

Paul L. MARINO

COMPÊNDIO de
UTI

4ª EDIÇÃO



Nota: A medicina é uma ciência em constante evolução. À medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias modificações no tratamento e na farmacoterapia. O autor desta obra consultou as fontes consideradas confiáveis, num esforço para oferecer informações completas e, geralmente, de acordo com os padrões aceitos à época da publicação. Entretanto, tendo em vista a possibilidade de falha humana ou de alterações nas ciências médicas, os leitores devem confirmar estas informações com outras fontes. Por exemplo, e em particular, os leitores são aconselhados a conferir a bula de qualquer medicamento que pretendam administrar, para se certificar de que a informação contida neste livro está correta e de que não houve alteração na dose recomendada nem nas contraindicações para o seu uso. Essa recomendação é particularmente importante em relação a medicamentos novos ou raramente usados.



M337c Marino, Paul L.

Compêndio de UTI [recurso eletrônico] / Paul L. Marino ; tradução: Ane Rose Bolner, Jussara N. T. Burnier, Paulo Henrique Machado ; revisão técnica: Rafael Barberena Moraes, Márcio Manozzo Boniatti. – 4. ed. – Porto Alegre : Artmed, 2015.

Editado como livro impresso em 2015.
ISBN 978-85-8271-199-6

1. Medicina intensiva. I. Título.

CDU 616-07-043.84

Catálogo na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094

Paul L. MARINO, MD, PhD, FCCM

Clinical Associate Professor | Weill Cornell Medical College
New York, New York

COMPÊNDIO de **UTI**

4ª EDIÇÃO

Tradução:

Ane Rose Bolner
Jussara N. T. Burnier
Paulo Henrique Machado

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Rafael Barberena Moraes

Médico intensivista da Unidade de Terapia Intensiva (UTI)
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da UTI
do Hospital Fêmina/Grupo Hospitalar Conceição (GHC).

Título de Especialista em Medicina Intensiva pela
Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

Mestre e Doutor em Endocrinologia pela
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Márcio Manozzo Boniatti

Médico intensivista da UTI do HCPA.

Professor do Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano da Unilasalle.

Doutor em Medicina: Ciências Médicas pela UFRGS.

versão impressa
desta obra: 2015



2015

Obra originalmente publicada sob o título The ICU Book, 4th Edition
ISBN 978-1-4511-8869-1
Copyright © 2014 by Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins

Published by arrangement with Lippincott Williams &
Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc. USA

Gerente editorial
Leticia Bispo de Lima

Colaboraram nesta edição:

Editora
Mirian Raquel Fachinnetto Cunha

Capa
Márcio Monticelli

Ilustrações
Patricia Gast

Preparação de original
Magda Schwartzhaupt Chaves

Leitura final
Juliana Cunha da Rocha Pompermaier

Projeto gráfico e editoração eletrônica
Bookabout – Roberto Carlos Moreira Vieira

Reservados todos os direitos de publicação à
ARTMED EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre, RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte,
sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação,
fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5
Cond. Espace Center – Vila Anastácio
05095-035 – São Paulo, SP
Fone: (11) 3665-1100 – Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444 – www.grupoa.com.br

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Para Daniel Joseph Marino, meu filho de 26 anos,
meu melhor amigo.
Era isso que eu esperava dele.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Eu recomendo especialmente ao médico que, nas doenças agudas,
nas quais a maior parte da humanidade é extirpada,
conduza o tratamento melhor do que outros.

Hipócrates

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Agradecimentos

Os agradecimentos são poucos, porém mais que merecidos. Primeiro, à Patricia Gast, responsável por todas as ilustrações e projeto gráfico original deste livro. Seu talento, paciência e aconselhamento foram inestimáveis para este autor e seu trabalho.

Agradeço também a Brian Brown e Nicole Dernoski, meus editores de longa data, por sua confiança e suporte duradouro.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

A 4ª edição do *Compêndio de UTI* marca o seu 23º ano como livro de referência fundamental para os cuidados de pacientes críticos. Esta edição mantém o objetivo inicial de ser um “livro-texto geral” que apresenta conceitos fundamentais e práticas de cuidados com o paciente adulto em unidade de terapia intensiva, independentemente da especialidade de foco da UTI. Tópicos altamente especializados, como emergências obstétricas, cuidados de queimados e lesões traumáticas, são deixados para livros mais específicos.

Esta edição foi reorganizada e completamente reescrita, com inclusão de referências e diretrizes clínicas atualizadas ao final de cada capítulo. O texto é complementado por 246 ilustrações e 199 tabelas originais, além de contemplar cinco novos capítulos: Cateteres vasculares (Capítulo 1), Exposições ocupacionais (Capítulo 4), Modos alternativos de ventilação (Capítulo 27), Pancreatite e insuficiência hepática (Capítulo 39) e Síndromes toxicológicas não farmacológicas (Capítulo 55). Cada capítulo é encerrado com o tópico “Palavra final”, o qual destaca uma percepção ou enfatiza uma informação importante.

Compêndio de UTI é único, uma vez que representa a voz de um único autor, garantindo uniformidade no estilo e na estrutura conceitual. Embora seja inevitável a existência de algum viés em um esforço desta natureza, as opiniões expressas neste livro são embasadas em observações experimentais, em vez de experiências casuais, e espera-se que qualquer viés remanescente seja tolerável.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

Seção I

ACESSO VASCULAR

- 1 Cateteres vasculares 3
- 2 Acesso venoso central 17
- 3 O cateter vascular permanente 39

Seção II

PRÁTICAS PREVENTIVAS NA UTI

- 4 Exposições ocupacionais 63
- 5 Profilaxia alimentar 75
- 6 Tromboembolia venosa 95

Seção III

MONITORAÇÃO HEMODINÂMICA

- 7 Monitoração da pressão arterial 119
- 8 Cateter de artéria pulmonar 131
- 9 Desempenho cardiovascular 147
- 10 Oxigenação sistêmica 165

Seção IV

DISTÚRBIOS DO FLUXO CIRCULATÓRIO

- 11 Hemorragia e hipovolemia 189
- 12 Ressuscitação com coloides e cristaloides 209
- 13 Insuficiência cardíaca aguda 229
- 14 Síndromes de choque inflamatório 251

Seção V

EMERGÊNCIAS CARDÍACAS

15	Taquiarritmias	269
16	Síndromes coronarianas agudas	289
17	Parada cardíaca	311

Seção VI

COMPONENTES DO SANGUE

18	Anemia e transfusões de hemácias	333
19	Plaquetas e plasma	353

Seção VII

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA

20	Hipoxemia e hipercapnia	375
21	Oximetria e capnometria	391
22	Oxigenoterapia	407
23	Síndrome da angústia respiratória aguda	427
24	Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica	443

Seção VIII

VENTILAÇÃO MECÂNICA

25	Ventilação com pressão positiva	463
26	Modos convencionais de ventilação	479
27	Modos alternativos de ventilação	495
28	O paciente dependente de ventilador	509
29	Pneumonia associada à ventilação mecânica	525
30	Descontinuação da ventilação mecânica	541

Seção IX

DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS

31	Interpretações acidobásicas	559
32	Acidoses orgânicas	573

33	Alcalose metabólica	591
-----------	---------------------------	-----

Seção X

DISTÚRBIOS RENAIS E ELETROLÍTICOS

34	Lesão renal aguda	605
35	Distúrbios osmóticos	623
36	Potássio	643
37	Magnésio	657
38	Cálcio e fósforo	671

Seção XI

O ABDOME E A PELVE

39	Pancreatite e insuficiência hepática	689
40	Infecções abdominais	707
41	Infecções do trato urinário	721

Seção XII

DISTÚRBIOS DA TEMPERATURA CORPORAL

42	Hipertermia e hipotermia	731
43	Febre	745

Seção XIII

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO

44	Distúrbios da consciência	767
45	Distúrbios do movimento	785
46	Acidente vascular encefálico agudo	799

Seção XIV

NUTRIÇÃO E METABOLISMO

47	Necessidades nutricionais	815
48	Alimentação enteral	827

49 Nutrição parenteral	843
50 Disfunção suprarrenal e tireóidea	855

Seção XV

FARMACOTERAPIA EM CUIDADOS INTENSIVOS

51 Analgesia e sedação	869
52 Terapia antimicrobiana	893
53 Medicamentos hemodinâmicos	913

Seção XVI

EMERGÊNCIAS TOXICOLÓGICAS

54 Superdoses de medicamentos	931
55 Síndromes toxicológicas não farmacológicas	949

Seção XVII

APÊNDICES

1 Unidades e conversões	963
2 Valores de referência selecionados.....	969
3 Fórmulas adicionais.....	975
4 Figuras coloridas	977
Índice.....	981

ACESSO VASCULAR

*Aquele que trabalha com as mãos é um operário.
Aquele que trabalha com a cabeça e com as mãos é um artesão.*

Louis Nizer
Between you and me.

CATETERES VASCULARES

Não é uma má definição descrever o homem como um animal que faz ferramentas.

Charles Babbage (1791-1871)

Um dos eventos mais dramáticos com autoexperimentação médica ocorreu em um pequeno hospital alemão durante o verão de 1929 quando um residente de cirurgia de 25 anos, chamado Werner Forssman, inseriu um cateter ureteral plástico na veia basílica de seu braço direito e avançou o cateter até o seu átrio direito. (1) Esse foi o primeiro momento documentado de canulação venosa central usando um cateter plástico flexível. Embora tenha sido um sucesso, o procedimento teve apenas uma consequência adversa: o Dr. Forssman foi imediatamente demitido de sua residência médica, porque ele agiu sem o consentimento de seus superiores e suas ações foram consideradas como irresponsáveis e até mesmo suicidas. Ao ser demitido, disseram-lhe que “tais métodos eram bons para um circo, mas não para um hospital respeitável”. (1) Forssman se tornou um médico do interior, mas sua realização com a canulação vascular foi finalmente reconhecida em 1956, quando ele recebeu o Prêmio Nobel de Medicina por executar o primeiro cateterismo cardíaco direito em um ser humano.

O autocateterismo de Werner Forssman foi o ponto de partida para o uso padronizado de agulhas e cânulas de metal rígido para acesso vascular, marcando o início da era moderna da canulação vascular. Essa era é caracterizada pelo uso de cateteres plásticos flexíveis, como os descritos neste capítulo.

FUNDAMENTOS SOBRE OS CATETERES

Material dos cateteres

Os cateteres vasculares são feitos de polímeros sintéticos que são quimicamente inertes, biocompatíveis e resistentes à degradação química e térmica. Os polímeros mais amplamente usados são poliuretano e silicone.

Poliuretano

O poliuretano é um polímero versátil que pode agir como um sólido (p. ex., os pneus sólidos dos cortadores de grama são feitos de poliuretano), podendo ser modificado para exibir elasticidade (p. ex., fibras Spandex usadas em roupas elásticas são feitas de poliuretano modificado). O poliuretano nos cateteres vasculares fornece força de tensão suficiente para permitir que os cateteres passem através da pele e tecidos subcutâneos sem dobrar. Como essa rigidez também pode promover lesão vascular, os cateteres de poliuretano são usados para canulação vascular de curta duração. A maioria dos cateteres vasculares usados na unidade de terapia intensiva (UTI) é feita de poliuretano, inclusive cateteres vasculares periféricos (arterial e venoso), cateteres venosos centrais (CVCs) e cateteres de artéria pulmonar (CAPs).

Silicone

O silicone é um polímero que contém o elemento químico silicone junto com hidrogênio, oxigênio e carbono. O silicone é mais maleável do que o poliuretano (p. ex., o bico de mamadeiras é feito de silicone), reduzindo, assim, o risco de lesão vascular induzida pelo cateter. Os cateteres de silicone são usados para acesso vascular de longa duração (semanas a meses), como aqueles para administração prolongada de quimioterapia, antibióticos e soluções de nutrição parenteral em pacientes ambulatoriais. Os únicos cateteres de silicone inseridos em UTI são os cateteres centrais de inserção periférica (CCIPs). Devido à sua maleabilidade, os cateteres de silicone não podem ser inseridos via percutânea sem a ajuda de um fio-guia metálico ou uma bainha introdutora.

Tamanho do cateter

O tamanho do cateter vascular é determinado pelo *diâmetro externo* (DE) do cateter. Há duas medidas do tamanho do cateter: o tamanho gauge e o tamanho "French".

Tamanho Gauge

O sistema gauge foi introduzido na Inglaterra como um sistema de medida para arames de ferro, sendo, depois, adotado para agulhas ocas e cateteres. O tamanho gauge varia inversamente com o DE (ou seja, quanto maior o tamanho gauge, menor o DE). Contudo, não há uma relação fixa entre o tamanho gauge e o DE. A Organização Internacional de Padronização (ISO, do inglês *International Organization for Standardization*) propôs as relações mostradas na Tabela 1.1 para os tamanhos gauge e DEs correspondentes nos cateteres periféricos. (2) Cada tamanho gauge está associado com vários DEs reais, ainda que não haja uma relação fixa entre os DEs reais (medidos) e nominais. Assim, a única forma de determinar o DE real de um cateter é consultando o fabricante. Tamanhos gauge são usados geralmente para cateteres periféricos e para canais de infusão de cateteres multilúmen.

Tamanhos gauge e diâmetros externos para cateteres periféricos [†]		
Gauge	Faixa de DE real (mm)	DE nominal (mm)
24	0,65-0,749	0,7
22	0,75-0,949	0,8, 0,9
20	0,95-1,149	1,0, 1,1
18	1,15-1,349	1,2, 1,3
16	1,55-1,849	1,6, 1,7, 1,8
14	1,85-2,249	1,9, 2,0, 2,1, 2,2

[†] De *International Organization for Standardization*; ISO 10555-5; 1996 (disponível em www.iso.org). DE, diâmetro externo.

Tamanho French

O sistema French de tamanho dos cateteres vasculares (nome dado pelo país de origem) é superior ao sistema gauge devido à sua simplicidade e uniformidade. A escala French inicia em zero, e cada aumento de uma unidade French representa um aumento de 1/3 (0,33) de milímetro no DE: (3) ou seja, French unidade $\times 0,33 = \text{DE (mm)}$. Assim, um cateter que é 5 unidades French em tamanho tem um DE de $5 \times 0,33 = 1,65 \text{ mm}$. (Uma tabela de tamanhos French e DEs correspondentes está incluída no Apêndice 2 no final do livro.) O tamanho French pode aumentar indefinidamente, mas a maioria dos cateteres vasculares está entre 4 e 10 French em tamanho. Os tamanhos French são usados geralmente para cateteres multilúmen e para cateteres de lúmen único de grande orifício (como bainhas introdutoras, descritas mais adiante neste capítulo).

Fluxo no cateter

Um fluxo estável (Q) através de um tubo rígido oco é proporcional ao gradiente de pressão ao longo do comprimento do tubo ($P_{\text{in}} - P_{\text{out}}$, ou ΔP), e a constante de proporcionalidade é a resistência ao fluxo (R):

$$Q = \Delta P \times 1/R \quad (1.1)$$

As propriedades do fluxo através de tubos rígidos foram descritas por um fisiologista alemão (Gotthif Hagen) e um médico francês (Jean Louis Marie Poiseuille) trabalhando independentemente na metade do século XIX. Ambos observaram que o fluxo (Q) através de um tubo rígido é uma função do raio interno do tubo (r), o comprimento do tubo (L) e a viscosidade do líquido (μ). Suas observações são expressas na equação mostrada a seguir, que é conhecida como a *equação de Hagen-Poiseuille*, (4)

$$Q = \Delta P \times (\pi r^4 / 8 \mu L) \quad (1.2)$$

Essa equação afirma que a velocidade de fluxo estável (Q) em um tubo rígido está diretamente relacionada com a quarta potência do raio inter-

no do tubo (r^4) e é inversamente relacionada com o comprimento do tubo (L) e com a viscosidade do tubo (μ). O termo entre parênteses ($\pi r^4/8 \mu L$) é equivalente à recíproca da resistência ($1/R$, como na equação 1.1), de modo que a resistência ao fluxo pode ser expressa como $R = 8 \mu L/\pi r^4$.

Como a equação de Hagen-Poiseuille se aplica ao fluxo através de tubos rígidos, ela pode ser usada para descrever o fluxo através de cateteres vasculares e como as dimensões de um cateter podem influenciar a velocidade (ver a seguir).

Raio interno e fluxo

De acordo com a equação de Hagen-Poiseuille, o raio interno de um cateter tem uma influência profunda no fluxo através do cateter (porque o fluxo é diretamente relacionado com a quarta potência do raio interno). Isso é ilustrado na Figura 1.1, que mostra o fluxo sanguíneo impulsionado por gravidade através de cateteres de comprimento similar, mas de DEs variáveis. (5) (Em estudos como esse, alterações nos diâmetros interno e externo são considerados equivalentes). A alteração relativa na velocidade de fluxo é três vezes maior do que a alteração relativa no diâmetro do cateter ($\Delta \text{fluxo}/\Delta \text{diâmetro} = 3$). Embora a magnitude da alteração no fluxo nesse caso seja menor do que o previsto pela equação de Hagen-Poiseuille (uma observação comum, com explicações possíveis que estão além do escopo deste texto), a inclinação do gráfico na Figura 1.1 mostra claramente que alterações no diâmetro do cateter têm uma influência acentuada na velocidade de fluxo.

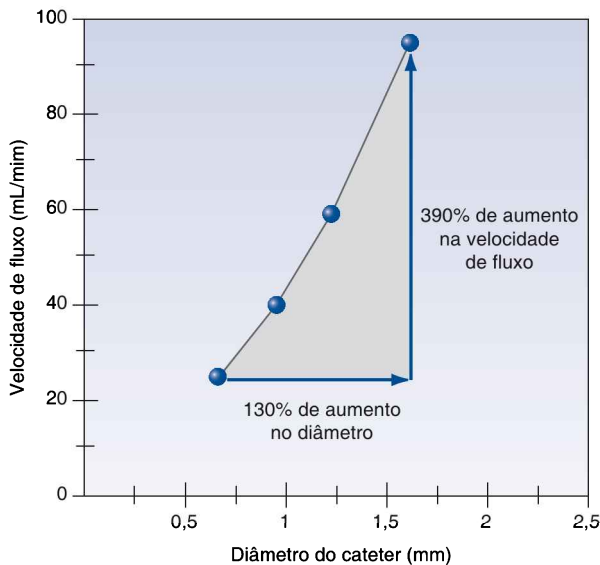


FIGURA 1.1 Relação entre a velocidade de fluxo e o diâmetro externo de um cateter vascular. Da Referência 5.

