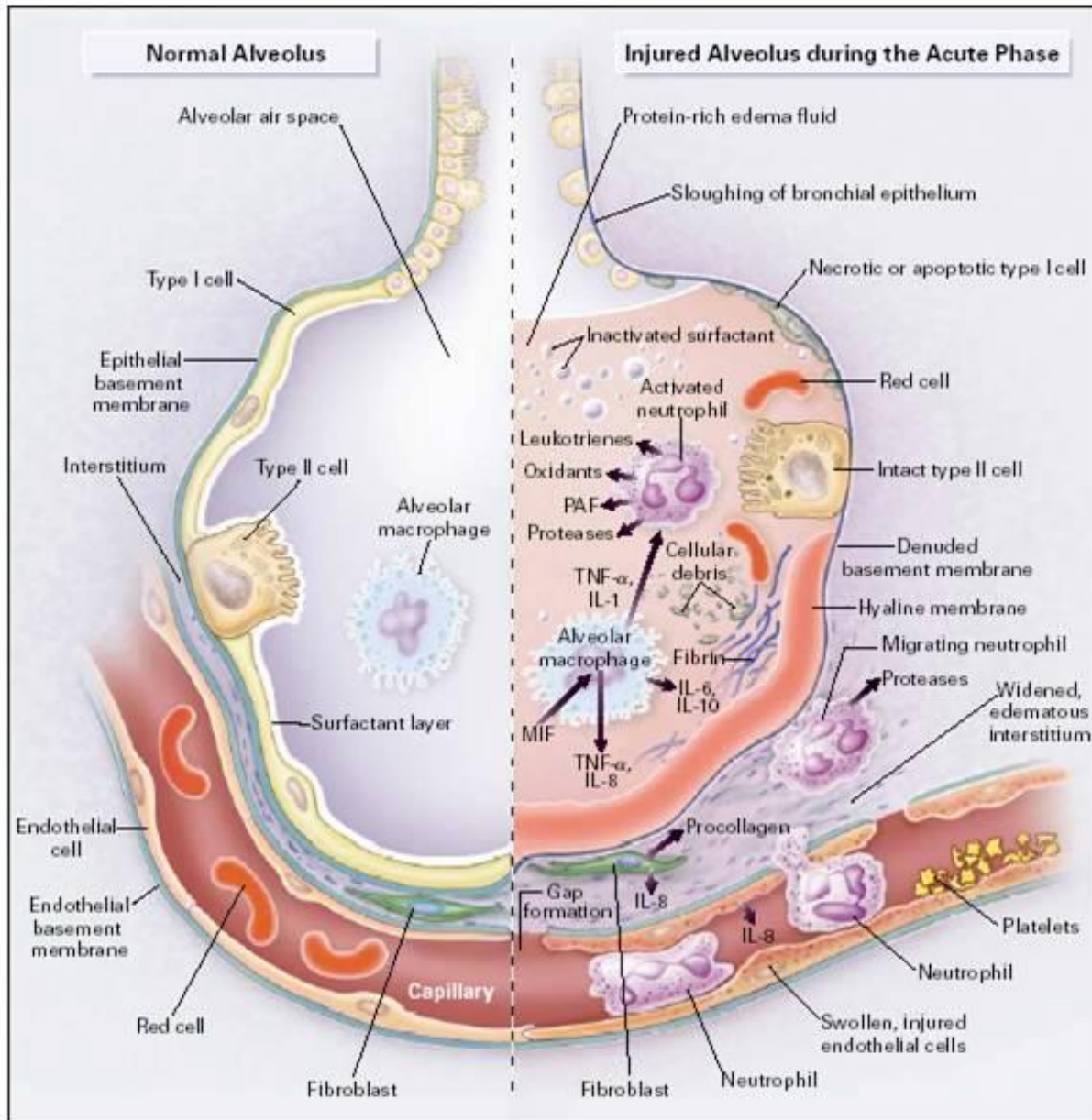
	Mechanism of action	Summary of evidence
IMMUNOSUPPRESSIVE COMPOUNDS		
anti-TNF α (various)	Blocks pro-inflammatory effects of TNF α	<ul style="list-style-type: none"> - Individual studies: no beneficial effects (94) - Meta-analysis: reduced 28-day mortality, OR = 0.91 [95% CI 0.83–0.99] (94)
IL-1RA (anakinra)	Blocks IL-1 receptor \rightarrow inhibits downstream pro-inflammatory effects	<ul style="list-style-type: none"> - Study in unselected population of severe sepsis patients: no effect on mortality (21) - <i>Post-hoc</i> analysis in subgroup of hyperinflamed patients with macrophage activation syndrome: lower mortality (93)
IMMUNOSTIMULATORY COMPOUNDS		
GM-CSF	Enhances antigen presenting capacity and pro-inflammatory cytokine production	<ul style="list-style-type: none"> - Meta-analysis: no effect on 28-day mortality in sepsis patients (probably underpowered) (107) - Biomarker-guided study (based on mHLA-DR expression): restoration of monocytic immunocompetence, shorter duration of mechanical ventilation, and more swift improvement of disease severity scores as exploratory endpoints (95)
IFN- γ	Enhances antigen presenting capacity and pro-inflammatory cytokine production	<ul style="list-style-type: none"> - Human endotoxemia model (mimicking sepsis-induced immunoparalysis): increased mHLA-DR expression, restored TNFα production and further attenuated IL-10 production (43) - Case series in patients suffering from opportunistic infections not responding to regular treatment: increased mHLA-DR expression and cytokine production by <i>ex vivo</i>-stimulated leukocytes (97)
Recombinant human IL-7	Reduces apoptosis and enhances lymphocyte function	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 2 trial in septic shock patients with severe lymphopenia: safe, well-tolerated and reversal of lymphopenia (111)
anti-PD-(L)1	Inhibits PD-1-PD-L1 interaction \rightarrow reduces apoptosis and promotes T-cell responses	<ul style="list-style-type: none"> - Preclinical data in sepsis models: promising results (e.g., prevention of sepsis-induced depletion of lymphocytes, increased TNF-α and IL-6 production, decreased IL-10 production, enhanced bacterial clearance, improved survival (102) - Clinical data in the oncology field: effective, especially in advanced melanoma and non-small cell lung cancer. - No clinical trials in sepsis patients yet.