Comprimento do cateter e fluxo

A equação de Hagen-Poiseuille indica que o fluxo através de um cateter diminuirá à medida que o comprimento do cateter aumentar, e isso é mostrado na Figura 1.2. (6) O fluxo no cateter mais longo (30 cm) é menor do que a metade da velocidade de fluxo no cateter mais curto (5 cm). Nesse caso, um aumento de 600% no comprimento do cateter está associado com uma redução de 60% no fluxo pelo cateter ($\Delta \text{fluxo}/\Delta \text{comprimento} = 0,1$). Assim, a influência do comprimento do cateter na velocidade do fluxo é proporcionalmente menor do que a influência do diâmetro do cateter na velocidade do fluxo, como previsto pela equação de Hagen-Poiseuille.

A influência comparativa do diâmetro do cateter e do comprimento do cateter, como indicado pela equação de Hagen-Poiseuille e os dados nas Figuras 1.1 e 1.2, indicam que, *quando é necessária a rápida infusão de volume, um cateter de grande calibre é a opção desejada, e o menor cateter de grande calibre disponível é a opção ideal.* (Ver Capítulo 11 para mais detalhes sobre esse assunto.) As velocidades de fluxo associadas com uma variedade de cateteres vasculares são apresentadas nas seções restantes deste capítulo.

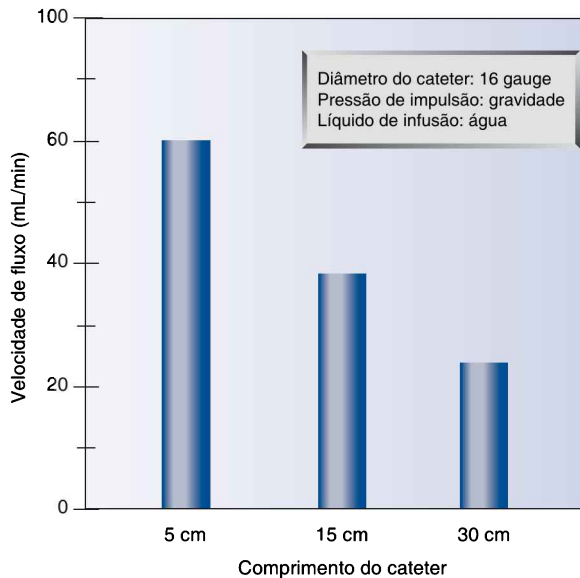


FIGURA 1.2 A influência do comprimento do cateter sobre a velocidade de fluxo. Da Referência 6.

FORMATOS COMUNS DE CATETERES

Há três tipos básicos de cateteres vasculares: cateteres vasculares periféricos (arterial e venoso), cateteres venosos centrais (CVCs) e cateteres centrais de inserção periférica (CCIPs).

Cateteres vasculares periféricos

Os cateteres usados para canular vasos sanguíneos periféricos em adultos são geralmente cateteres 16-20 gauge, que têm 2,5 a 5 cm de comprimento. Os cateteres periféricos são inseridos usando um equipamento de cateter sobre agulha, como o que é mostrado na Figura 1.3. O cateter se ajusta confortavelmente sobre a agulha e tem uma ponta estreitada gradualmente para prevenir o desgaste da ponta do cateter durante a inserção. A agulha tem uma conexão (*hub*) clara para visualizar o “refluxo” de sangue que ocorre quando a ponta do cateter penetra o lúmen de um vaso sanguíneo. Quando o refluxo for evidente, o cateter é avançado sobre a agulha para dentro do vaso.

As características do fluxo através de cateteres periféricos são demonstradas na Tabela 1.2. (7,8) Observa-se acentuado (quase 4 vezes) aumento no fluxo no cateter de maior, calibre, 16 gauge, quando comparado com o cateter 20 gauge, e também observa-se a diminuição significativa (43%) na velocidade de fluxo que ocorre quando o comprimento do cateter 18 gauge é aumentado em menos de 2,5 cm. Essas observações são consistentes com as relações na equação de Hagen-Poiseuille e demonstram o poder do diâmetro do cateter na determinação da capacidade de fluxo dos cateteres vasculares.

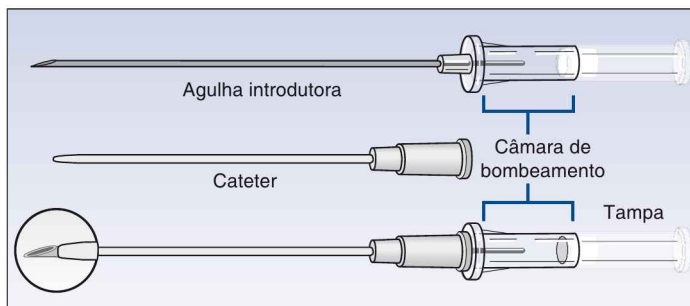


FIGURA 1.3 Um equipamento de cateter sobre agulha para canulação de vasos sanguíneos periféricos.

Tabela 1.2		Características de fluxo nos cateteres vasculares periféricos	
Tamanho gauge	Comprimento	Velocidade de fluxo	
		mL/min	L/h
16	30 mm	220	13,2
18	30 mm	105	6,0
	50 mm	60	3,6
20	30 mm	60	3,6

Todas as velocidades de fluxo são para o fluxo de água impulsionado por gravidade. Das Referências 6 e 7.

Cateteres venosos centrais

A canulação de veias maiores, mais centrais (p. ex., veias subclávia, jugular interna e femoral) frequentemente é necessária para um acesso vascular confiável em pacientes gravemente enfermos. Os cateteres usados com essa finalidade, comumente chamados de *cateteres venosos centrais* (CVCs), geralmente têm de 15 a 30 cm de comprimento, e têm um ou múltiplos canais de infusão. Cateteres de múltiplos lúmens são preferidos em UTI porque neste local os pacientes necessitam de inúmeras terapias parenterais (p. ex., líquidos, medicamentos e soluções de nutrientes), e cateteres multilúmen possibilitam fornecer essas terapias usando uma única punção venosa. O uso de múltiplos canais de infusão não aumenta a incidência de infecções relacionadas ao cateter, (9) mas os cateteres multilúmen de maior diâmetro geram um maior risco de trombose induzida pelo cateter. (10)

Cateteres de lúmen triplo, como o que é mostrado na Figura 1.4, são os preferidos pelo consenso para acesso venoso central. Esses cateteres estão disponíveis em diâmetros de 4 a 9 French, e o tamanho 7 French (diâmetro externo = 2,3 mm) é uma opção popular em adultos. Os cateteres de lúmen triplo de 7 French geralmente têm um canal 16 gauge e dois canais menores 18 gauge. Para impedir a mistura das soluções de infusão, as três portas de saída são separadas, como mostrado na Figura 1.4.

As características dos cateteres de lúmen triplo (7 French) de um fabricante são apresentadas na Tabela 1.3. Observam-se as velocidades de fluxo muito mais lentas nos canais 16 gauge e 18 gauge quando comparados com os cateteres periféricos 16 e 18 gauge dos cateteres periféricos na Tabela 1.2. Isso, é claro, se deve ao comprimento muito mais longo dos CVCs, como previsto pela equação de Hagen-Poiseuille. Há três comprimentos disponíveis para o cateter de triplo lúmen: os cateteres mais curtos (16 cm) são programados para inserções do lado direito, e os cateteres mais longos, 20 e 30 cm,

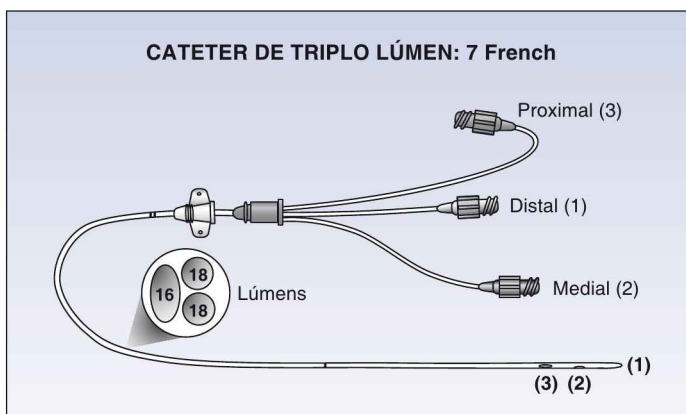


FIGURA 1.4 Um cateter venoso central de triplo lúmen mostrando o tamanho gauge de cada lúmen e as portas de saída na porção distal do cateter.

Tabela 1.3		Características selecionadas dos cateteres venosos centrais de lúmen tripla		
Tamanho	Comprimento	Lúmens	Tamanho do lúmen	Velocidade de fluxo (L/h) [†]
7 Fr	16 cm	Distal	16 ga	3,4
		Medial	18 ga	1,8
		Proximal	18 ga	1,9
7 Fr	20 cm	Distal	16 ga	3,1
		Medial	18 ga	1,5
		Proximal	18 ga	1,6
7 Fr	30 cm	Distal	16 ga	2,3
		Medial	18 ga	1,0
		Proximal	18 ga	1,1

[†]Todas as velocidades de fluxo são para salina isotônica impulsionada por gravidade a partir de uma altura de 102 cm acima dos cateteres. Fr, tamanho French; ga, tamanho gauge. De Arrow International (www.arrointl.com); acessado em 01/08/2011.

são usados nas canulações do lado esquerdo (devido ao maior caminho para a veia cava superior [VCS]). O cateter de 20 cm é longo o suficiente para a maioria das canulações do lado esquerdo, de modo que, para limitar o comprimento do cateter e assim preservar o fluxo, parece prudente evitar CVCs mais longos do que 20 cm, se possível.

Técnica de inserção

CVCs são inseridos passando o cateter sobre um fio-guia metálico (uma técnica introduzida no início dos anos 1950 e chamada de técnica de Seldinger em homenagem ao seu criador). Essa técnica está ilustrada na Figura 1.5. Uma pequena agulha oca (geralmente calibre 20) é usada para perfurar o vaso. Quando a ponta da agulha entra no vaso, um longo arame fino com uma ponta flexível é introduzida através da agulha, para dentro do vaso. A agulha é então removida, e um cateter é deslizado sobre o fio-guia para dentro do vaso sanguíneo. Quando se faz a canulação de vasos profundos, um “cateter dilatador” maior e mais rígido é introduzido sobre o fio-guia para criar um trato que facilite a inserção do cateter vascular.

Cateteres impregnados de antimicrobianos

Os CVCs estão disponíveis com dois tipos de revestimento antimicrobiano: um utiliza uma combinação de clorexidina e sulfadiazina de prata (disponibilizado por Arrow International, Reading, PA), e o outro usa uma combinação de minociclina e rifampicina (disponibilizado por Cook Critical Care, Bloomington, IN). Esses cateteres mostraram uma redução significativa na incidência de sepse relacionada ao cateter. (11,12) Um estudo multicêntrico único comparando ambos os tipos com o antimicrobiano mostrou resultados superiores com os cateteres de minociclina-rifampicina. (13) Uma falha no formato do cateter de clorexidina-sulfadiazina de prata (i.e., ausência de atividade antimicrobiana na superfície luminal do cateter) foi corrigida, mas um novo estudo comparativo não foi realizado. Portanto, a evidência no momento favorece os cateteres com minociclina-rifampicina como os mais efe-

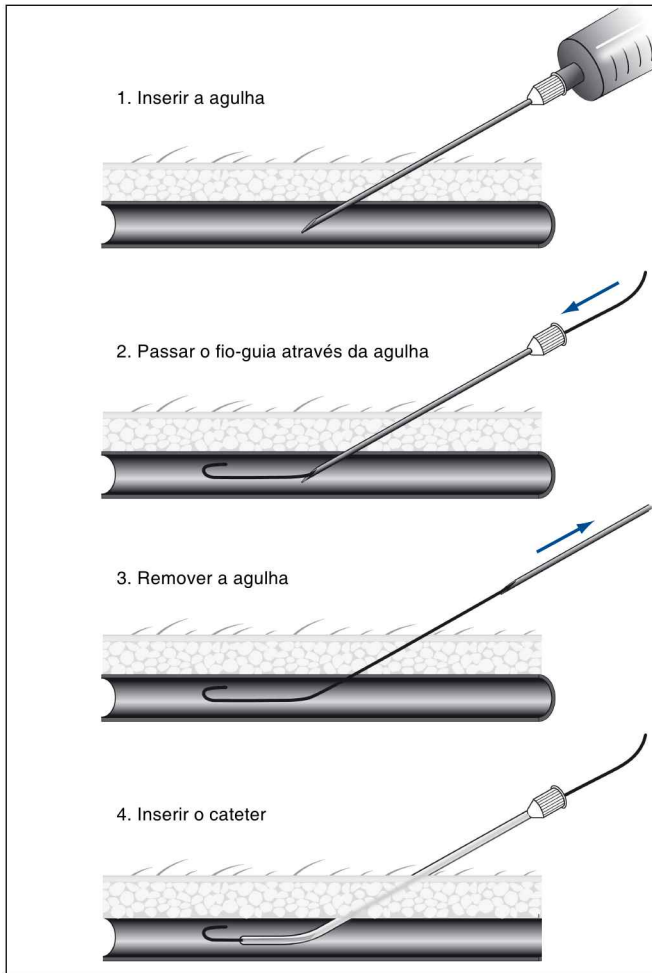


FIGURA 1.5 Etapas envolvidas na canulação orientada por um fio-guia em vasos sanguíneos (técnica de Seldinger).

tivos cateteres antimicrobianos em uso clínico. (12) É possível que a situação se altere no futuro.

Quais são as indicações para os cateteres impregnados com antimicrobianos? De acordo com as diretrizes mais recentes sobre prevenção de infecções relacionadas ao cateter, (14) eles devem ser usados se a duração esperada da cateterização venosa central for maior do que cinco dias e se a taxa de infecções relacionadas ao cateter naquela UTI for inaceitavelmente elevada, independentemente de outros esforços de controle de infecção.

Cateteres centrais de inserção periférica

As preocupações com as consequências adversas da canulação venosa central (p. ex., pneumotórax, punção arterial, má aceitação do paciente) estimu-

laram a introdução dos CCIPs, que são inseridos na veia basílica ou cefálica no braço (logo acima da fossa antecubital) e avançados para dentro da VCS. (15) (A inserção dos CCIPs é descrita no próximo capítulo.) Na UTI, os CCIPs são usados primariamente quando os locais tradicionais de acesso venoso central são considerados arriscados (p. ex., trombocitopenia grave) ou são de difícil obtenção (p. ex., obesidade mórbida).

As características dos CCIPs de um fabricante são apresentadas na Tabela 1.4. Esses cateteres têm diâmetros menores do que os CVCs, porque são introduzidos em veias menores. Contudo, a principal distinção entre os CCIPs e os CVCs é o seu comprimento; ou seja, o comprimento dos cateteres na Tabela 1.4 (50 cm e 70 cm) é, pelo menos, o dobro do comprimento dos cateteres de lúmen triplo na Tabela 1.3. A contrapartida para esse comprimento adicional é uma redução na capacidade de fluxo, que é evidente quando se comparam as velocidades de fluxo na Tabela 1.4 e na Tabela 1.3. O fluxo é particularmente lento nos CCIPs de lúmen duplo devido ao menor diâmetro dos canais de infusão. A limitação de fluxo dos CCIPs (especialmente os cateteres de lúmen duplo) os torna inadequados para uma infusão agressiva de volume.

Características selecionadas de cateteres centrais de inserção periférica				
Tamanho	Comprimento	Lúmens	Tamanho do lúmen	Velocidade de fluxo (L/h) [†]
5 Fr	50 cm	Único	16 ga	1,75
5 Fr	70 cm	Único	16 ga	1,30
5 Fr	50 cm	Distal	18 ga	0,58
		Proximal	20 ga	0,16
5 Fr	70 cm	Distal	18 ga	0,44
		Proximal	20 ga	0,12

[†] Todas as velocidades de fluxo são para salina isotônica impulsionada por gravidade a partir de uma altura de 102 cm acima dos cateteres. Fr, tamanho French; ga, tamanho gauge. De Arrow International (www.arrointl.com); acessado em 01/08/2011.

CATETERES ESPECIAIS

Os cateteres descritos nesta seção são idealizados para realizar tarefas específicas e não são usados para os cuidados com o paciente. Esses equipamentos especiais incluem os cateteres de hemodiálise, as bainhas introdutoras e os CAPs.

Cateteres de hemodiálise

Um dos benefícios reconhecidos das UTIs é a capacidade de fornecer hemodiálise de emergência para pacientes com insuficiência renal aguda (IRA). Isso é possibilitado por um cateter desenhado especialmente como o que é mostrado na Figura 1.6. As características desse cateter são mostradas na Tabela 1.5.

Os cateteres de hemodiálise são os cateteres largos dos cuidados críticos, com diâmetros de até 16 French (5,3 mm) e são equipados com dois canais de infusão 12 gauge que podem acomodar as elevadas velocidades

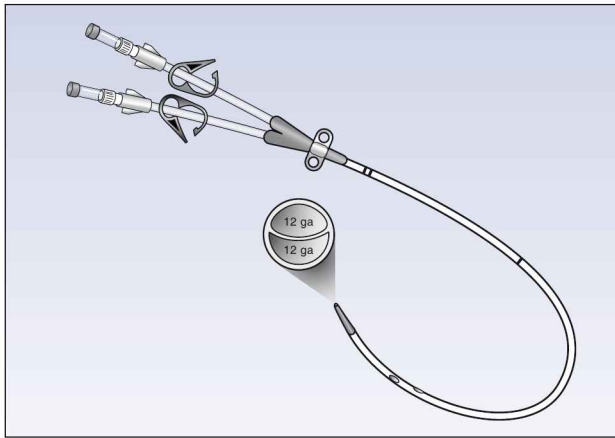


FIGURA 1.6 Cateter de duplo lúmen e grande calibre para hemodiálise de curto prazo.

Características selecionadas dos cateteres de hemodiálise				
Tamanho	Comprimento	Lúmens	Tamanho dos lúmens	Velocidade de fluxo (L/h) [†]
12 Fr	16 cm	Proximal	12 ga	23,7
		Distal	12 ga	17,4
12 Fr	20 cm	Proximal	16 ga	19,8
		Distal	12 ga	15,5

[†] Todas as velocidades de fluxo são para salina isotônica impulsionada por gravidade a partir de uma altura de 102 cm acima dos cateteres. Fr, tamanho French; ga, tamanho gauge. De Arrow International (www.arrointl.com); acessado em 01/08/2011.

de fluxo (200-300 mL/min) necessárias para uma hemodiálise eficaz. Um canal leva o sangue do paciente para a membrana de diálise e o outro retorna o sangue para o paciente.

Os cateteres de hemodiálise geralmente são colocados na veia jugular interna (VJI) e deixados no local até que um acesso alternativo para diálise esteja disponível. A canulação da veia subclávia é proibida devido à propensão à estenose da veia subclávia, (16) que impede a saída de fluxo venoso do braço ipsilateral e, portanto, impede o uso daquele braço para acesso crônico para hemodiálise com um *shunt* arteriovenoso.

Bainhas introdutoras

As bainhas introdutoras são cateteres de grande calibre (8-9 French) que servem de conduto para a inserção e remoção de equipamentos vasculares temporários. Na UTI, eles são usados primariamente para facilitar a colocação de CAPs (ver Figura 8.1 para uma ilustração de uma bainha introdutora e seu CAP acompanhante). A bainha introdutora é colocada primeiramente em uma grande veia central, e o CAP então é introduzido através da bainha e avançado até a artéria pulmonar. A colocação dos CAPs frequentemente requer tentativas repetidas de avanço e retração do cateter para obtenção

da posição adequada na artéria pulmonar, e a bainha introdutora facilita estes movimentos. Quando o CAP não é mais necessário, a bainha introdutora permite que o cateter seja removido e substituído por um CVC, se necessário, sem uma nova punção venosa.

Infusão rápida

As bainhas introdutoras também servem como equipamentos de infusão isolados em virtude de uma porta de infusão lateral na conexão de distribuição do cateter. O grande diâmetro das bainhas introdutoras as tornou populares como equipamentos para infusão rápida para manejo de perdas sanguíneas agudas. Quando as bainhas introdutoras foram usadas com sistemas de infusão pressurizados, foram relatadas velocidades de fluxo de 850 mL/min. (17) O uso de bainhas introdutoras para infusão rápida de volume é revisitado no Capítulo 11.

Cateteres de artéria pulmonar

Os cateteres em balão flutuador de artéria pulmonar são equipamentos altamente especializados, capazes de prover até 16 medições da função cardiovascular e de oxigenação sistêmica. Esses cateteres têm seu capítulo próprio (Capítulo 8), de modo que mais informações serão fornecidas lá.

PALAVRA FINAL

O desempenho dos cateteres vasculares como equipamentos de infusão é consolidado na equação de Hagen-Poiseuille, que descreve a influência das dimensões do cateter sobre a velocidade de fluxo. As seguintes afirmativas sobre essa equação são parte do “conhecimento básico essencial” para os cateteres vasculares.

1. A velocidade de fluxo é diretamente relacionada ao raio interno de um cateter (ou seja, ambos variam na mesma direção) e inversamente relacionada com o comprimento do cateter (ou seja, variam em direções opostas).
2. O raio interno (tamanho do lúmen) de um cateter tem uma influência muito maior na velocidade de fluxo do que o comprimento do cateter.
3. Para infusão rápida, um cateter de grande calibre é essencial, e um cateter curto, de grande calibre, é ideal.

Quanto ao desempenho de cateteres individuais, cada UTI tem seu próprio estoque de cateteres vasculares, devendo-se estar familiarizado com os tamanhos e as capacidades de fluxo dos cateteres disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: Cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995; 129:146–172.

Fundamentos sobre os cateteres

2. International Standard ISO 10555–5. Sterile, single-use intravascular catheters. Part 5: Over-needle peripheral catheters. 1996:1–3.
3. Iserson KV. J.-F.-B. Charriere: The man behind the “French” gauge. *J Emerg Med* 1987; 5:545–548.
4. Chien S, Usami S, Skalak R. Blood flow in small tubes. In Renkin EM, Michel CC (eds). *Handbook of Physiology. Section 2: The cardiovascular system. Volume IV. The microcirculation.* Bethesda: American Physiological Society, 1984:217–249.
5. de la Roche MRP, Gauthier L. Rapid transfusion of packed red blood cells: effects of dilution, pressure, and catheter size. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1551–1555.
6. Mateer JR, Thompson BM, Aprahamian C, et al. Rapid fluid infusion with central venous catheters. *Ann Emerg Med* 1983; 12:149–152.

Formatos comuns de cateteres

7. Emergency Medicine Updates (<http://emupdates.com>); accessed 8/1/2011.
8. Dula DJ, Muller A, Donovan JW. Flow rate variance of commonly used IV infusion techniques. *J Trauma* 1981; 21:480–481.
9. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *New Engl J Med* 2003; 348:1123–1133.
10. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, et al., Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* 2010; 138:803–810.
11. Casey AL, Mermel LA, Nightingale P, Elliott TSJ. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:763–776.
12. Ramos ER, Reitzel R, Jiang Y, et al. Clinical effectiveness and risk of emerging resistance associated with prolonged use of antibiotic-impregnated catheters. *Crit Care Med* 2011; 39:245–251.
13. Darouche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of antimicrobial impregnated central venous catheters. *New Engl J Med* 1999; 340:1–8.
14. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e1–e32. (Available at www.cdc.gov/hipac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf; accessed 4/15/2011).
15. Ng P, Ault M, Ellrodt AG, Maldonado L. Peripherally inserted central catheters in general medicine. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:225–233.

Cateteres especiais

16. Hernandez D, Diaz F, Rufino M, et al. Subclavian vascular access stenosis in dialysis patients: Natural history and risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1507–1510.
17. Barcelona SL, Vilich F, Cote CJ. A comparison of flow rates and warming capabilities of the Level 1 and Rapid Infusion System with various-size intravenous catheters. *Anesth Analg* 2003; 97:358–363.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

ACESSO VENOSO CENTRAL

Bons médicos deixam boas marcas.

J. Willis Hurst, MD

O acesso vascular em pacientes críticos envolve, frequentemente, a inserção de cateteres longos, flexíveis (como aqueles descritos no último capítulo) em grandes veias que penetram no tórax ou no abdome. Esse tipo de *acesso venoso central* é o foco deste capítulo. O objetivo deste capítulo não é ensinar a técnica de canulação venosa central (que deve ser ensinada à beira do leito), mas descrever o processo envolvido no estabelecimento do acesso venoso central e as consequências adversas que podem surgir.

PRINCÍPIOS E PREPARAÇÃO

Veias grandes vs. pequenas

Cateteres colocados em pequenas veias periféricas têm uma expectativa de vida limitada, porque promovem inflamação localizada e trombose. A inflamação é desencadeada por lesão mecânica ao vaso sanguíneo e por lesão química ao vaso por infusão de substâncias cáusticas. A trombose é estimulada pela inflamação e é propagada pelo fluxo lento nas pequenas veias canuladas. (A viscosidade do sangue varia inversamente com a velocidade do fluxo sanguíneo. Assim, o fluxo lento nas pequenas veias canuladas está associado com um aumento na viscosidade sanguínea, e isso aumenta a propensão para formação de trombo.)

As grandes veias oferecem as vantagens de um maior diâmetro e uma maior velocidade de fluxo. O maior diâmetro permite a inserção de cateteres de grande calibre, multilúmen, que aumentam a eficiência do acesso vascular (i.e., mais infusões por punção venosa). As velocidades de fluxo maiores reduzem os efeitos danosos dos líquidos infundidos, reduzindo, assim, a propensão por trombose local. Os diâmetros e as velocidades de fluxo de algumas veias grandes e pequenas representativas são apresentados na Tabela 2.1. Observe que o aumento na velocidade de fluxo é bem maior do

Tabela 2.1		Comparativo do tamanho e da velocidade de fluxo entre grandes e pequenas veias	
	Veia	Diâmetro	Velocidade de Fluxo [†]
Parte superior do corpo	Veia cava superior	18-22 mm	1.800-2.000 mL/min
	Veia jugular interna	10-22 mm	500-1.400 mL/min
	Veia subclávia	7-12 mm	350-800 mL/min
	Veias metacarpais	2-5 mm	8-10 mL/min
Parte inferior do corpo	Veia cava inferior	27-36 mm	1.200-2.000 mL/min
	Veia femoral	8-16 mm	700-1.100 mL/min

[†]Velocidades de fluxo para adultos saudáveis.

que o aumento no diâmetro do vaso. Por exemplo, o diâmetro da veia subclávia é cerca de três vezes maior do que o diâmetro das veias metacarpais, mas as velocidades de fluxo na veia subclávia são até 100 vezes maior do que as velocidades de fluxo nas veias metacarpais. Essa relação entre a velocidade de fluxo e o diâmetro do vaso é uma expressão da equação de Poiseuille descrita no Capítulo 1 (ver Equação 1.2).

Indicações

As principais indicações para acesso venoso central são resumidas da seguinte forma (1):

1. Quando o acesso venoso periférico é difícil de ser obtido (p. ex., em pacientes obesos ou em usuários de drogas), ou de difícil manutenção (p. ex., em pacientes agitados).
2. Para o fornecimento de medicamentos vasoconstritores (p. ex., dopamina, noradrenalina), soluções hipertônicas (p. ex., fórmulas de nutrição parenteral), ou múltiplas medicações parenterais (vantagem do cateter de múltiplos lúmens descrito no Capítulo 1).
3. Para terapia medicamentosa parenteral prolongada (i.e., mais do que alguns dias).
4. Para tarefas especializadas, como hemodiálise, marca-passo cardíaco transvenoso ou monitoração hemodinâmica (p. ex., com cateter de artéria pulmonar [CAP]).

Contraindicações

Não há contraindicações absolutas à canulação venosa central (1), incluindo a presença ou gravidade de um distúrbio de coagulação (2, 3). Contudo, há riscos associados com a canulação de um local específico, e estes são descritos mais adiante no capítulo.

Medidas de controle de infecções

O controle de infecção é parte essencial da canulação vascular, e as medidas preventivas recomendadas para canulação venosa central são apresentadas

na Tabela 2.2 (4, 5). Quando usadas juntas (como um “pacote”), essas cinco medidas têm sido efetivas na redução do índice de infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter (6, 7). A seguir, é apresentada uma breve descrição dessas medidas preventivas.

Medidas para a linha central	
Componentes	Recomendações
Higiene das mãos	Usar um desinfetante à base de álcool ou sabão líquido antes e após inserir ou manipular os cateteres.
Precauções de barreira	Usar precauções de barreira máximas, inclusive gorro, máscara, luvas esterilizadas, avental e roupa completa, esterilizadas para o procedimento de inserção do cateter ou troca do fio-guia.
Antissepsia da pele	Aplicar uma solução à base de clorexidina no local de inserção do cateter e deixar secar por dois minutos.
Local de canulação	Quando possível, evitar a canulação da veia femoral e usar a veia subclávia, em vez da veia jugular interna.
Remoção do cateter	Remover o cateter imediatamente quando não for mais necessário.

A adesão a todas as recomendações nesta tabela mostrou reduzir a incidência de infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter. Do Institute for Healthcare Improvement (5).

Antissepsia cutânea

A higiene adequada das mãos é considerada um dos métodos mais importantes, e mais negligenciados, de controle de infecção. Quando disponíveis, os desinfetantes à base de álcool são preferidos (4, 8); caso contrário, a limpeza com água e sabão (comum ou antimicrobiano) é aceitável (4). A higiene das mãos deve ser realizada antes e após a palpação dos locais de inserção do cateter, e antes e após o uso de luvas (4).

A pele em torno do local de inserção do cateter deve ser descontaminada imediatamente antes da canulação, e o agente antisséptico preferido é a clorexidina (4-7). Essa preferência tem como base estudos clínicos que mostram a sua superioridade em relação a outros agentes antissépticos na redução do risco de infecções relacionadas ao cateter (9). A maior eficácia da clorexidina é atribuída à sua atividade antimicrobiana residual na pele, que pode durar pelo menos seis horas após uma aplicação (10). A atividade antimicrobiana da clorexidina é maior se ela secar na pele por pelo menos dois minutos (4).

Barreiras

Todos os procedimentos de canulação vascular, exceto aqueles que envolvem pequenas veias periféricas, devem ser realizados usando precauções de barreiras estéreis completas, o que inclui gorros, máscaras, luvas, aventais e vestimenta completa da cabeça aos pés (4). A única precaução de barreira aconselhada para a canulação de veias periféricas é o uso de luvas, e luvas não esterilizadas são aceitáveis desde que as mãos enluvadas não toquem o cateter (4).

Seleção do local

De acordo com as diretrizes atuais para prevenção de infecções relacionadas ao cateter (4), a canulação da veia femoral (VF) deve ser evitada, e a canulação da veia subclávia é preferida à canulação da veia jugular interna (VJI). Essas recomendações são baseadas na percepção de risco de infecções relacionadas ao cateter em cada local (i.e., o maior risco da VF e o menor risco da veia subclávia). Contudo, há outras considerações que podem influenciar a preferência pelo local de inserção do cateter. Por exemplo, a veia subclávia é o local menos desejado para inserção de cateteres de hemodiálise (por motivos explicados posteriormente). Por isso, o termo “quando possível” é acrescentado à recomendação para o local de inserção do cateter no pacote da linha central. As considerações especiais para cada local de acesso venoso central são apresentados mais adiante neste capítulo.

AUXÍLIOS À CANULAÇÃO

Orientação por ultrassonografia

Desde a sua introdução no início dos anos 1990, o uso das imagens de ultrassonografia (US) em tempo real para localizar e canular vasos sanguíneos melhorou consideravelmente a taxa de sucesso e a segurança do procedimento (11, 12). A seguir, é apresentada uma breve descrição da canulação vascular orientada por US.

Conceitos básicos do ultrassom

A imagem por ultrassom é possível por meio de transdutores especializados (adaptadores de escala cinza) que convertem a amplitude das ondas sonoras (ecos) refletidos em cores representando tonalidades de cinza na sequência de branco-preto. Ecos de maior amplitude produzem imagens mais brilhantes ou mais claras, e ecos de amplitudes menores produzem imagens mais escuras ou mais pretas. Essa metodologia é conhecida como ultrassom em modo B (modo de brilho), produzindo imagens bidimensionais em escala de cinza. A frequência das ondas de ultrassom está relacionada diretamente com a resolução da imagem de ultrassom e é relacionada inversamente com a profundidade de penetração tecidual. Ou seja, as ondas de maior frequência produzem imagens de maior resolução, mas a área visualizada é menor.

As ondas de ultrassom passam prontamente através de líquidos. Então, estruturas cheias de líquidos como os vasos sanguíneos têm o interior cinza-escuro ou preto na imagem por ultrassom.

Ultrassonografia vascular

A US vascular utiliza sondas que emitem ondas de alta frequência para produzir imagens de alta resolução, mas a visualização é limitada a apenas alguns centímetros da pele. As imagens por US são usadas em tempo real para localizar o vaso-alvo e ajudar na orientação da agulha dentro do vaso. Esse processo é influenciado pela orientação do feixe de ultrassom, como mostrado na Figura 2.1.

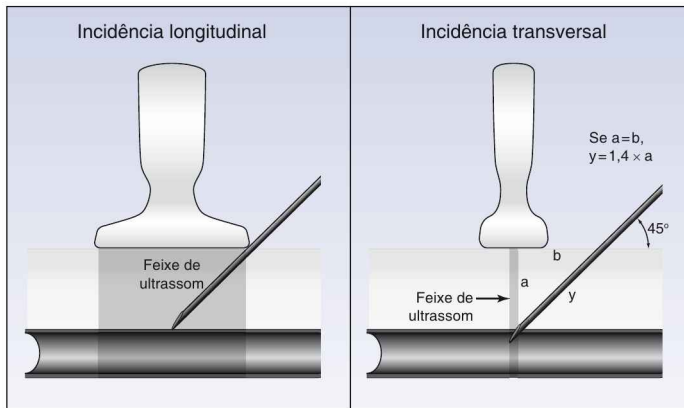


FIGURA 2.1 Orientação do feixe de ultrassom nas incidências longitudinal e transversal. Ver o texto para mais explicações.

INCIDÊNCIA LONGITUDINAL: o painel à esquerda na Figura 2.1 mostra o feixe de ultrassom alinhado com o eixo longitudinal do vaso sanguíneo. Nessa orientação, a agulha e o vaso sanguíneo estão no plano do feixe de ultrassom, e ambos irão aparecer em uma incidência longitudinal na imagem de US. Isso é demonstrado na Figura 2.2, que mostra a incidência longitudinal da VJI com a agulha visível avançando em direção à veia (12). A capacidade de visualizar o trajeto da agulha nesta incidência facilita a orientação da agulha no lúmen no vaso-alvo.

INCIDÊNCIA TRANSVERSAL: o painel à direita na Figura 2.1 mostra o feixe de ultrassom perpendicular ao eixo longo do vaso sanguíneo. Essa orientação cria uma incidência transversal no vaso sanguíneo, como as imagens na Figura 2.3. Observa-se que a agulha não atravessa o feixe de ultrassom até que ele atinja o vaso-alvo, de modo que não é possível visualizar o trajeto da agulha nessa incidência. Observa-se também que, quando a agulha atinge o feixe de ultrassom, ela é visível apenas como um pequeno ponto de alta intensidade (que pode não ser aparente imediatamente) na imagem de US.