TNF α , tumor necrosis factor alpha; IL1RA, Interleukin-1 receptor antagonist; IL-1, interleukin-1; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor; IFN γ , interferon gamma; IL-7, interleukin-7; anti-PD-L1, programmed death-1 ligand antagonist; OR, odds ratio.

Choque séptico



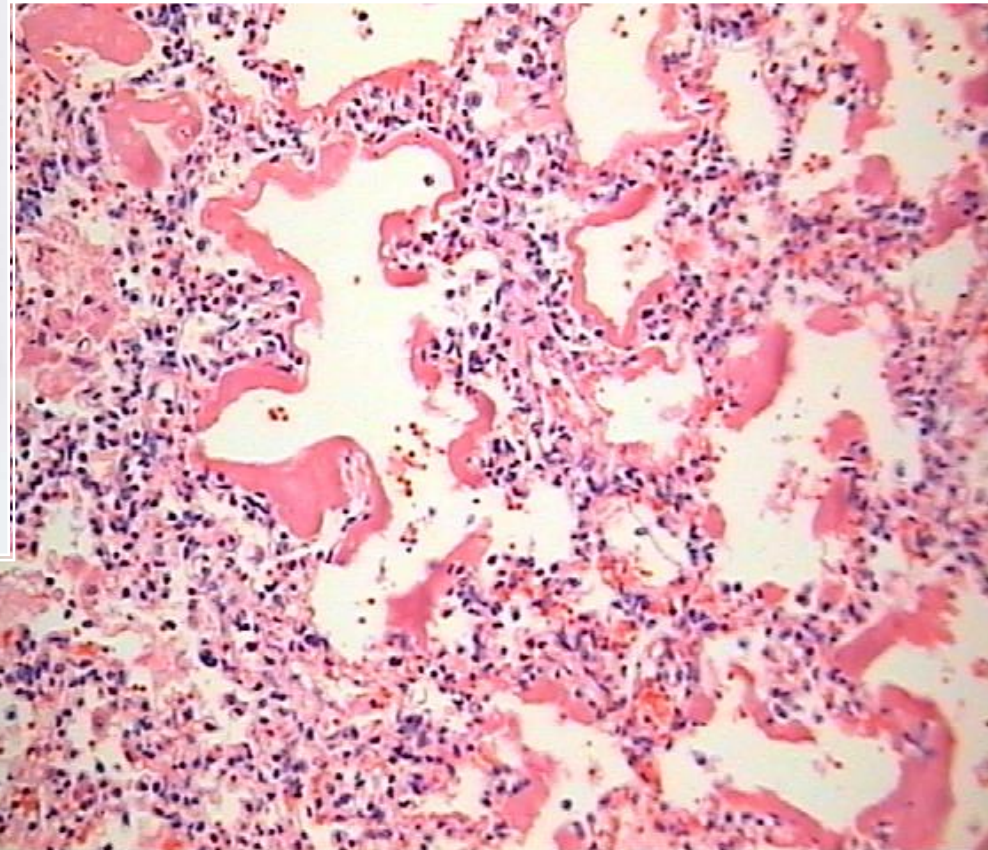
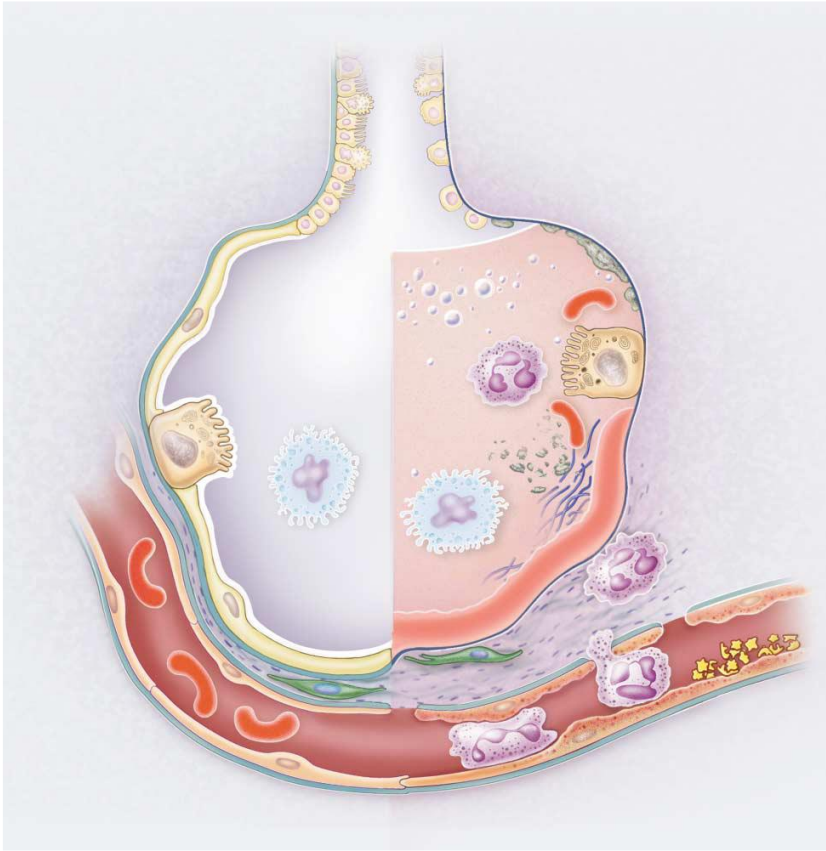
Choque séptico - Pulmão