A despeito da limitação na visualização da agulha, a incidência transversal geralmente é preferida (particularmente por novatos), porque os vasos sanguíneos são mais fáceis de localizar quando o feixe de ultrassom está perpendicular ao eixo longitudinal do vaso. As seguintes medidas podem ajudar a orientar a agulha quando a incidência transversal é usada para imagem por ultrassom.

1. Avançar a agulha usando movimentos curtos, penetrantes, para deslocar o tecido ao longo do caminho da agulha. Esse deslocamento frequentemente é evidente na imagem da US e pode fornecer evidência indireta do trajeto tomado pela agulha.
2. Determinar a distância que a agulha precisa percorrer para atingir o vaso-alvo. Isso pode ser feito pela visualização de um triângulo de ângulo reto similar ao que é mostrado na Figura 2.1 (painel direito). Um lado desse triângulo é a distância vertical da sonda de ultrassom até o vaso-

-alvo (a), o outro lado do triângulo é a distância da sonda do ultrassom até o ponto de inserção da agulha (b) e a hipotenusa do triângulo (y) é a distância até o vaso sanguíneo quando a agulha é inserida em um ângulo de 45°. Essa distância (o comprimento da hipotenusa) pode ser calculada usando a fórmula de Pitágoras ($y^2 = a^2 + b^2$); se os dois lados do triângulo têm comprimentos iguais ($a = b$), a equação pode ser reduzida a: $y = 1,4 \times a$. Usando essa relação, a distância que a agulha precisa percorrer para atingir o vaso-alvo (y) pode ser determinada usando apenas a distância vertical até o vaso-alvo (a), que pode ser medida facilmente na imagem da US.

Por exemplo: se a distância vertical da sonda do ultrassom até o vaso-alvo for de 5 cm ($a = 5$ cm), o ponto de inserção da agulha deve ser a 5 cm da sonda do ultrassom ($b = 5$ cm). Se a agulha for inserida em um ângulo de 45°, a distância até o vaso sanguíneo deve ser de $1,4 \times 5 = 7$ cm.

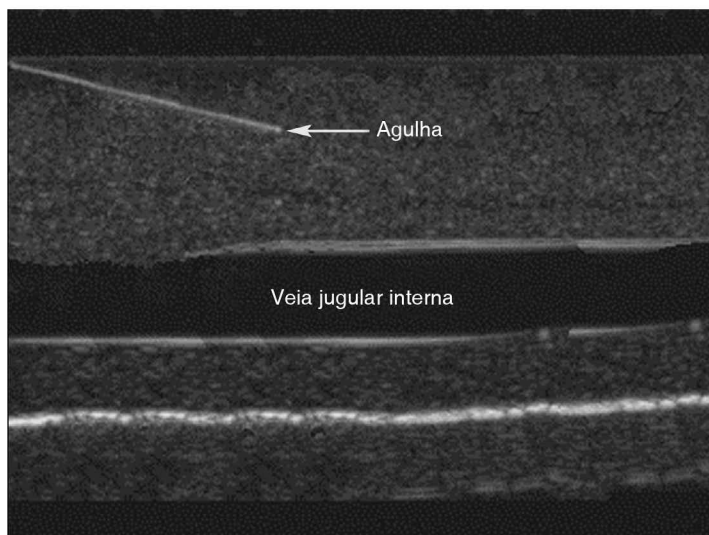


FIGURA 2.2 Imagem de ultrassonografia mostrando uma incidência longitudinal da veia jugular interna, com uma agulha visível avançando em direção à veia. (Imagem melhorada digitalmente.) Da Referência 12.

Inclinação do corpo

A inclinação do corpo, de modo que a cabeça fique abaixo do plano horizontal (posição de Trendelenburg), distenderá as grandes veias que entram no tórax, vindas de cima, facilitando a canulação da veia subclávia e da VJI. Em indivíduos saudáveis, a inclinação do corpo com a cabeça mais baixa, 15° abaixo da horizontal, está associada com um aumento de 20 a 25% no diâmetro da VJI (14), e 8 a 10% da veia subclávia (15). Aumentos adicionais no grau de inclinação maior do que 15° produzem pouco, ou nenhum, efeito a mais (14). Assim, o benefício completo da posição com a cabeça abaixada é obtido com pequenos graus de inclinação do corpo, que é vantajoso, porque

limita os efeitos indesejáveis dessa posição (p. ex., aumento da pressão intracraniana e aumento do risco de aspiração). A inclinação da cabeça para uma posição mais baixa não é necessária em pacientes com congestão venosa (p. ex., por insuficiência cardíaca esquerda ou direita), não sendo aconselhada em pacientes com pressão intracraniana aumentada.

VIAS DE ACESSO VENOSO CENTRAL

A seguir, há uma breve descrição da canulação venosa central em diferentes locais de acesso: a VJI, a veia subclávia, a VF e as veias que emergem da fossa antecubital. O foco aqui é a localização e a penetração do vaso-alvo. Quando isso é realizado, a canulação é feita usando a técnica de Seldinger, que é descrita no Capítulo 1 (ver Figura 1.5).

Veia jugular interna

Anatomia

A VJI está localizada sob o músculo esternocleidomastóideo em cada lado do pescoço e cursa obliquamente para baixo em uma linha da orelha à junção esternoclavicular. Na região inferior do pescoço, a veia geralmente está localizada anterior e lateral à artéria carótida (AC), mas as relações anatómicas podem variar (16). Na base do pescoço, a VJI se junta com a veia subclávia formando a veia inominada, e a convergência das veias inominadas direita e esquerda forma a veia cava superior (VCS). O diâmetro supino da VJI varia amplamente (10 mm-22 mm) em indivíduos saudáveis (14).

O lado direito do pescoço é preferido para canulação da VJI, porque o vaso tem um trajeto mais retificado para o átrio direito. O lado direito é particularmente adequado para a colocação de marca-passos temporários, cateteres de hemodiálise e CAPs.

Posicionamento

Uma inclinação da cabeça para baixo em torno de 15° distenderá a VJI e facilitará a canulação, como descrito. A cabeça deve ser girada levemente na direção oposta para retificar o curso venoso, mas girar a cabeça além de 30° da linha média é contraprodutivo, pois isso distende a veia e reduz o diâmetro (16).

Orientação por ultrassonografia

A VJI é a mais bem-adequada para imagens por ultrassom, porque fica próxima à superfície cutânea e não há estruturas interpostas que interfiram com a transmissão das ondas de ultrassom. Uma incidência transversal da VJI e AC no lado direito do pescoço é apresentada na Figura 2.3. (Essa imagem foi obtida por meio da colocação do transdutor de ultrassom no triângulo criado pelos dois feixes do músculo esternocleidomastóideo, que é mostrado na Figura 2.4.) A imagem à esquerda mostra a grande veia jugular situada anterior e lateral à AC, que é menor. A imagem à direita mostra a veia colapsando quando uma força de compressão é aplicada à pele sobrejacente. Es-

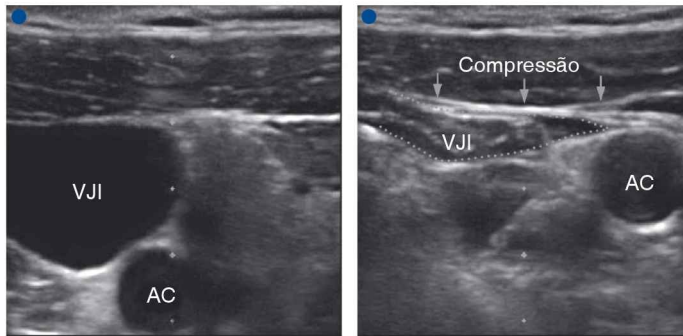


FIGURA 2.3 Imagens de ultrassonografia (incidência transversal) da veia jugular interna (VJI) e da artéria carótida (AC) do autor no lado direito do pescoço. A imagem à direita mostra o colapso da veia quando é aplicada uma pressão para baixo sobre a pele sobrejacente. Os pontos azuis marcam as laterais de cada imagem. As imagens são cortesia de Cynthia Sullivan, R.N. e ShawnNewvine, R.N.

sa é uma manobra popular para determinar se um vaso sanguíneo é uma artéria ou uma veia.

Quando a orientação por US é usada para canulação da VJI, há um aumento da taxa de sucesso, menos tentativas de canulação, menor tempo até a canulação e menor risco de punção da AC (16-18). Como resultado desses benefícios, a orientação por ultrassonografia tem sido recomendada como prática padronizada para canulação da VJI (16).

Método dos pontos de referência

Quando a imagem por ultrassom não está disponível, a canulação da VJI é orientada por pontos de referência na superfície. Há duas abordagens à VJI quando se usam os referenciais de superfície, como descrito a seguir.

ABORDAGEM ANTERIOR: para uma abordagem anterior, o operador deve identificar primeiro uma área triangular na base do pescoço, criada pela separação das duas cabeças do músculo esternocleidomastóideo (ver Figura 2.4). A VJI e a AC passam por esse triângulo. O operador primeiro localiza o pulso carotídeo nesse triângulo; quando a artéria é localizada por palpação, ela é retraída gentilmente para a linha média e para longe da VJI. A agulha então é inserida no ápice do triângulo (com o bisel para cima) e é avançada em direção ao mamilo ipsilateral em um ângulo de 45° com a superfície cutânea. Se a veia não for penetrada em uma profundidade de 5 cm, a agulha deve ser retirada e inserida de novo em uma direção mais lateral.

ABORDAGEM POSTERIOR: para a abordagem posterior, o local de inserção da agulha é 1 cm acima do ponto em que a veia jugular externa cruza sobre a borda lateral do músculo esternocleidomastóideo (ver Figura 2.4). A agulha é inserida (com o bisel em direção à posição de três horas) e depois avançada ao longo do feixe inferior do músculo em direção à fúrcula supra-esternal. A VJI deve ser encontrada em 5 a 6 cm do ponto de inserção.

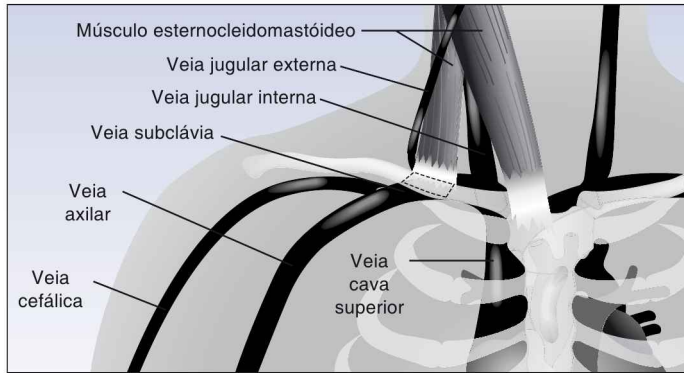


FIGURA 2.4 Relações anatômicas das veias jugular interna e subclávia.

Complicações

A punção acidental da AC é a complicação mais temida da canulação da veia jugular e tem uma prevalência relatada de 0,5 a 11%, quando são usadas as referências anatômicas (17, 19, 20), e de 1% quando se usa a imagem de US (17). Se a artéria for puncionada por uma agulha de pequeno calibre, geralmente é seguro remover a agulha e comprimir o local por pelo menos cinco minutos (dobrar o tempo de compressão para pacientes com coagulopatia). A inserção de um cateter na AC é um problema maior porque a remoção do cateter pode ser fatal (20, 21). Se confrontado com uma AC cateterizada, deixar o cateter no local e consultar um cirurgião vascular *imediatamente* (21).

OUTROS: a punção acidental do espaço pleural (resultando em hemotórax e/ou pneumotórax) não é esperada no local da VJI, pois ela está localizada no pescoço. Contudo, essa complicação é relatada em 1,3% das canulações da VJI que usam a abordagem dos pontos de referência (19). A principal complicação dos cateteres permanentes da veia jugular é a bacteriemia, que tem uma incidência relatada que varia de zero a 2,3 casos por 1.000 cateteres/dia (22, 23). Os cateteres na VJI são considerados riscos de infecção maiores do que os cateteres na veia subclávia (4, 5), mas isso não é apoiado por algumas pesquisas clínicas (22).

Comentário

A VJI deve ser o local preferido de acesso venoso central quando a imagem de US estiver disponível (16). A VJI direita é o local preferido para inserção de cabos de marca-passo transvenoso, CAP e cateter de hemodiálise. Pacientes acordados frequentemente se queixam de desconforto e mobilidade limitada do pescoço pelos cateteres permanentes de veia jugular, de modo que outros locais devem ser considerados para acesso venoso em pacientes conscientes. (Cateteres centrais de inserção periférica [CCIP], que são descritos mais adiante, podem ser a melhor escolha para acesso venoso central em pacientes conscientes.)

A veia subclávia

Anatomia

A veia subclávia é uma continuação da veia axilar após ela passar sobre a primeira costela (ver Figura 2.4). Ela corre a maior parte do seu trajeto ao longo da borda inferior da clavícula (prensada entre a clavícula e a primeira costela) e, em alguns pontos, está apenas a 5 mm acima da pleura apical dos pulmões. A borda inferior da veia fica sobre o músculo escaleno anterior junto com o nervo frênico, que entra em contato com a veia ao longo do seu lado posteroinferior. Situados mais profundamente em relação à veia, no lado inferior do músculo escaleno anterior, estão a artéria subclávia e o plexo braquial. A veia subclávia continua para a entrada torácica, onde ela se junta à VJI para formar a veia inominada. A veia subclávia tem 3 a 4 cm de comprimento e o seu diâmetro é de 7 a 12 mm em posição supina (24). O diâmetro da veia subclávia não varia com a respiração (ao contrário da VJI), o que é atribuído à forte ligação fascial que fixa a veia às estruturas adjacentes e a mantém aberta (24). Isso também é a base para a alegação de que a depleção de volume não leva ao colapso da veia subclávia (25), o que não foi provado.

Posicionamento

A inclinação do corpo com cabeça mais baixa distende a veia subclávia (24) e pode facilitar a canulação. Contudo, outras manobras usadas para facilitar a canulação, como arquear os ombros ou colocar uma toalha enrolada sob os ombros, causa uma redução paradoxal na área transversal da veia (24, 26).

Orientação por ultrassonografia

A imagem por ultrassom pode melhorar a taxa de sucesso e reduzir as consequências adversas da canulação da veia subclávia (25). Contudo, a veia subclávia não é visualizada tão facilmente porque a clavícula sobrejacente bloqueia a transmissão das ondas de ultrassom. Devido a essa dificuldade técnica, a orientação por US não é popular atualmente para canulação da veia subclávia.

Método dos pontos de referência

A veia subclávia pode ser localizada pela identificação da porção do músculo esternocleidomastóideo que se insere na clavícula (ver Figura 2.4). A veia subclávia se localiza imediatamente abaixo da clavícula neste ponto e pode ser penetrada por cima ou por baixo da clavícula. Essa porção da clavícula pode ser marcada com um pequeno retângulo, como mostrado na Figura 2.4, para orientar a inserção da agulha.

ABORDAGEM INFRACLAVICULAR: a veia subclávia geralmente é penetrada por baixo da clavícula. A agulha é introduzida na borda lateral do retângulo marcado na clavícula e é avançada (com o bisel da agulha em posição de 12 horas) ao longo da face inferior da clavícula em uma direção que dividiria o retângulo em dois triângulos. A agulha deve penetrar a veia den-

tro de alguns centímetros da superfície. É importante manter a agulha na borda da clavícula para evitar puncionar a artéria subclávia, que fica mais profunda em relação à veia subclávia. Quando a veia for penetrada, o bisel da agulha deve ser girado para a posição de três horas, de modo que o fio-guia metálico se oriente na direção da veia cava superior (VCS).

ABORDAGEM SUPRACLAVICULAR: identifica-se o ângulo formado pela margem lateral do músculo esternocleidomastóideo e a clavícula. A agulha deve entrar de forma que crie uma bissetriz nesse ângulo. Deve-se manter o bisel da agulha para cima e direcionar a agulha sob a clavícula na direção do mamillo oposto. A veia deve ser penetrada a uma distância de 1 a 2 cm da superfície da pele (a veia subclávia é mais superficial na abordagem supraclavicular). Quando a veia for penetrada, deve-se girar o bisel da agulha para a posição de nove horas, de modo que o guia metálico se oriente na direção da VCS.

Complicações

As complicações imediatas da canulação da veia subclávia incluem a punção da artéria subclávia ($\leq 5\%$), pneumotórax ($\leq 5\%$), lesão do plexo braquial ($\leq 3\%$) e lesão do nervo frênico ($\leq 1,5\%$) (19, 25). Todas são menos frequentes quando se usa a orientação por US (25).

As complicações associadas com cateteres permanentes incluem bacteriemia e estenose da veia subclávia. A incidência de bacteriemia em uma pesquisa foi de menos de um caso por 1.000 cateteres/dia (22). A estenose da veia subclávia aparece dias ou meses após a remoção do cateter e tem uma incidência relatada de 15 a 50% (27). O risco de estenose é o principal motivo para evitar a canulação da veia subclávia em pacientes que podem necessitar de um local de acesso para hemodiálise (p. ex., fístula arteriovenosa) no braço ipsilateral (27).

Comentário

A principal vantagem da utilização da veia subclávia é o conforto do paciente após a colocação do cateter. A afirmativa de que as infecções são menos frequentes com cateteres de veia subclávia (4, 5) não é confirmada por estudos clínicos (22).

A veia femoral

Anatomia

A VF é a continuação da veia safena longa na região inguinal e a principal via para drenagem venosa das pernas. Ela está localizada no triângulo femoral junto com a artéria e nervo femoral, como mostrado na Figura 2.5. A borda superior do triângulo femoral é formado pelo ligamento inguinal, que cursa desde a espinha ilíaca anterossuperior até a sínfise pubiana, logo abaixo da dobra inguinal na pele. Ao nível do ligamento inguinal (dobra), a VF corre medialmente à artéria femoral (AF) e está a alguns centímetros da pele. A veia é fácil de localizar e de canular quando a perna é colocada em abdução.

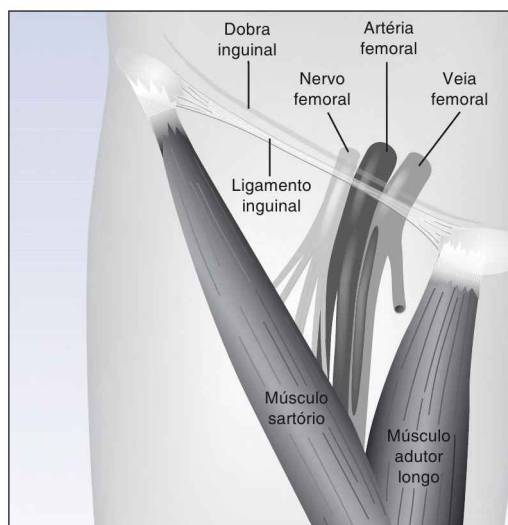


FIGURA 2.5 Anatomia do triângulo femoral.

Imagem por ultrassonografia

A visualização por US da AF e da VF é possível por meio da colocação do transdutor de ultrassom sobre o pulso da AF, que em geral está localizado imediatamente abaixo e medial ao ponto médio da dobra inguinal. Uma incidência transversal da artéria e da VF nessa localização é mostrada na Figura 2.6. Na imagem à esquerda, a artéria e a VF são identificadas por suas posições lateral e medial, respectivamente. Na imagem à direita, o modo de ultrassom Doppler colorido é usado para distinguir entre a AF e a VF. (As cores vermelha e azul não identificam o fluxo arterial vs. venoso, mas indicam a direção do fluxo em relação ao transdutor de ultrassom. A cor vermelha indica movimento em direção ao transdutor, e a cor azul indica movimento em direção contrária ao transdutor, como indicado pela legenda de cores à esquerda da imagem de Doppler colorido.)

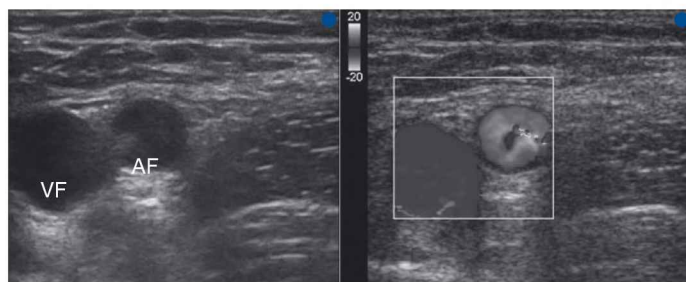


FIGURA 2.6 Imagem ultrassonográfica (incidência transversal) da veia femoral (VF) e artéria femoral (AF) na região inguinal esquerda. A imagem à direita identifica a VF (cor azul) e a AF (cor vermelha) usando modo Doppler colorido de US. A legenda de cores indica a designação direcional da cor para a imagem de Doppler colorido. Os pontos azuis marcam a lateral de cada imagem. (Esta imagem pode ser vista em cores no Apêndice 4, página 977.)

Método dos pontos de referência

Para canular a VF quando a imagem ultrassonográfica não está disponível, deve-se começar localizando o pulso da AF (como descrito na seção anterior). A agulha deve ser inserida (bisel para cima) 1 a 2 cm medial ao pulso palpado. A veia deve ser penetrada a uma profundidade de 2 a 4 cm da pele. Se o pulso da AF não for palpável, desenha-se uma linha imaginária da crista ilíaca anterossuperior ao tubérculo pubiano e divide-se a linha em três segmentos iguais. A AF deve estar logo abaixo da junção entre os segmentos médio e medial, e a VF deve estar 1 a 2 cm medial a esse ponto. Esse método de localização da AF resulta em uma canulação bem-sucedida em mais de 90% dos casos (28).

Complicações

As principais preocupações com a canulação da VF incluem punção da AF, trombose da VF e bacteriemia. A formação de trombos a partir de cateteres permanentes é mais comum do que se suspeita, mas é clinicamente silenciosa na maioria dos casos. Em um estudo de cateteres venosos femorais permanentes, a trombose foi detectada por US em 10% dos pacientes, mas trombose clinicamente evidente ocorreu em menos de 1% dos pacientes (23).

A incidência de bacteriemia a partir de cateteres de VF é de duas a três infecções por 1.000 cateteres/dia, o que não é diferente da incidência de bacteriemia por cateteres permanentes na veia subclávia ou VJI (22, 23). Isso é o contrário da afirmativa de que cateteres da VF têm o maior risco de infecção entre os cateteres venosos centrais (4) e não apoia a recomendação no “pacote da linha central” (ver Tabela 2.2) para evitar a canulação da VF como uma medida de controle de infecção.

Comentário

A VF geralmente é considerada o local menos desejável para acesso venoso central, mas as observações apresentadas indicam que a controvérsia em relação aos cateteres da VF não parece justificada. A VF é um local favorecido para cateteres temporários de hemodiálise (23) e para acesso venoso central durante ressuscitação cardiopulmonar (porque não interrompe os esforços de ressuscitação no tórax) (29). Contudo, o uso das veias das pernas para acesso vascular não é aconselhado durante parada cardíaca, pois o fornecimento de fármacos pode ser retardado (30). Evitar a canulação da VF é mandatório em pacientes com trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores e em pacientes com trauma penetrante abdominal (devido ao risco de ruptura da veia cava) (1).

Cateteres centrais de inserção periférica

Os cateteres podem ser avançados para a veia cava superior a partir de veias periféricas localizadas logo acima da fossa antecubital no braço. Esses CIPs são descritos no Capítulo 1 (ver Tabela 1.4). Há duas veias que emergem da fossa antecubital, como mostrado na Figura 2.7. A veia basílica corre no aspecto medial do braço, e a veia cefálica corre no aspecto lateral do braço. A veia basílica é preferida para colocação de cateteres centrais de inserção

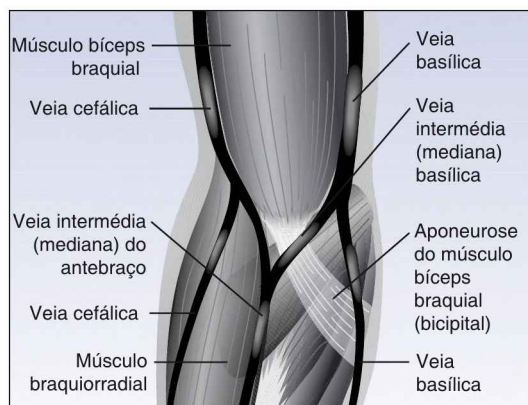


FIGURA 2.7 Anatomia das principais veias na região da fossa antecubital do braço direito.

periférica (CCIP), porque tem um diâmetro maior do que a veia cefálica e tem um trajeto mais retificado no braço.

Colocação do cateter central de inserção periférica

A inserção do CCIP é realizada com orientação ultrassonográfica. Quando a veia basilica é localizada e canulada, os cateteres são avançados a uma distância predeterminada para colocar a ponta do cateter no terço inferior da VCS, logo acima do átrio direito. A distância que o cateter precisa avançar é estimada medindo-se a distância da fossa antecubital até o ombro, depois do ombro até a articulação esternoclavicular direita e depois até o terceiro espaço intercostal. Em um adulto médio, a distância da fossa antecubital esquerda até o átrio direito é 56 a 58 cm. Quando o cateter tiver avançado uma distância desejada, é realizado um raio X para localizar a ponta do cateter. A má posição da ponta do cateter é relatada em 6 a 7% das inserções de CCIP (31).

Complicações

A complicação mais comum da inserção de CCIP é a trombose induzida pelo cateter, que envolve mais frequentemente as veias axilar e subclávia (32). Trombose oclusiva com edema do braço foi relatada em 2 a 11% dos pacientes com CCIP permanentes (32, 33). A maior incidência ocorre em pacientes que têm história de trombose venosa (32) e em pacientes com câncer (33). Bacteriemia por CCIP ocorre em uma taxa de uma infecção por 1.000 cateteres/dia (31), que é similar à taxa de infecção por cateter venoso central (CVC).

Comentário

Os CCIPs são muito atraentes para acesso venoso central pelos seguintes motivos. Primeiro, eles eliminam muitos dos riscos associados com a canulação da veia subclávia e da VJI (p. ex., punção de uma artéria importante, pneumotórax). Segundo, a inserção de CCIP é relativamente fácil (graças

à US) e causa menos desconforto do que a canulação em outros locais de acesso venoso central. Terceiro, os CCIPs podem ser deixados no local por longos períodos (várias semanas) com apenas um risco mínimo de infecção. Essas características tornam a inserção de CCIP uma opção desejável para acesso venoso central na UTI.

PREOCUPAÇÕES IMEDIATAS

Embolia aérea

A entrada de ar na circulação venosa é uma complicação incomum, porém potencialmente letal da canulação venosa central. A seguir, uma breve descrição dessa temida complicação.

Fisiopatologia

Gradientes pressóricos que favorecem o movimento de ar para dentro da circulação venosa são criados pela pressão intratorácica negativa gerada durante a respiração espontânea e por gradientes gravitacionais entre o local de entrada do ar e o átrio direito (i.e., quando o local de entrada de ar é verticalmente mais alto do que o átrio direito). Um gradiente de pressão de apenas 5 mmHg ao longo de um cateter 14 gauge (diâmetro interno = 1,8 mm) pode introduzir ar a uma velocidade de 100 mL/s e isso é suficiente para produzir uma embolia aérea fatal (35). O volume de ar e a velocidade de entrada determinam as consequências da embolia aérea venosa.

As consequências podem ser fatais quando a entrada de ar atinge 200 a 300 mL (3-5 mL/kg) em alguns segundos (35). As consequências adversas da embolia aérea venosa incluem insuficiência cardíaca direita (por ar aprisionado no ventrículo direito) que pode progredir para choque cardiogênico, edema pulmonar e acidente vascular encefálico (AVE) embólico agudo por bolhas de ar que passam por um forame oval patente (35).

Prevenção

A prevenção é a abordagem mais eficaz à embolia aérea venosa. A ventilação mecânica com pressão positiva reduz o risco de entrada de ar por cateteres venosos centrais por criar um gradiente de pressão positivo a partir das veias centrais para a atmosfera. Outras medidas preventivas incluem a posição de Trendelenburg (inclinação do corpo com a cabeça mais baixa) para inserção e remoção de cateteres na VJI e veia subclávia, e a posição supina ou semirreclinada para inserção e remoção de cateteres da VF. Essas medidas irão reduzir, mas não eliminar, o risco de embolia aérea venosa. Em um estudo que empregou posicionamento adequado do corpo em 11.500 procedimentos de canulação venosa central (34), foram observados 15 casos de embolia aérea venosa (incidência = 0,13%).

Apresentação clínica

A embolia aérea venosa pode ser clinicamente silenciosa (34). Em casos sintomáticos, a apresentação inicial é de dispneia de início agudo, que pode ser

acompanhada de tosse afluiva. Em casos graves, há uma rápida progressão para hipotensão, oligúria e depressão da consciência (por choque cardiogênico). Nos casos mais avançados, a mistura de ar e sangue no ventrículo direito pode produzir um sopro característico em “roda de moinho” logo antes do colapso cardiovascular (35).

A embolia aérea venosa geralmente é um diagnóstico clínico, mas há alguns auxílios diagnósticos. A ecocardiografia transesofágica é o método mais sensível de detecção de ar nas câmaras direitas do coração, e a US Doppler precordial é o método não invasivo mais sensível de detecção de ar no coração (35). (A US Doppler converte velocidades de fluxo em sons, e o ar nas câmaras cardíacas produz um som de alta frequência característico.) A desvantagem dessas modalidades diagnósticas é a disponibilidade limitada em situações de emergência.

Manejo

O manejo da embolia aérea venosa inclui medidas para impedir que o ar diluído no sangue seja levado pela corrente sanguínea e suporte cardiorrespiratório. O primeiro passo é garantir que não haja ruptura no cateter ou nos tubos intravenosos que possa introduzir ar na circulação. Se houver suspeita da penetração de ar pelo cateter, deve-se conectar uma seringa ao cateter e tentar aspirar o ar da corrente sanguínea. A colocação do paciente em decúbito lateral esquerdo é uma recomendação tradicional dirigida a aliviar uma bolha de ar que bloqueia o fluxo de saída do ventrículo direito, mas o valor dessa manobra tem sido questionado (35). Compressões torácicas podem ajudar a forçar o ar para fora da via de saída pulmonar e para dentro da circulação pulmonar, mas os benefícios clínicos dessa manobra não foram comprovados (35). A inalação de oxigênio puro é usada para reduzir o volume de ar na corrente sanguínea por promover o movimento de nitrogênio para fora das bolhas de ar no sangue. Contudo, a eficácia dessa manobra também não foi comprovada.

Pneumotórax

O pneumotórax é um evento raro durante a canulação venosa central, e a maioria dos casos está associado com a canulação da veia subclávia. Quando há suspeita de pneumotórax, deve ser obtido um raio X de tórax em posição ereta e em expiração forçada, se possível. A expiração forçada diminui o volume de ar nos pulmões, mas não o volume de ar no pneumotórax. O resultado é um aumento no tamanho relativo do pneumotórax ao raio X de tórax, o que pode facilitar a detecção. Infelizmente, poucos pacientes em uma UTI podem ser capazes de realizar uma expiração forçada.

O pneumotórax supino

Pacientes críticos em geral são incapazes de ficar eretos, de modo que o raio X de tórax geralmente é feito em posição supina. Isso gera um problema na detecção de um pneumotórax, que é a distribuição de ar pleural na posição supina (36). O ar pleural não se coleta no ápice pulmonar em posição supina, e sim anteriormente (porque o tórax anterior é uma região não pendente em

posição supina). O ar pleural nessa localização estará na frente dos pulmões no raio X de tórax supino, podendo passar despercebido devido às marcas pulmonares por trás do pneumotórax. Estudos clínicos têm mostrado que o raio X portátil falha em detectar 25 a 50% dos pneumotóraces quando os pacientes estão em posição supina (37-39). A US em modo B é superior ao raio X de tórax portátil para detecção de pneumotórax supino (38, 39). (Um exemplo de um pneumotórax supino que não é aparente em um raio X portátil é apresentado no Capítulo 27.)

Pneumotórax tardio

Um pneumotórax induzido por canulação venosa central pode não ser evidente radiograficamente até 24 a 48 horas (40), e esses não serão vistos por um raio X de tórax obtido imediatamente após a inserção do cateter. Contudo, a obtenção de raio X seriado nas primeiras 48 horas após a inserção não será necessária se o paciente permanecer assintomático.

Posição da ponta do cateter

O raio X pós-inserção também é usado para identificar a localização da ponta do cateter, que deve estar posicionada no terço distal da VCS, 1 a 2 cm acima da junção do átrio direito. A posição adequada para um CVC é mostrada na Figura 2.8. O local da canulação nesse caso é a VJI direita, e o cateter segue um curso retificado para baixo no mediastino, dentro do eixo longo da sombra da VCS. A ponta do cateter está logo acima da carina, que é a bifurcação

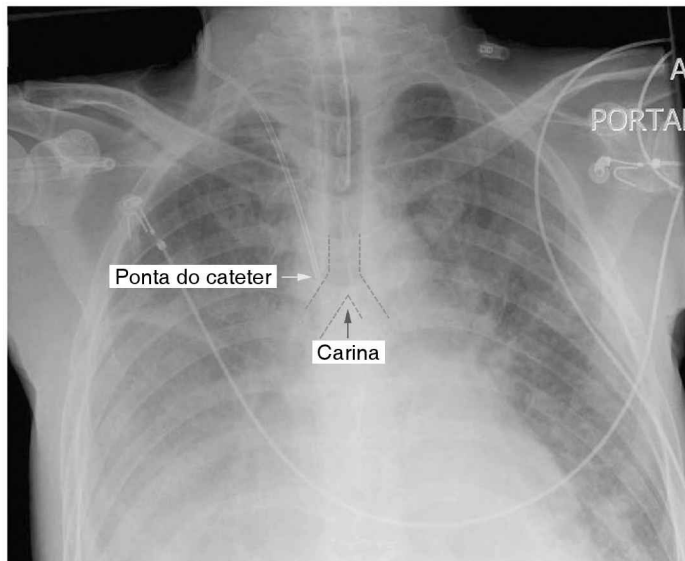


FIGURA 2.8 Raio X feito com aparelho portátil mostrando a colocação adequada de um cateter na veia jugular interna com a ponta localizada ao nível da carina, onde a traqueia se bifurca para formar os brônquios principais direito e esquerdo. As linhas pontilhadas são usadas para realçar a região da bifurcação traqueal. (Imagem do cateter realçada digitalmente.)

da traqueia para formar os brônquios direito e esquerdo. A carina está localizada logo acima da junção entre a VCS e o átrio direito, de modo que a ponta de um cateter que esteja ao nível da carina, ou logo acima dela, está posicionada adequadamente na VCS distal. A carina é, portanto, uma referência útil para avaliar a localização da ponta do cateter (41).

Cateteres fora de lugar são encontrados em 5 a 25% das canulações envolvendo CVCs e equipamentos de CCIP (19, 31, 39). As seguintes são algumas posições aberrantes das pontas do cateter que podem ser danosas.

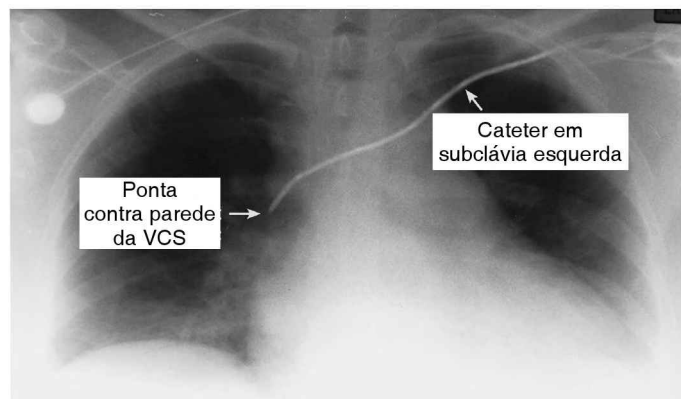


FIGURA 2.9 Mau posicionamento de um cateter de veia subclávia esquerda com a ponta adjacente à parede lateral da veia cava superior (VCS). (Imagem do cateter realçada digitalmente.)