Ware / Matthay – NEJM, 2000

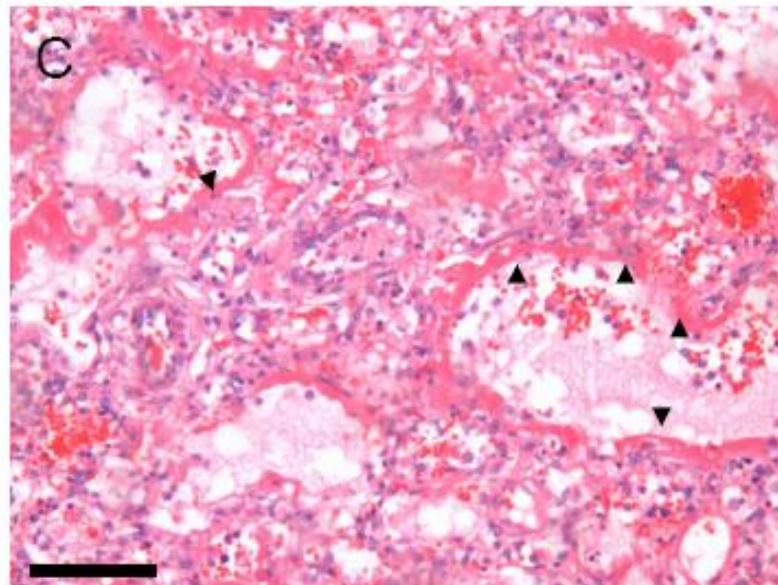
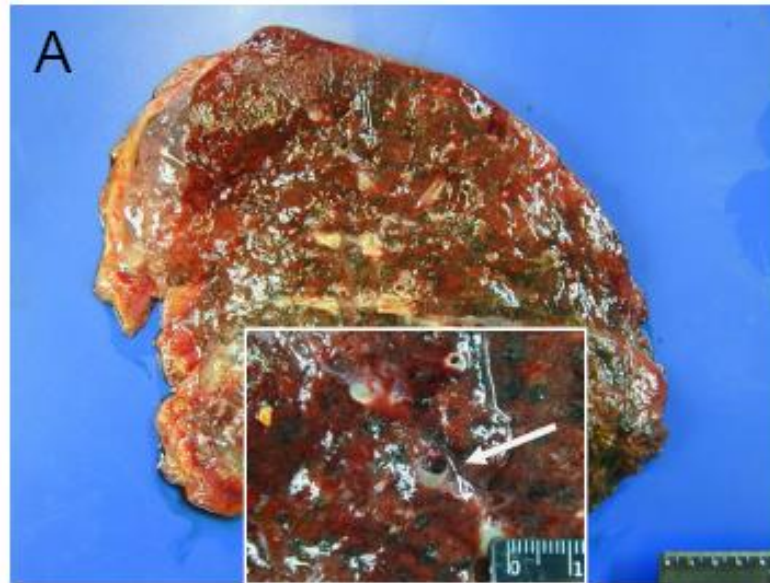
burns

Choque Séptico - Pulmão



Ware / Matthay – NEJM, 2000

Choque Séptico - Pulmão



Evolução

- Evoluiu nos dias seguintes com melhora dos parâmetros respiratórios e melhora da função renal, sendo extubado e sem nova necessidade de terapia dialítica após 1 semana da admissão.
- Apesar da melhora clínica, a extremidade dos pés evoluiu com piora progressiva do aspecto devido a isquemia e necrose distal bilateral, sendo indicado amputação transmetatarsica bilateral.

Evolução



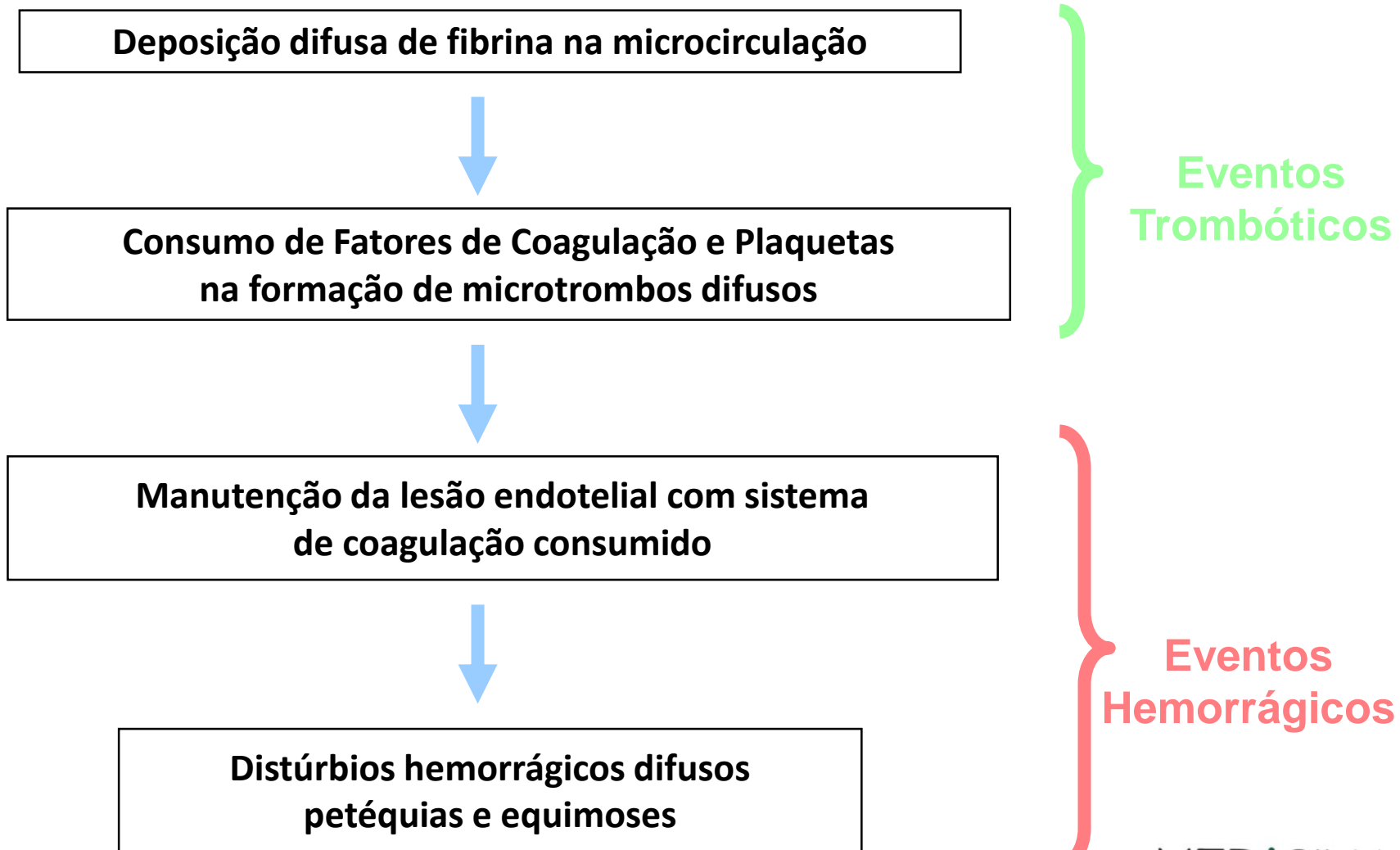
Evolução



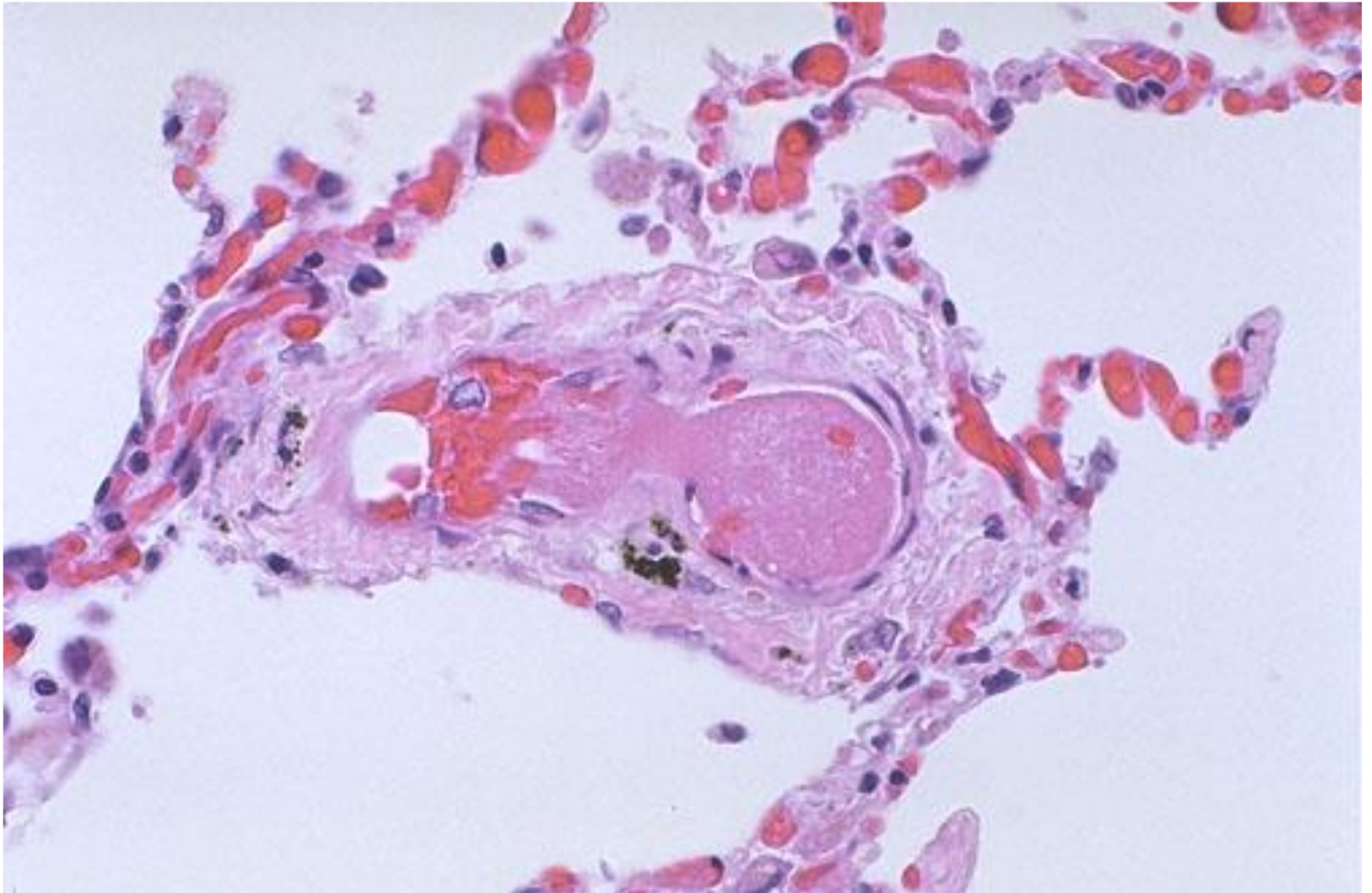
Evolução



E o que isso tem a ver com as petéquias?

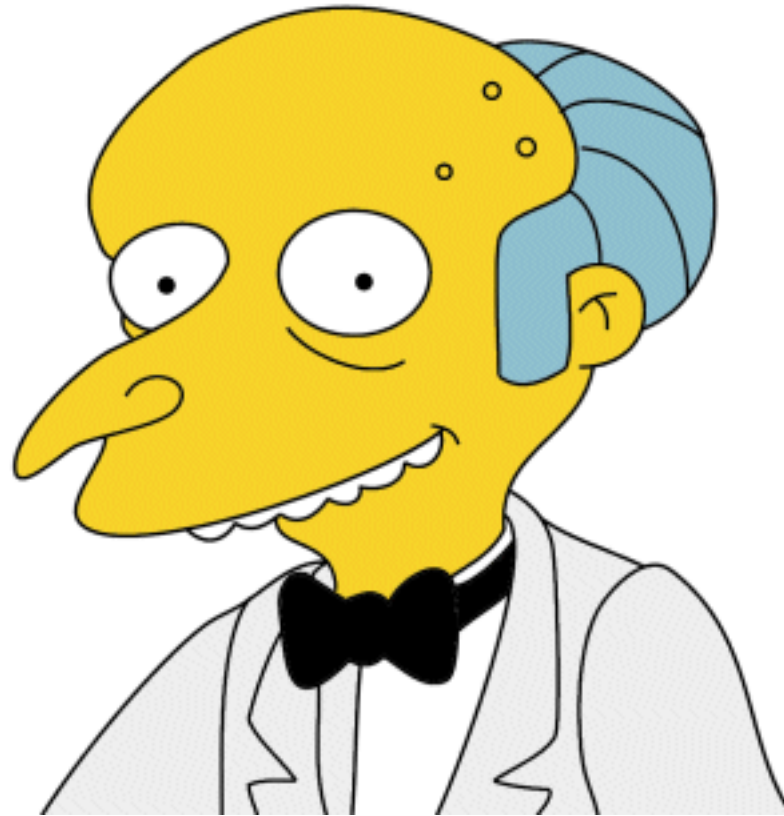


Aspectos morfológicos



Evolução

- Resultado de Hemocultura da admissão resultou positiva para ***Neisseria meningitidis***
- Após término do tratamento antimicrobiano paciente ainda permaneceu internado devido a complicações posteriores, entre elas, trombose venosa profunda e osteomielite de calcâneo secundário a úlcera de pressão, com isolamento de *Staphylococcus aureus*. Recebeu alta 2 meses após a admissão sob tratamento da osteomielite bacteriana e reabilitação motora ambulatorial.