Ponta contra a parede da veia cava

Os cateteres inseridos a partir do lado esquerdo precisam fazer um giro agudo para baixo quando entram na VCS a partir da veia inominada esquerda. Os cateteres que não fazem esse giro podem terminar em uma posição, como a mostrada na Figura 2.9. A ponta do cateter encontra-se na borda lateral da sombra da VCS, sugerindo que a ponta do cateter esteja em contato com a parede lateral da VCS. Nessa posição, qualquer movimento para a frente do cateter (p. ex., encolher o ombro esquerdo) pode perfurar o vaso e causar hemotórax (ver Figura 3.1, no próximo capítulo). Os cateteres nessa posição devem ser puxados para a veia inominada.

Ponta do cateter no átrio direito

Como citado, a ponta de um CVC estará no átrio direito se estiver localizada abaixo do nível da carina em um raio X de tórax. Essa é uma ocorrência comum. Por exemplo, em um estudo, um em cada quatro CVCs estava posicionado com a ponta no átrio direito (39). Essa posição tem o risco de perfuração do átrio direito e tamponamento cardíaco, que é fatal em mais de 50% dos casos (42). Felizmente, essa complicação é rara (42), e o risco de perfuração cardíaca pode ser completamente eliminado com o reposicionamento do cateter quando a ponta está abaixo do nível da carina no raio X de tórax.

PALAVRA FINAL

Os pontos seguintes relacionados à canulação venosa central merecem ênfase.

1. O sucesso na canulação venosa central é mais provável quando é utilizada a imagem de US em tempo real para localizar e canular os vasos-alvo. A canulação vascular orientada por US é a inovação mais útil nos cuidados de pacientes críticos nos últimos 10 a 15 anos, e os benefícios do domínio dessa técnica podem ser consideráveis.
2. Em pacientes hemodinamicamente estáveis e que devem permanecer na UTI por mais do que alguns dias, deve-se considerar o uso de CCIPs para as necessidades de infusão diárias. Esses cateteres podem ser deixados no local por longos períodos quando mantidos adequadamente e têm maior aceitação pelo paciente acordado entre os CVCs.
3. A afirmação de que os cateteres de VF têm maior incidência de infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter (2) não é apoiada por alguns estudos clínicos (22, 23). Assim, a recomendação para evitar a canulação da VF como uma medida de controle de infecção (ver Tabela 2.2) deve ser questionada. A VF é um local aceitável para cateteres temporários de hemodiálise e também é um local aceitável para canulação venosa central quando a inserção do cateter em outros locais é problemática.

O website do YouTube tem vários vídeos instrutivos mostrando a inserção de CVCs na VJI, veia subclávia e VF, usando orientação ultrassonográfica e pontos de referência superficiais. Para acessar esses vídeos, insira *central venous catheterization* na caixa de pesquisa.

REFERÊNCIAS

Textos de ultrasonografia

Levitov A, Mayo P, Slonim A, eds. *Critical Care Ultrasonography*. New York: McGraw-Hill, 2009.

Noble VE, Nelson BP. *Manual of Emergency and Critical Care Ultrasound*. 2nd ed., New York: Cambridge University Press, 2011.

Princípios e preparações

1. Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. *Crit Care Med* 2007; 35:1390–1396.
2. Doerfler M, Kaufman B, Goldenberg A. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996; 110:185–188.
3. Fisher NC, Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy – a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999;25:481–485.
4. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, et. al. and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e1–e32. (Available at www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf)

5. Institute for Healthcare Improvement. Implement the central line bundle. www.ihl.org/knowledge/Pages/Changes/ImplementtheCentralLineBundle.aspx (Accessed November 5, 2011).
6. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725–2732.
7. Furuya EY, Dick A, Perencevich EN, et al. Central line bundle implementation in U.S. intensive care units and impact on bloodstream infection. *PLoS ONE* 2011; 6(1):e15452. (Open access journal available at www.plosone.org; accessed November 5, 2011).
8. Tschudin-Sutter S, Pargger H, and Widmer AF. Hand hygiene in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl):S299–S305.
9. Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Annals Intern Med* 2002; 136:792–801.
10. Larson EL. APIC Guideline for hand washings and hand antisepsis in healthcare settings. *Am J Infect Control* 1995; 23:251–269.

Auxílios à canulação

11. Noble VE, Nelson BP. Vascular access. In: *Manual of Emergency and Critical Care Ultrasound*. 2nd ed., New York: Cambridge University Press, 2011:273–296.
12. Abboud PAC, Kendall JL. Ultrasound guidance for vascular access. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22:749–773.
13. Costantino TG, Parikh AK, Satz WA, Fojtik JP. Ultrasonography-guided peripheral intravenous access versus traditional approaches in patients with difficult intravenous access. *Ann Emerg Med* 2005; 46:456–461.
14. Clenaghan S, McLaughlin RE, Martyn C, et al. Relationship between Trendelenburg tilt and internal jugular vein diameter. *Emerg Med J* 2005; 22:867–868.
15. Fortune JB, Feustel P. Effect of patient position on size and location of the subclavian vein for percutaneous puncture. *Arch Surg* 2003; 138:996–1000.

Vias de acesso venoso central

16. Feller-Kopman D. Ultrasound-guided internal jugular access. *Chest* 2007; 132:302–309.
17. Hayashi H, Amano M. Does ultrasound imaging before puncture facilitate internal jugular vein cannulation? Prospective, randomized comparison with landmark-guided puncture in ventilated patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:572–575.
18. Leung J, Duffy M, Finckh A. Real-time ultrasonographically-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rate and reduces complications: A randomized, prospective study. *Ann Emerg Med* 2006; 48:540–547.
19. Ruesch S, Walder B, Tramer M. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access – A systematic review. *Crit Care Med* 2002; 30:454–460.
20. Reuber M, Dunkley LA, Turton EP, et al. Stroke after internal jugular venous cannulation. *Acta Neurol Scand* 2002; 105:235–239.
21. Shah PM, Babu SC, Goyal A, et al. Arterial misplacement of large-caliber cannulas during jugular vein catheterization: Case for surgical management. *J Am Coll Surg* 2004; 198:939–944.
22. Deshpande K, Hatem C, Ulrich H, et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit population. *Crit Care Med* 2005;33:13–20.
23. Parienti J-J, Thirion M, Megarbane B, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy. *JAMA* 2008; 299:2413–2422.
24. Fortune JB, Feustel. Effect of patient position on size and location of the subclavian vein for percutaneous puncture. *Arch Surg* 2003; 138:996–1000.

25. Fragou M, Gravvanis A, Dimitriou V, et al. Real-time ultrasound-guided subclavian vein cannulation versus the landmark method in critical care patients: A prospective randomized study. *Crit Care Med* 2011; 39:1607–1612.
26. Rodriguez CJ, Bolanowski A, Patel K, et al. Classic positioning decreases cross-sectional area of the subclavian vein. *Am J Surg* 2006; 192:135–137.
27. Hernandez D, Diaz F, Rufino M, et al. Subclavian vascular access stenosis in dialysis patients: Natural history and risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1507–1510.
28. Getzen LC, Pollack EW. Short-term femoral vein catheterization. *Am J Surg* 1979; 138:875–877.
29. Hilty WM, Hudson PA, Levitt MA, Hall JB. Real-time ultrasound-guided femoral vein catheterization during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med* 1997; 29:311–316.
30. Cummins RO (ed). *ACLS Provider Manual*. Dallas, TX; American Heart Association, 2001: pp. 38–39.
31. Ng P, Ault M, Ellrodt AG, Maldonado L. Peripherally inserted central catheters in general medicine. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:225–233.
32. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, et al. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* 2010; 138:803–810.
33. Hughes ME. PICC-related thrombosis: pathophysiology, incidence, morbidity, and the effect of ultrasound guided placement technique on occurrence in cancer patients. *JAVMA* 2011; 16:8–18.

Preocupações imediatas

34. Vesely TM. Air embolism during insertion of central venous catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:1291–1295.
35. Mirski MA, Lele AV, Fitzsimmons L, Toung TJK. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 2007; 106:164–177.
36. Tocino IM, Miller MH, Fairfax WR. Distribution of pneumothorax in the supine and semirecumbent critically ill adult. *Am J Radiol* 1985;144:901–905.
37. Blaivas M, Lyon M, Duggal S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. *Acad Emerg Med* 2005; 12:844–849.
38. Ball CG, Kirkpatrick AW, Laupland KB, et al. Factors related to the failure of radiographic recognition of occult posttraumatic pneumothoraces. *Am J Surg* 2005; 189:541–546.
39. Vezzani A, Brusasco C, Palermo S, et al. Ultrasound localization of central vein catheter and detection of postprocedural pneumothorax: an alternative to chest radiography. *Crit Care Med* 2010; 38:533–538.
40. Collin GR, Clarke LE. Delayed pneumothorax: a complication of central venous catheterization. *Surg Rounds* 1994;17:589–594.
41. Stonelake PA, Bodenham AR. The carina as a radiological landmark for central venous catheter tip position. *Br J Anesthesia* 2006; 96:335–340.
42. Booth SA, Norton B, Mulvey DA. Central venous catheterization and fatal cardiac tamponade. *Br J Anesth* 2001; 87:298–302.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

O CATETER VASCULAR PERMANENTE

Meu caro Watson, você vê, mas você não observa.

Sir Arthur Conan Doyle,
Scandal in Bohemia
1891

Cada paciente na UTI é equipado com pelo menos um cateter vascular permanente, e a atenção à manutenção e às consequências adversas desses equipamentos é parte dos cuidados diários. Este capítulo descreve os cuidados de rotina e as complicações preocupantes de cateteres vasculares permanentes. Muitas das recomendações neste capítulo são extraídas das diretrizes clínicas práticas listadas ao final do capítulo (1-3).

CUIDADOS DE ROTINA DOS CATETERES

As recomendações de cuidados de rotina com os cateteres são resumidas na Tabela 3.1.

Curativos no local do cateter

Os locais de inserção dos cateteres na pele devem ser cobertos o tempo todo com um curativo estéril. O curativo estéril pode ser uma cobertura de gaze esterilizada ou uma membrana plástica transparente adesiva (chamada de curativo oclusivo). A membrana transparente nos curativos oclusivos é semipermeável e permite a evaporação de vapor de água, mas não de secreções líquidas, da pele subjacente. Isso previne o ressecamento excessivo da pele subjacente e promove a cicatrização do ferimento. Os curativos oclusivos são preferidos, porque a membrana transparente permite a inspeção diária do local de inserção do cateter. Os curativos de gaze esterilizada são preferidos quando o local de inserção do cateter é difícil de ser mantido seco (1).

Recomendações para cuidados de rotina com o cateter

Recomendações	
Curativos esterilizados	<p>Curativos adesivos transparentes são preferidos porque permitem a inspeção do local de inserção do cateter.</p> <p>Curativos de gaze esterilizada são usados para áreas cutâneas que são difíceis de manter secas.</p> <p>Curativos adesivos transparentes e curativos de gaze esterilizada fornecem proteção equivalente contra colonização do cateter.</p>
Gel antimicrobiano	Não aplicar gel antimicrobiano no local de inserção do cateter, exceto em cateter de hemodiálise.
Substituição do cateter	A substituição regular de CVC não é recomendada.
Limpeza do cateter	Evitar usar heparina em soluções de limpeza do cateter.

CVC, cateter venoso central. Das diretrizes clínicas na Referência 1.

Os curativos adesivos transparentes e os curativos de gaze esterilizada são equivalentes na sua capacidade de limitar a colonização do cateter e a infecção (1, 4-6). Contudo, os curativos oclusivos podem promover colonização e infecção quando há acúmulo de umidade sob o curativo vedado (4, 6), de modo que os curativos oclusivos devem ser trocados quando líquidos se acumulam sob a membrana transparente.

Pomadas antimicrobianas

A aplicação de géis antimicrobianos no local de inserção de um CVC não reduz a incidência de infecção relacionada ao cateter (1), com a possível exceção dos cateteres de hemodiálise (7). Como resultado, os géis antimicrobianos tópicos são recomendados apenas para cateteres de hemodiálise (1) e são aplicados após cada diálise.

Substituição de cateteres

Cateter venoso periférico

A principal preocupação com a canulação de veia periférica é a flebite (pelo cateter ou pelo líquido infundido), que aparece geralmente após três a quatro dias. Portanto, a substituição de cateteres é recomendada a cada três a quatro dias (1), mas os cateteres periféricos geralmente são deixados no local desde que não haja evidência de flebite localizada (i.e., dor, eritema e edema em torno do local de inserção.)

Cateter venoso central

A substituição dos CVCs em intervalos regulares, quer seja por troca com guia metálico ou por nova punção, não reduz a incidência de infecção relacionada ao cateter (9), podendo aumentar o risco de complicações (mecânicas e infecciosas) (10). Um estudo mostrou um índice de complicação de 7%

associado à substituição de CVCs (11). Essa recomendação também se aplica a cateteres centrais de inserção periférica (CCIPs), cateteres de hemodiálise e cateteres de artéria pulmonar (CAP) (1). A substituição também não é necessária quando há eritema em torno do local de inserção do cateter, uma vez que o eritema sozinho não é evidência de infecção (12).

Limpeza dos cateteres

Os cateteres vasculares são limpos em intervalos regulares para prevenir a obstrução trombótica, embora isso possa não ser necessário nos cateteres periféricos que são usados intermitentemente (13). A solução de limpeza padronizada é uma mistura de solução salina com heparina (com concentração de heparina que varia de 10 a 1.000 unidades/mL) (14). O cateter usado apenas intermitentemente é preenchido com solução de heparina e fechado quando não está em uso. Isso é conhecido como *selo heparínico*. Os cateteres arteriais são limpos continuamente a uma velocidade de 3 mL/h, usando-se uma bolsa pressurizada para injetar a solução de limpeza no cateter (15).

Alternativas à heparina

O uso de heparina nas soluções de limpeza dos cateteres tem duas desvantagens: o custo da heparina (que pode ser substancial considerando-se todas as limpezas de cateter que são realizadas diariamente em um hospital) e o risco de trombocitopenia induzida pela heparina (ver Capítulo 19). Essas desvantagens podem ser eliminadas pelo uso de soluções de limpeza sem heparina. A solução salina isolada é tão eficaz quanto a solução de heparina para limpeza de cateteres venosos (14), mas isso não se aplica aos cateteres arteriais (15), nos quais o citrato de sódio a 1,4% é uma alternativa adequada para a manutenção da patência do cateter (16).

COMPLICAÇÕES NÃO INFECCIOSAS

As complicações não infecciosas dos CVCs permanentes incluem oclusão do cateter, oclusão trombótica da veia central canulada e perfuração da veia cava superior (VCS) ou átrio direito.

Oclusão do cateter

A oclusão do cateter pode resultar de ângulos agudos ou dobraduras e endentações localizadas ao longo do cateter (geralmente criadas durante a inserção), de trombose (por refluxo de sangue para o cateter), de precipitados insolúveis no líquido infundido (por medicações ou sais inorgânicos) ou de resíduos de lipídeos (por propofol ou nutrição parenteral total). A trombose é a causa mais comum de obstrução do cateter e é relatada em até 25% dos CVCs (17). A oclusão por precipitados insolúveis pode ser o resultado de medicamentos insolúveis em água (p. ex., diazepam, digoxina, fenitoína e sulfa-trimetoprim) ou complexos ânion-cátion (p. ex., fosfato de cálcio) precipitados por um pH ácido ou alcalino (18).

Restauração da patência

Devem ser feitos todos os esforços para se restaurar a patência do cateter e evitar a sua substituição. A introdução de um fio-guia para deslocar um trombo obstrutivo não é aconselhada devido ao risco de embolização. A dissolução química da massa obstrutiva (descrita a seguir) é a intervenção mais usada.

OCCLUSÃO TROMBÓTICA: como a trombose é a causa mais comum de oclusão do cateter, a tentativa inicial de restaurar a patência deve envolver a instilação de um agente trombolítico. O alteplase (ativador do plasminogênio tecidual recombinante) é atualmente o agente trombolítico preferido para restaurar a patência do cateter. O regime mostrado na Tabela 3.2 pode restaurar a patência em 80 a 90% dos cateteres ocluídos (19, 20). Não há relatos de sangramento anormal associado a esse esquema (19).

OCCLUSÃO NÃO TROMBÓTICA: o ácido diluído irá promover a dissolução dos precipitados oclusivos (p. ex., precipitados de fosfato de cálcio) e a oclusão do cateter refratária aos agentes trombolíticos ocasionalmente responderá à instilação de ácido clorídrico 0,1 N (21). Se houver suspeita de resíduos de lipídeos como causa de oclusão de cateteres (p. ex., por infusões de propofol ou lipídeos concentrados como parte de um esquema de nutrição parenteral), a instilação de etanol a 70% pode restaurar a patência do cateter (18).

Protocolo de restauração da patência de cateteres vasculares ocluídos	
Medicação	Alteplase (ativador do plasminogênio tecidual recombinante).
Preparação	Disponível nos Estados Unidos em pó em ampolas com 2 mg de alteplase*. Adicionar 2 mL de água esterilizada a cada ampola para uma concentração da medicação de 1 mg/mL.
Regime:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Injetar 2 mL (2 mg) da solução no cateter ocluído e fechar a conexão do cateter. 2. Esperar 30 minutos e tentar coletar sangue do cateter. 3. Se a obstrução persistir, esperar mais 90 minutos. (tempo total de permanência = 120 minutos) e tentar retirar sangue pelo cateter. 4. Se a oclusão persistir, preparar uma segunda dose de alteplase (2 mg) e repetir as etapas 1-3. 5. Se a patência for restaurada, coletar 5 mL de sangue pelo cateter para remover a solução da medicação e qualquer coágulo residual. 6. Se a instilação de alteplase não restaurar a patência, considerar a instilação de 0,1 N HCL para precipitados de medicação ou fosfato de cálcio, ou etanol a 70% se houver suspeita de resíduos de lipídeos.