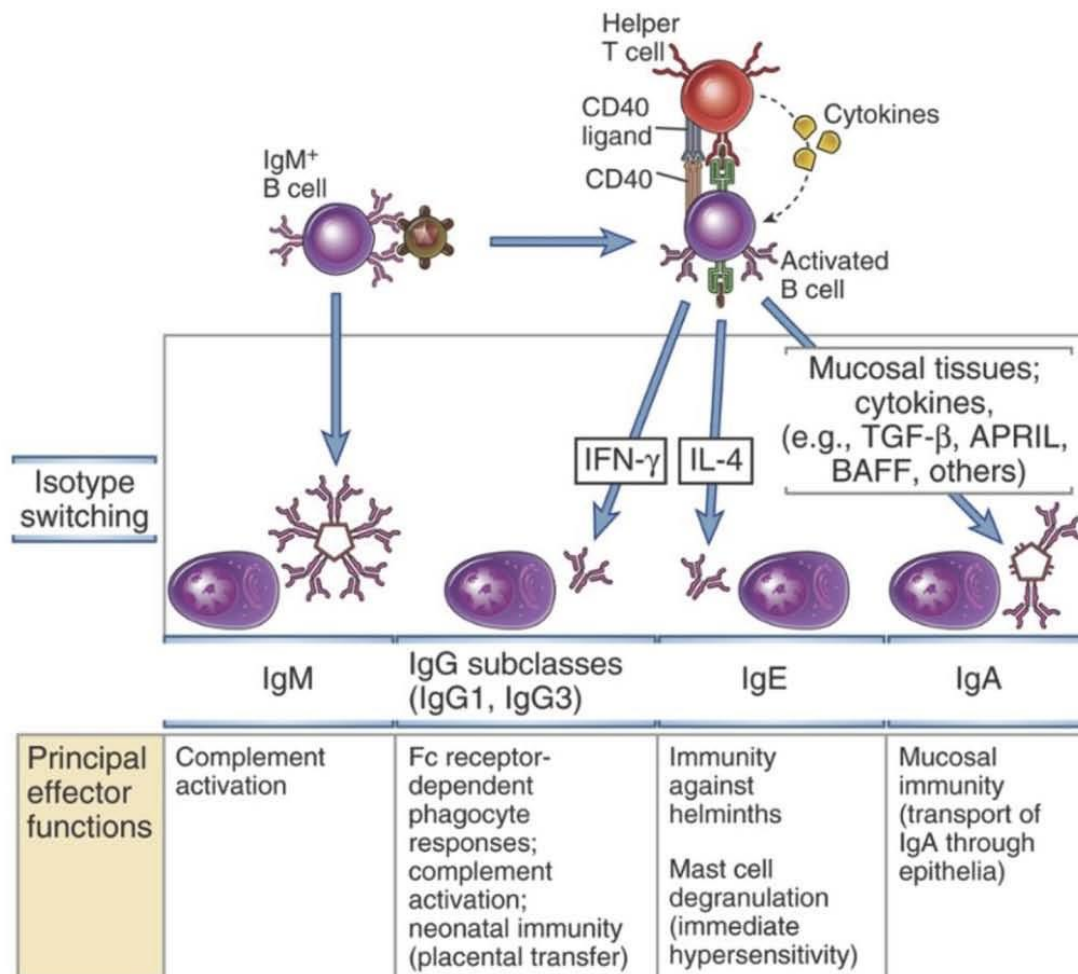


Prevenção e Imunidade

A Cooperação T-B para Ags T-Dependentes (Peptídeos)

Mudança ("switching") de Isótipo ou Classe de Anticorpo

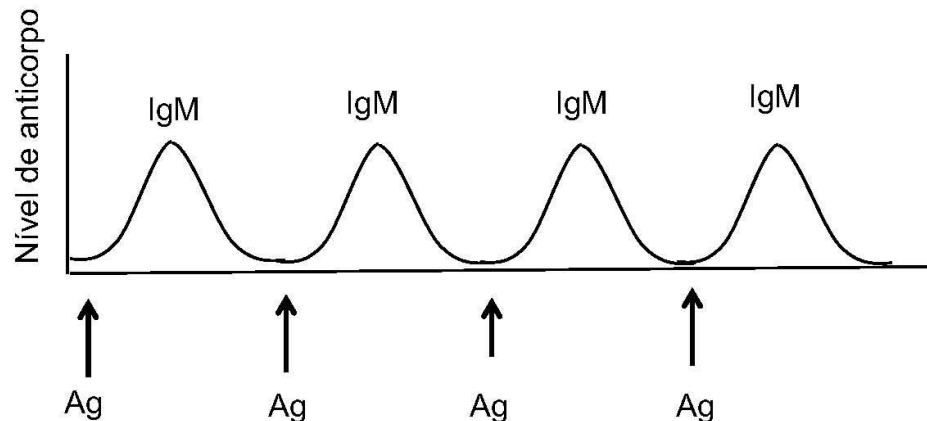
Influência da Citocina Secretada por T



Prevenção e Imunidade

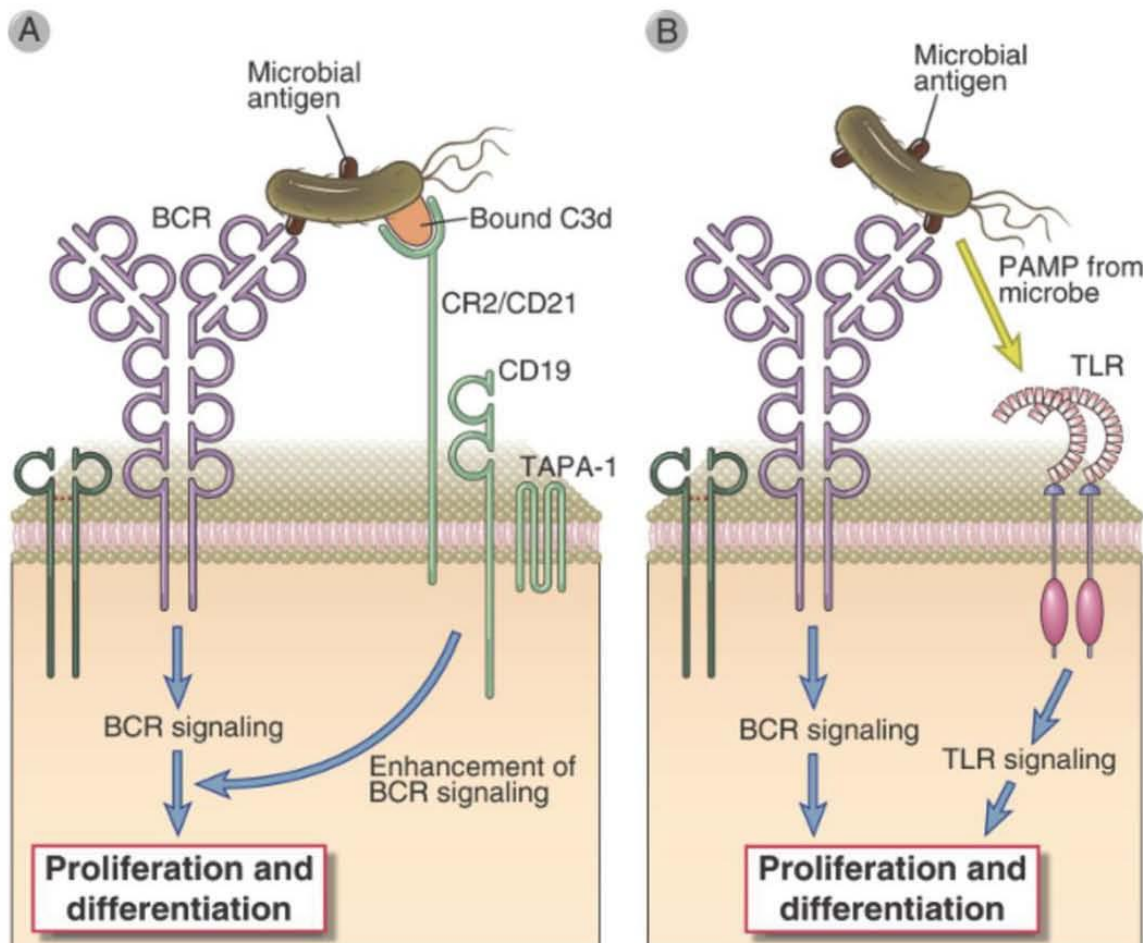
Antígenos T-Independentes

- 1- Geralmente de natureza polissacarídica ou lipídica com epítopos repetitivos
- 2- Ativam linfócitos B diretamente usando BCR e tb PRRs (ex: TLRs) e/ou CR2
- 3- Não exigem cooperação de Linfócitos T helper
- 4- Não induzem resposta memória
- 5- Ativam o S. Complemento
- 6- Os anticorpos formados são da classe IgM



Prevenção e Imunidade

Receptor para Complemento CR2 e PRRs (ex: TLR) cooperam para a ativação de B



Prevenção e Imunidade

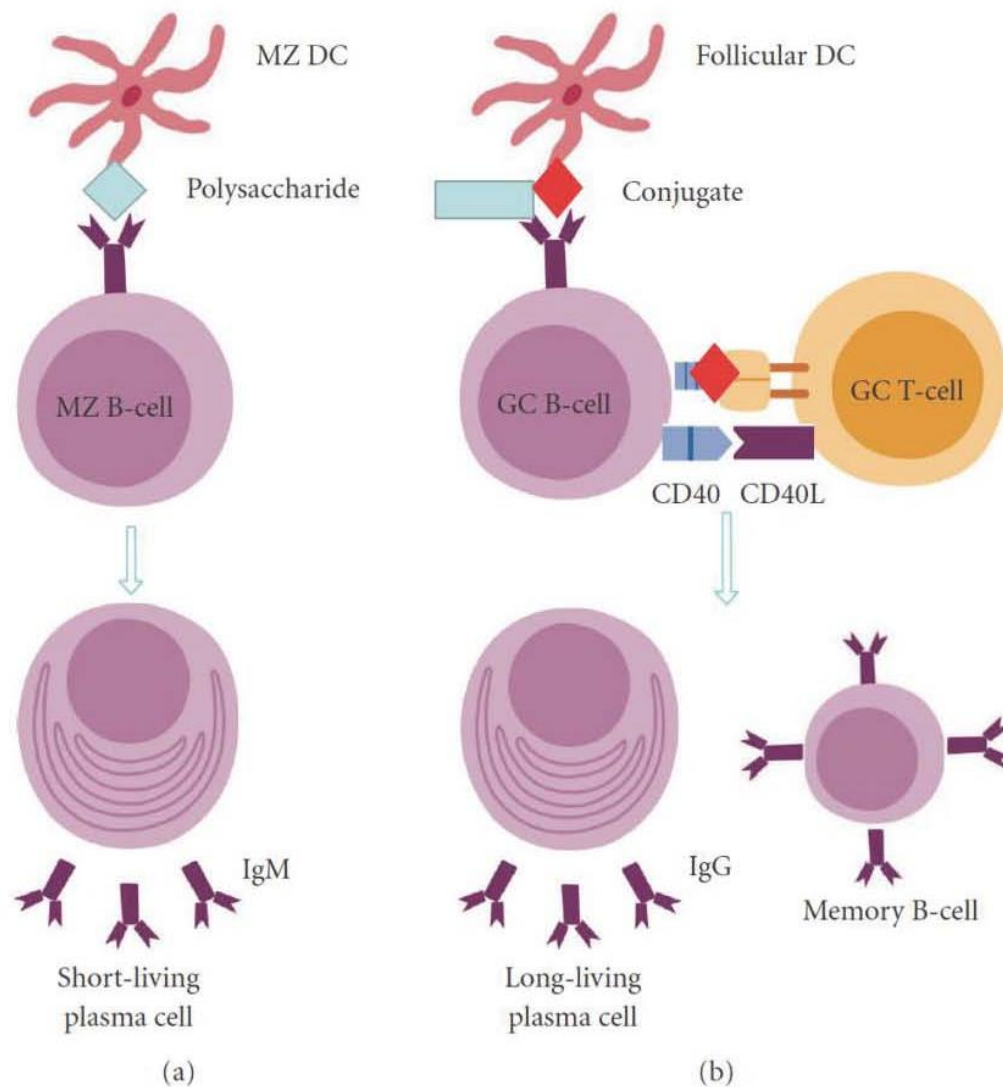
Problemas na Imunização com PS Bacterianos