Das Referências 19 e 20.

* N. de R.T. No Brasil, existem apenas as formulações com 10, 20 e 50 mg. Utilizando a apresentação de 10 mg, adicionar 10 mL de água esterilizada (ficará com a mesma concentração – 1 mg/mL) e injetar 2 mL da solução.

Trombose venosa

A formação de trombos é comum em torno do segmento intravascular de cateteres permanentes, mas a trombose é clinicamente silenciosa na maioria dos casos. Quando os pacientes com CVCs permanentes são examinados rotineiramente com ultrassonografia (US) e venografia com contraste, a trombose envolvendo a ponta do cateter é encontrada em até 40% dos cateteres (22). Contudo, a trombose associada ao cateter é clinicamente silenciosa em mais de 95% dos casos (22-24). A trombose sintomática é relatada com mais frequência nos cateteres da veia femoral (VF) (3,4%) e nos CCIPs (3%) (23, 24).

A trombose associada ao cateter é muito mais comum em pacientes com câncer, nos quais até dois terços dos pacientes têm evidência de trombose associada ao cateter nos exames de rotina (25), e até um terço dos pacientes têm trombose sintomática (25). O maior risco de trombose em pacientes com câncer é explicado por três fatores: a duração prolongada da cateterização, a infusão de agentes quimioterápicos e o estado de hipercoagulabilidade que acompanha muitos cânceres.

Trombose da extremidade superior

Cerca de 10% dos casos de trombose venosa profunda (TVP) envolvem as extremidades superiores, e cerca de 80% dessas são atribuídas aos CVCs (26). A oclusão trombótica das veias axilar e subclávia produz edema do braço, que pode ser acompanhado de parestesia e fraqueza (26). Esses trombos também podem se propagar para dentro da VCS, mas a oclusão trombótica da VCS e a subsequente *síndrome da veia cava superior* (com edema facial, cefaleia, etc.) ocorre raramente na TVP relacionada ao cateter das extremidades superiores (27). Por fim, menos de 10% das TVPs das extremidades superiores são acompanhadas por embolia pulmonar (EP) sintomática (26).

DIAGNÓSTICO: a US com compressão é o teste diagnóstico de escolha para a TVP das extremidades superiores (ver Figura 2.3 para um exemplo desse método). Um teste positivo (i.e., veias cheias de coágulo que não colapsam com a compressão) tem sensibilidade de 97% e especificidade de 96% para TVP das extremidade superiores (26). Os níveis do D-dímero não são confiáveis para rastreamento de casos suspeitos de TVP das extremidades superiores porque pacientes críticos em geral têm níveis elevados de D-dímero.

MANEJO: surpreendentemente, a remoção do cateter causador não é mandatória na TVP das extremidades superiores, sendo recomendada apenas quando o edema do braço for grave ou doloroso, ou quando a terapia anticoagulante estiver contraindicada (26). A terapia anticoagulante não tem sido estudada adequadamente na TVP das extremidades superiores, e os regimes anticoagulantes usados para a TVP das extremidades inferiores foram adotados para as extremidades superiores (26). Esses regimes são descritos no Capítulo 6.

Trombose da extremidade inferior

Como mencionado, a TVP sintomática das extremidades inferiores ocorre em cerca de 3% das canulações da VF (24). O diagnóstico e o manejo da TVP das extremidades inferiores são descritos no Capítulo 6.

Perfuração vascular

As perfurações induzidas por cateter na VCS e no átrio direito são complicações raras, mas potencialmente fatais da canulação venosa central, como descrito ao final do Capítulo 2. Essas perfurações são evitáveis com vigilância e imediata correção de cateteres mal posicionados.

Perfuração da veia cava superior

A perfuração da VCS é causada mais frequentemente por CVC no lado esquerdo que entra na VCS, mas não faz um giro agudo para baixo em direção ao átrio direito. A ponta do cateter então encosta na parede lateral da VCS, como mostrado na Figura 2.9, no capítulo anterior. A maioria das perfurações ocorre nos primeiros sete dias após a inserção do cateter (28). Os sintomas clínicos (dor subesternal, tosse e dispneia) são inespecíficos, e a suspeita geralmente é levantada pelo aparecimento súbito de alargamento mediastinal ou um derrame pleural em um raio X de tórax como o da Figura 3.1.

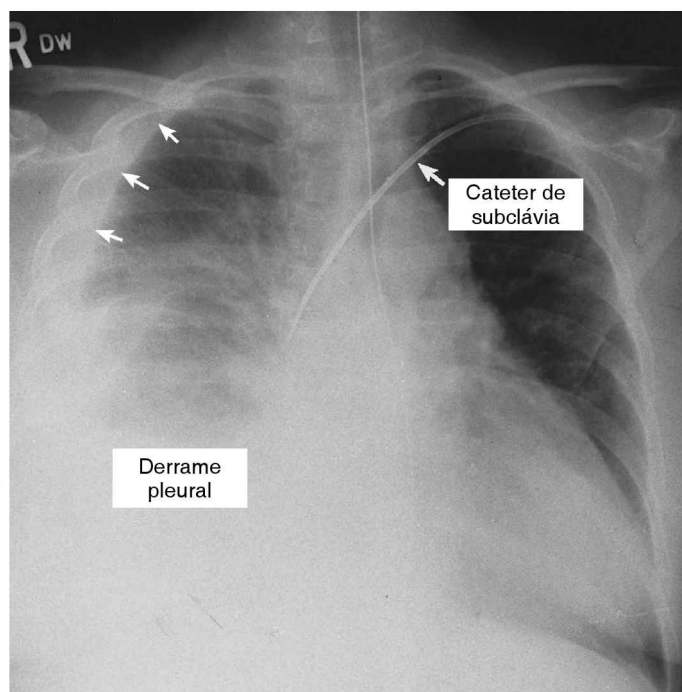


FIGURA 3.1 Raio X de tórax de um paciente com perfuração da veia cava superior por cateter de subclávia esquerda (que está posicionado como o da Figura 2.9). Imagem cortesia do Dr. John E. Heffner (da Referência 27).

O aparecimento inesperado de um derrame pleural em um paciente com CVC do lado esquerdo deve sempre levantar a suspeita de perfuração de VCS.

DIAGNÓSTICO: os derrames pleurais associados com perfuração induzida por cateter da VCS são resultado de fluxo de líquidos intravenosos para o espaço pleural. A toracocentese apoiará o diagnóstico de perfuração da veia cava se o líquido pleural tiver composição similar ao líquido de infusão intravenosa. O nível de glicose no líquido pleural pode ser útil se uma fórmula de nutrição parenteral estiver sendo infundida pelo cateter. A perfuração pode ser confirmada pela injeção de radiocontraste pelo cateter na VCS e a observação da sua presença no mediastino.

MANEJO: quando se suspeita de perfuração da VCS, a infusão deve ser suspensa imediatamente. Se o diagnóstico for confirmado, o cateter deve ser removido prontamente (isso não provoca sangramento mediastinal) (28). A antibioticoterapia não é necessária, a não ser que haja evidência de infecção no líquido pleural (28).

Tamponamento cardíaco

A complicação com maior risco de morte da cateterização venosa central é o tamponamento cardíaco por perfuração do átrio direito induzida por cateter. Embora considerada rara, a incidência real dessa complicação não é conhecida (29). O primeiro sinal de tamponamento geralmente é o início abrupto de dispneia, que pode progredir para colapso cardiovascular dentro de uma hora. O diagnóstico requer evidência ultrassonográfica de um derrame pericárdico com colapso diastólico do coração direito, sendo necessária uma pericardiocentese para aliviar o tamponamento. A toracotomia de emergência também pode ser necessária, se houver uma grande laceração na parede cardíaca.

O tamponamento pericárdico associado ao cateter frequentemente é negligenciado, e a taxa de mortalidade varia de 40 a 100% nos relatos publicados (29). A abordagem mais efetiva a essa condição é a prevenção, que requer o posicionamento adequado dos CVCs, de modo que a ponta esteja na carina traqueal ou discretamente acima. A posição apropriada de um CVC é mostrada na Figura 2.8 no capítulo anterior.

INFECÇÕES DA CORRENTE SANGUÍNEA RELACIONADAS AO CATETER

Organismos patogênicos podem colonizar a porção intravascular dos CVCs, e a disseminação desses organismos na corrente sanguínea (i.e., *infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter*) pode ser fatal em até 25% dos casos (30). Felizmente, a incidência dessas infecções tem declinado em quase 60% na última década (31), presumivelmente como resultado de medidas preventivas como as apresentadas na Tabela 2.3 do capítulo anterior. A seguir, uma descrição da etiologia e do manejo dessas infecções.

Patogênese

Fontes de infecção

As fontes comuns de infecção envolvendo cateteres vasculares são apresentadas na Figura 3.2. Cada fonte é descrita a seguir usando os números correspondentes na ilustração.

1. Os micróbios têm acesso à corrente sanguínea por meio de líquidos infundidos contaminados (p. ex., produtos sanguíneos), mas isso raramente ocorre.
2. A contaminação do lúmen interno dos cateteres vasculares pode ocorrer por meio de pontos de ruptura no sistema de infusão, como válvulas e torneiras dos cateteres. Esta pode ser uma via proeminente de infecção para os cateteres de longa permanência inseridos por um túnel subcutâneo.
3. Os micróbios da pele podem migrar pelo túnel subcutâneo criado pelos cateteres permanentes e, eventualmente, atingir (e colonizar) a porção intravascular do cateter. Esta é considerada a principal via de infecção dos cateteres percutâneos (sem túnel), que incluem a maioria dos cateteres inseridos na UTI.
4. Os micro-organismos no sangue circulante podem se ligar à porção intravascular dos cateteres permanentes. Isso é considerado uma colonização secundária do cateter a partir de uma fonte de bacteriemia em outro local, mas a proliferação dos micróbios na ponta do cateter pode atingir um ponto no qual o cateter se torna a fonte de bacteriemia.

(Para uma visão contrária da importância dos micróbios cutâneos nas infecções relacionadas ao cateter, ver a última seção do capítulo – *Palavra Final*.)

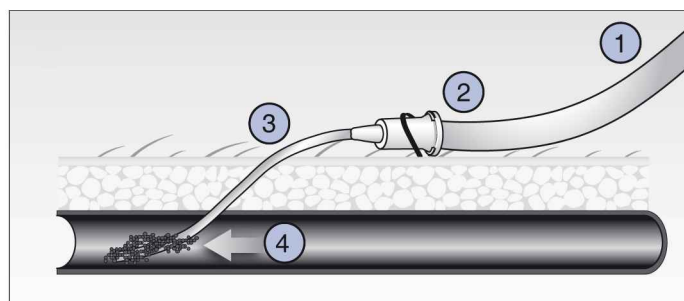


FIGURA 3.2 As fontes de colonização microbiana na porção distal dos cateteres vasculares. Ver texto para explicação.

Biofilmes

Os micróbios não são organismos livres e têm tendência a se congregarem em superfícies inertes. Quando um micróbio entra em contato com uma superfície, ele libera moléculas adesivas (chamadas adesinas) que o ligam firme-

mente à superfície. O micróbio então começa a proliferar, e as células recém-formadas liberam polissacarídeos que coalescem para formar uma matriz conhecida como *limo* (devido às suas propriedades físicas), que, então, envolve os micróbios em proliferação. A capa formada pela matriz polissacarídea é chamada *biofilme*. Os biofilmes são barreiras de proteção que defendem os micróbios do ambiente circunjacente, e esse ambiente protegido do biofilme permite que os micróbios prosperem e se desenvolvam (32).

Os biofilmes também podem se formar em qualquer superfície, predominando em superfícies que são expostas à umidade (a película escorregadia que cobre pedras em um riacho é um exemplo familiar de um biofilme). Eles também se formam sobre equipamentos médicos de longa permanência, como cateteres vasculares (33). De fato, o *Staphylococcus epidermidis*, que é o organismo mais frequentemente envolvido em infecções na corrente sanguínea relacionadas ao cateter, mostra uma propensão a aderir a superfícies polimerizadas e produzir um biofilme protetor (34). Um biofilme do *S. epidermidis* é mostrado na Figura 3.3.

RESISTÊNCIA DO BIOFILME: os biofilmes nos equipamentos médicos são problemáticos, porque mostram resistência às defesas do hospedeiro e à antibioticoterapia. As células fagocíticas são incapazes de ingerir organismos que estão embutidos em um biofilme, e as concentrações de antibióticos que erradicam bactérias livres precisam ser 100 a 1.000 vezes maiores para erradicar bactérias em biofilmes (35). Substâncias químicas que rompem os biofilmes, como o EDTA tetrassódico, podem ter um papel proeminente na erradicação dos biofilmes nos equipamentos médicos (36).

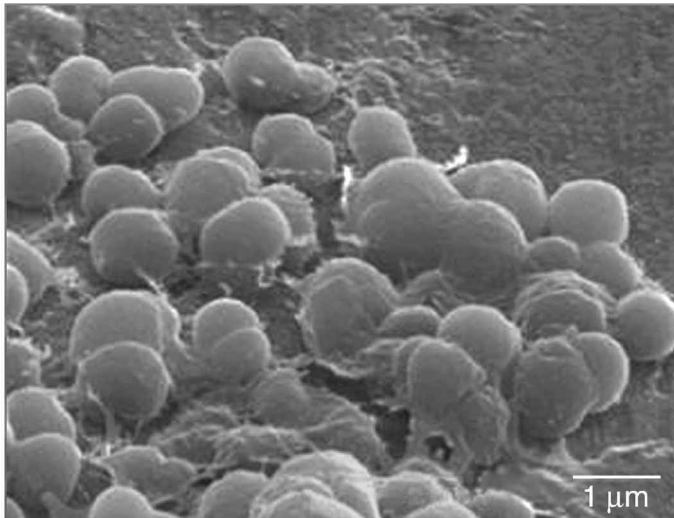


FIGURA 3.3 Micrografia eletrônica do *Staphylococcus epidermidis* encapsulado em um biofilme. (Imagem cortesia de Jeanne Van Briesen, PhD. Carnegie Mellon University. (Esta imagem pode ser vista em cores no Apêndice 4, página 977.)

Incidência

Cada dia que um cateter permanece no local tem um risco de infecção, de modo que a frequência de infecções relacionadas ao cateter é expressa em termos do número total de cateteres/dia. A incidência de infecções associadas ao cateter na Tabela 3.3 é expressa como o número de infecções por 1.000 cateteres/dia. A informação nesta tabela, que é organizada por tipo de especialidade da UTI, é do National Healthcare Safety Network Report, de 2010, que inclui dados de cerca de 2.500 hospitais nos Estados Unidos (37). A característica mais marcante desses dados é a *incidência notavelmente baixa das infecções associadas ao cateter* em todas as UTIs, independentemente da especialidade. Além disso, esses dados superestimam a incidência real de infecção, como descrito a seguir.

Incidência de infecções da corrente sanguínea associadas ao cateter nos Estados Unidos em 2010

Tipo de UTI	Infecções por 1.000 cateteres-dias	
	Média acumulada	Faixa de variação (10-90%)
Unidades de queimados	3,5	0-8,0
Unidades de trauma	1,9	0-4,0
UTIs clínicas	1,8	0-3,5
UTIs cirúrgicas	1,4	0-3,2
UTIs clinica/cirúrgica	1,4	0-3,1
Unidade de cuidados coronarianos	1,3	0-2,7
UTIs neurocirúrgicas	1,3	0-2,7
UTIs cardiotorácicas	0,9	0-2,0

Inclui apenas UTIs dos principais hospitais-escolas. UTI, unidade de terapia intensiva. Do National Healthcare Safety Network Report (37).

Infecções associadas vs. relacionadas

As duas definições seguintes são usadas para identificar infecções atribuídas aos CVCs.

Infecções da corrente sanguínea *associadas* ao cateter (ICAC) são infecções da corrente sanguínea que não têm fonte aparente além do cateter vascular em pacientes que têm um cateter permanente ou tiveram um dentro das 48 horas da hemocultura positiva. Essa é a definição usada em investigações epidemiológicas (como a da Tabela 3.3) e não requer evidência de crescimento microbiano no cateter suspeito.

Infecções da corrente sanguínea *relacionadas* ao cateter (ICRC) são infecções da corrente sanguínea nas quais o organismo identificado no sangue periférico também está presente em quantidades significativas na ponta do cateter ou em uma amostra de sangue coletada pelo cateter (os critérios para uma

quantidade significativa são apresentados mais adiante). Essa é a definição usada na prática clínica, e ela requer evidência de envolvimento do cateter com o mesmo organismo presente no sangue periférico.

Os critérios diagnósticos de ICAC (que são usados em investigações clínicas) são muito menos rigorosos do que os critérios diagnósticos para ICRC (que são usados na prática clínica), de modo que a incidência de ICAC (como a da Tabela 3.3) pode superestimar a incidência de ICRC (a incidência real na prática clínica). Em um estudo comparativo, a incidência de ICAC excedeu à de ICRC em uma infecção por 1.000 cateteres/dia (38). Se essa diferença for aplicada aos dados na Tabela 3.3 (i.e., subtrair uma das incidências na tabela), a incidência média de infecções relacionadas ao cateter cai para menos de uma por 1.000 cateteres/dia na maioria das UTIs.

Características clínicas

As infecções relacionadas ao cateter não aparecem nas primeiras 48 horas após a inserção do cateter (que presumivelmente é o tempo necessário para a colonização da ponta do cateter). Quando elas aparecem, as manifestações clínicas são, em geral, sinais inespecíficos de inflamação sistêmica (febre, leucocitose). A inflamação no local de inserção do cateter não tem valor preditivo da presença de bacteriemia (12), e a secreção purulenta a partir do local de inserção do cateter é rara e pode indicar infecção no trato de saída sem infecção de corrente sanguínea (2). O diagnóstico de ICRC não é possível em bases clínicas, e um dos métodos de cultura descritos a seguir é necessário para confirmar ou excluir o diagnóstico.