- ✓ Cels B Zona Marginal do baço são deficitárias em neonatos e crianças até 2 anos
- ✓ IgG2-mais eficiente ab- demora a atingir níveis de adulto (aos 5-10 anos)
- ✓ Neonatos e crianças jovens têm deficiência de Complemento e CD21 (C3d)
- ✓ Resposta a Ags TI-2 necessita auxílio de citocinas de cels T, que não são abundantes
- ✓ APCs de neonatos e crianças produzem pouca IL-1 e IL-6
- ✓ APCs de neonatos e crianças expressam baixos níveis de TLR2 e TLR4

◆ Problemas parcialmente resolvidos pelo uso de vacinas conjugadas Proteína-PS

Prevenção e Imunidade

Resposta Imune a Vacina PS e Conjugada (PS-Proteína)



Prevenção e Imunidade

Redução de Doenças Pneumocócicas nos EEUU após Vacina Conjugada

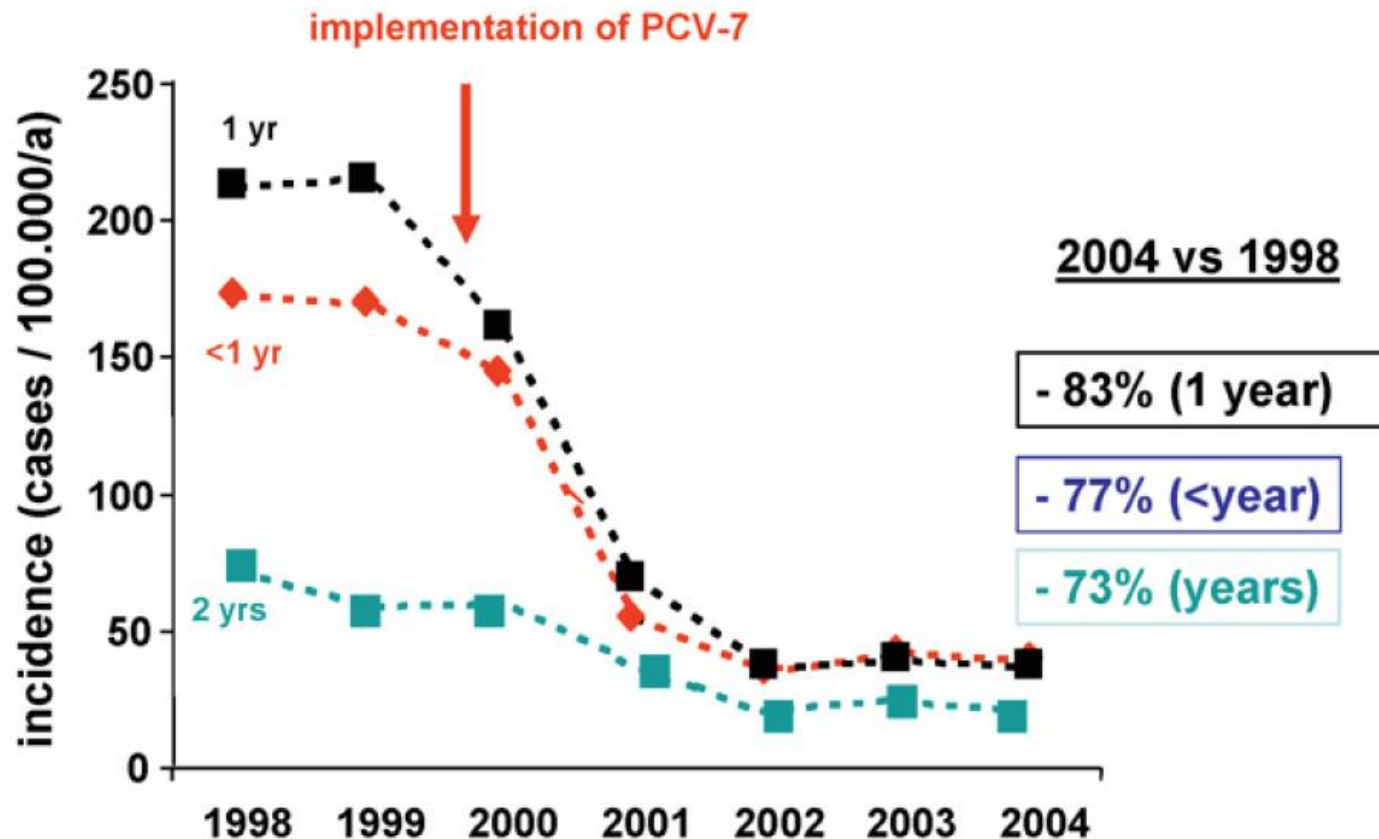


Fig. 3. Reduction of invasive pneumococcal diseases in the USA since introduction of the conjugate vaccine.