Diagnóstico

Há três abordagens baseadas em cultura para o diagnóstico de ICRC, e estas estão incluídas na Tabela 3.4. O método de cultura selecionado em cada caso será determinado pela decisão de manter ou de substituir o cateter suspeito.

Métodos de cultura e critérios diagnósticos para infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter	
Método de cultura	Critérios diagnósticos para ICRC
Cultura semiquantitativa da ponta do cateter	Mesmo organismo na ponta do cateter e no sangue periférico e crescimento a partir da ponta do cateter > 15 unidades formadoras de colônias (ufc) em 24 horas.
Hemoculturas quantitativas diferenciais	Mesmo organismo no sangue periférico e sangue do cateter e contagem de colônias a partir do sangue no cateter ≥ 3 vezes a contagem de colônias no sangue periférico.
Tempo diferencial para cultura positiva	Mesmo organismo no sangue periférico e sangue do cateter e início de crescimento no sangue do cateter pelo menos duas horas antes do início do crescimento no sangue periférico.

ICRC, infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter. Das diretrizes clínicas na Referência 2.

Manejo do cateter

A avaliação da suspeita de ICRC requer uma de três possíveis decisões para o cateter suspeito:

1. Remover o cateter e inserir um novo cateter em um novo local de punção venosa.
2. Substituir o cateter sobre um guia metálico usando o mesmo local de punção venosa.
3. Deixar o cateter no local.

A primeira opção (remover o cateter e inserir um novo cateter em um novo local de punção venosa) é recomendada para pacientes com neutropenia, com válvula prostética, cabos de marca-passo permanente, evidência de sepse grave ou choque séptico, ou secreção purulenta a partir do local de inserção do cateter (2). Por outro lado, os cateteres podem ser deixados no local ou substituídos sobre um guia metálico. A opção 3 (deixar o cateter no local) é desejável porque a maioria das avaliações para ICRC não confirma o diagnóstico (de modo que não é necessária a substituição do cateter), e porque as trocas de guias podem ter efeitos adversos (10, 11).

Cultura semiquantitativa da ponta do cateter

A abordagem-padrão na suspeita de ICRC é a remoção do cateter com cultura da ponta, como delineado a seguir.

1. Antes de o cateter ser removido, esfrega-se a pele em torno do local de inserção do cateter com uma solução antisséptica.
2. Removem-se o cateter usando uma técnica estéril e corta-se os 5 cm distais do cateter. Coloca-se o segmento cortado em um tubo de cultura estéril para transporte para o laboratório de microbiologia, solicitando uma cultura semiquantitativa ou em placa de rolagem (a ponta do cateter será rolada sobre o prato de cultura, e o número de colônias que aparecerem em 24 horas será registrado). Se um cateter impregnado com antimicrobiano for removido, deve-se informar isso ao laboratório, de modo que seus profissionais possam adicionar os inibidores adequados à placa de cultura.
3. Coletam-se 10 mL de sangue de uma veia periférica para hemocultura.
4. O diagnóstico de ICRC é confirmado se o mesmo organismo for isolado da ponta do cateter e da hemocultura, e o crescimento a partir da ponta do cateter exceder 15 unidades formadoras de colônias (ufc) em 24 horas.

Como a cultura é feita a partir da parte externa do cateter, esse método não detecta a colonização da superfície interna (luminal) do cateter (que é a superfície envolvida se os micróbios forem introduzidos por meio das conexões do cateter). Todavia, as culturas semiquantitativas da ponta do cateter são consideradas o método "padrão-ouro" para o diagnóstico de ICRC.

Hemoculturas quantitativas diferenciais

Esse método é delineado para os cateteres deixados no local e se baseia na expectativa de que, quando o cateter é a fonte da infecção na corrente san-

guínea, o sangue retirado por meio do cateter terá uma maior densidade microbiana do que o sangue obtido a partir de uma veia periférica. Isso requer a avaliação quantitativa da densidade microbiana no sangue, na qual os resultados são expressos como o número de unidades formadoras de colônias por mL (como as uroculturas). Esse método é delineado a seguir.

1. Obtêm-se tubos de cultura especializados Isolator do laboratório de microbiologia. Esses tubos contêm uma substância que lisa as células para liberar organismos intracelulares.
2. Deve-se descontaminar o sistema de conexão do cateter com solução antisséptica (usar o lúmen distal em cateteres multilúmen) e coletar 10 mL de sangue pelo cateter e diretamente no tubo de cultura Isolator.
3. Retiram-se 10 mL de sangue de uma veia periférica usando o tubo de cultura Isolator.
4. Envia-se ambas as amostras para o laboratório de microbiologia para culturas quantitativas. O sangue será processado pela lise das células para liberação de micro-organismos, separando os fragmentos celulares por centrifugação e adição de caldo de cultura ao sobrenadante. Essa mistura é colocada em uma placa de cultura e deixada em incubação por 72 horas. O crescimento é registrado como o número de unidades formadoras de colônias por mililitro (ufc/mL).
5. O diagnóstico de ICRC é confirmado se o mesmo organismo for isolado da amostra de sangue do cateter e da amostra da veia periférica, e a contagem de colônias na amostra do cateter for pelo menos três vezes maior do que a contagem de colônias no sangue periférico.

Um exemplo da densidade de crescimento comparativo em um caso de ICRC é mostrado na Figura 3.4.

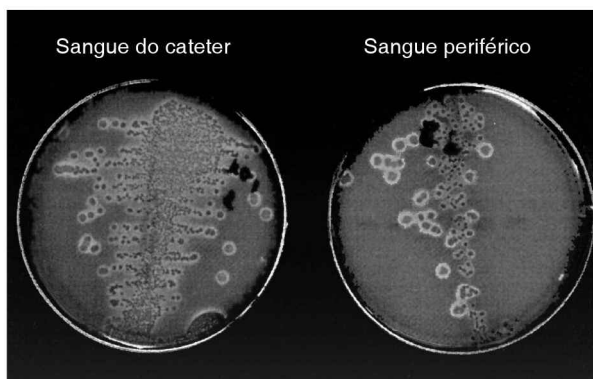


FIGURA 3.4 Placas de cultura mostrando colônias de crescimento bacteriano de sangue coletado de um cateter venoso central (sangue do cateter) e uma veia periférica (sangue periférico). O crescimento mais denso a partir do sangue do cateter é evidência de infecção relacionada ao cateter. (De Curtas S, Tramposch K. Culture methods to evaluate central venous catheter sepsis. *Nutr Clin Pract* 1991;6:43). (Esta imagem pode ser vista em cores no Apêndice 4, página 978.)

Como o sangue é coletado por meio do lúmen do cateter, esse método pode não detectar micróbios na superfície externa do cateter. Contudo, a acurácia diagnóstica desse método é de 94% quando comparado com as culturas da ponta do cateter (o padrão-ouro) (39).

Tempo diferencial para cultura positiva

Esse método também é delineado para cateteres que permanecem no local e se baseia na expectativa de que, quando um cateter é a fonte de uma infecção da corrente sanguínea, o sangue coletado por meio do cateter irá mostrar o crescimento microbiano mais cedo do que o sangue obtido de uma veia periférica. Esse método usa hemoculturas (qualitativas) de rotina e requer 10 mL de sangue coletado pelo cateter e 10 mL de uma veia periférica. O diagnóstico de ICRC é confirmado se o mesmo organismo for isolado de ambas as amostras de sangue e o crescimento for detectado primeiro, pelo menos duas horas antes, no sangue do cateter. Essa abordagem é tecnicamente mais fácil e menos dispendiosa do que as hemoculturas quantitativas comparativas, mas a acurácia diagnóstica é menor (39).

O espectro microbiano

Os organismos envolvidos na ICRC são (em ordem de prevalência): estafilococos coagulase-negativos, bacilos aeróbios gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, etc.), enterococos, *Staphylococcus aureus* e espécies de *Candida* (40). Cerca de um terço das infecções envolvem estafilococos coagulase-negativos (principalmente *Staphylococcus epidermidis*), e os bacilos gram-negativos e outros organismos que habitam o intestino (enterococos e espécies de *Candida*) estão envolvidos em cerca de metade das infecções. Esse espectro microbiano é importante ser considerado quando é selecionada uma antibioticoterapia empírica.

Manejo

Antibioticoterapia empírica

A antibioticoterapia empírica é recomendada na maioria dos pacientes de UTI com suspeita de sepse relacionada ao cateter, devendo ser iniciada imediatamente após a coleta das culturas. As recomendações para cobertura antibiótica empírica pelas diretrizes publicadas (2) são apresentadas na Tabela 3.5.

A vancomicina é a base do esquema antibiótico empírico, pois ela é o agente mais ativo contra estafilococos (inclusive coagulase-negativos e cepas resistentes à meticilina) e enterococos, que, juntos, são responsáveis por cerca de 50% das infecções relacionadas ao cateter (40). A daptomicina pode substituir a vancomicina se houver um risco de infecção com enterococos resistentes à vancomicina. A cobertura empírica contra bacilos entéricos gram-negativos é aconselhada porque esses organismos são o segundo tipo mais isolado em pacientes de UTI com ICRC (40). Os antibióticos mais adequados para a cobertura empírica de gram-negativos incluem os carbapenêmicos (p. ex., meropeném), as cefalosporinas de quarta geração (p. ex., cefepima) e as combinações de β -lactâmicos/inibidores da β -lactamase (p. ex., pi-

Tabela 3.5 Antibióticos empíricos para isolados comuns nas infecções sanguíneas relacionadas ao cateter (ICRC)		
Organismo	Antibiótico	Comentário
Estafilococo	Vancomicina	Se isolados de MRSA com MIC > 2 mg/mL fores prevalentes, usar daptomicina.
Enterococo	Vancomicina	Se houver preocupação com resistência à vancomicina, usar daptomicina.
Bacilos gram-negativos	Carbapeném ^a ou Cefepime ou Piperacilina-tazobactam	Adicionar aminoglicosídeos para neutropenia ou preocupação com organismos resistentes a múltiplos medicamentos.
Espécies de <i>Candida</i>	Equinocandina ^b	Indicações: Cateter femoral, NPT, neoplasia hematológica, antibioticoterapia prolongada, transplante recente ou <i>Candida</i> sp. em outro local.

^a Carbapenêmicos incluem imipeném, meropeném e doripeném. ^b Equinocandinas incluem caspofungina, micafungina e anidulafungina. MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (do inglês *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*); MIC, concentração inibitória mínima (do inglês *minimum inhibitory concentration*). Das diretrizes clínicas na Referência 2. Ver Capítulo 52 para dosagem do antibiótico.

peracilina/tazobactam). A cobertura adicional para gram-negativos (com um aminoglicosídeo) é recomendada para pacientes com neutropenia e quando bacilos gram-negativos resistentes a múltiplos medicamentos são possíveis causadores.

A cobertura empírica para candidemia é recomendada quando as condições listadas na Tabela 3.5 estão presentes. As equinocandinas (p. ex., caspofungina) são preferidas em relação aos azóis (p. ex., fluconazol) para cobertura empírica porque algumas espécies de *Candida* (i.e., *Candida krusei* e *Candida glabrata*) são resistentes aos azóis. A dose dos agentes antifúngicos é descrita no Capítulo 52.

Infecções confirmadas por cultura

Se o resultado da cultura confirma ICRC, a antibioticoterapia é ditada pelos organismos identificados e pela suscetibilidade antibiótica. As recomendações antibióticas específicas para os patógenos das diretrizes mais recentes para ICRC (2) são apresentadas na Tabela 3.6.

MANEJO DO CATETER: quando o diagnóstico de ICRC é confirmado, os cateteres deixados no local ou trocados com guia metálico devem ser removidos e reinseridos em novo local de punção venosa, a não ser que o organismo causador seja um estafilococo coagulase-negativo (p. ex., *S. epidermidis*) ou um enterococo, e o paciente apresente uma resposta favorável à terapia antimicrobiana empírica (2).

A descontaminação de cateteres que são deixados no local pode ser difícil com a antibioticoterapia sistêmica (provavelmente devido à resistência do biofilme), e as infecções recorrentes são comuns (41). A instilação de soluções antibióticas concentradas nos cateteres permanentes (*terapia de bloqueio antibiótico*) aumenta a capacidade de ruptura dos biofilmes e erradica organismos persistentes (ver a seguir).

Recomendações antibióticas específicas para os patógenos		
Patógenos	Antibióticos preferidos	Antibióticos alternativos
I. Estafilococos		
Sensíveis à meticilina	Nafcilina* ou oxacilina	Cefazolina ou vancomicina
Resistentes à meticilina	Vancomicina	Daptomicina ou Linezolida
II. Enterococos		
Sensíveis à ampicilina	Ampicilina	Vancomicina
Resistentes à ampicilina, sensíveis à vancomicina	Vancomicina	Daptomicina ou Linezolida
Resistentes à ampicilina, resistentes à vancomicina	Daptomicina ou Linezolida	Quinupristina/dalfopristina
III. Bacilos gram-negativos		
<i>Acinetobacter</i> sp.	Carbapeném ^a	Ampicilina/sulbactam
<i>E. coli</i> e <i>Klebsiella</i> sp.	Carbapeném ^a	Aztreonam
<i>Enterobacter</i> sp.	Carbapeném ^a	Cefepima
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapeném ^a ou cefepima ou piperacilina/tazobactam	Carbapeném ^a ou cefepima ou piperacilina/tazobactam
IV. <i>Candida</i> sp. $\mu\mu$		
<i>Candida albicans</i>	Fluconazol	Equinocandina ^b
<i>Candida krusei</i> e <i>Candida glabrata</i>	Equinocandina ^b	Anfotericina B

^a Carbapenéns incluem imipeném, meropeném e doripeném. ^b Equinocandinas incluem caspofungina, micafungina e anidulafungina. Das diretrizes clínicas na Referência 2. Ver Capítulo 52 para doses de antibióticos.

Terapia de bloqueio antibiótico

A terapia de bloqueio antibiótico é recomendada para todos os cateteres que são deixados no local durante a antibioticoterapia sistêmica (2). A solução de bloqueio antibiótico contém o mesmo antibiótico usado sistemicamente, em uma concentração de 2 a 5 mg/mL em salina heparinizada. Essa solução é injetada dentro de cada lúmen do cateter permanente e deixada retida por 24 horas, sendo substituída a cada 24 horas durante a antibioticoterapia sistêmica. Se o cateter nunca está ocioso e a terapia de bloqueio antibiótico não for possível, então a antibioticoterapia sistêmica deve ser fornecida pelo lúmen suspeito. (Para uma lista de soluções de bloqueio antibiótico específica ao patógeno, ver as diretrizes clínicas na Referência 2.)

Duração do tratamento

A duração da antibioticoterapia é determinada pelo patógeno causador, o estado do cateter (i.e., substituído ou mantido) e a resposta clínica. Para pacientes que mostram resposta favorável nas primeiras 72 horas de antibioticoterapia sistêmica, a duração recomendada do tratamento é a seguinte (2):

*N. de R.T. Medicamento não disponível no Brasil.

1. Se os estafilococos coagulase-negativos estiverem envolvidos, a antibioticoterapia é continuada por cinco a sete dias se o cateter for removido, e por 10 a 14 dias se o cateter for deixado no local.
2. Se o *S. aureus* for o responsável, a antibioticoterapia pode ser limitada a 14 dias se o cateter for removido e as seguintes condições forem satisfeitas: o paciente não for diabético ou imunossuprimido, não houver dispositivos prostéticos intravasculares e não houver evidência de endocardite na US transesofágica (2). (Alguns recomendam que todos os casos de bacteriemia por *S. aureus* incluam uma avaliação para endocardite com US transesofágica, que deve ser realizada cinco a sete dias após o início da bacteriemia.) Se qualquer uma dessas condições estiver presente, são recomendadas quatro a seis semanas de antibioticoterapia (2).
3. Para infecções causadas por enterococos ou bacilos gram-negativos, é recomendada antibioticoterapia por 7 a 14 dias, independentemente de o cateter ter sido substituído ou mantido (2).
4. Para infecções não complicadas por *Candida*, a terapia antifúngica deve ser mantida por 14 dias após a primeira hemocultura negativa (2).

Sepse persistente

Sinais continuados de sepse ou bacteriemia persistente após 72 horas de antibioticoterapia devem indicar uma avaliação para as seguintes condições.

Tromboflebite supurativa

Como citado, a formação de trombose em um cateter permanente é um achado comum, e esses trombos podem aprisionar micróbios de um cateter colonizado. A proliferação desses micróbios pode então transformar o trombo em um abscesso intravascular. Essa condição é conhecida como *tromboflebite supurativa*, e o organismo causador mais comum é o *Staphylococcus aureus* (2). As manifestações clínicas frequentemente estão ausentes, mas podem incluir secreção purulenta no local de inserção do cateter, edema do membro por oclusão venosa trombótica, múltiplas lesões cavitárias nos pulmões por êmbolos sépticos e lesões embólicas da mão se estiverem envolvidos cateteres arteriais.

O diagnóstico de tromboflebite séptica requer evidência de trombose no vaso sanguíneo canulado (p. ex., por US) e bacteriemia persistente sem nenhuma outra fonte aparente. O tratamento inclui a remoção do cateter e a antibioticoterapia sistêmica por quatro a seis semanas (2). A excisão cirúrgica do trombo infectado geralmente não é necessária, sendo reservada para casos de bacteriemia refratária. Não há consenso sobre o uso de anticoagulação com heparina na tromboflebite supurativa. De acordo com as diretrizes mais recentes sobre infecções relacionadas ao cateter (2), a terapia com heparina é uma consideração (não uma exigência) para essa condição.

Endocardite

A endocardite nosocomial é incomum; a incidência relatada em hospitais universitários é de dois a três casos anualmente (42, 43). Os cateteres vasculares estão implicados em 30 a 50% dos casos, e o estafilococo (principalmen-

te o *S. aureus*) é o agente causador em até 75% dos casos (42, 43). As cepas de MRSA predominam em alguns relatos (44).

As manifestações típicas de endocardite (p. ex., sopros cardíacos, novos ou antigos modificados) podem estar ausentes em até dois terços dos pacientes com endocardite nosocomial envolvendo *S. aureus* (44). Como resultado, a endocardite deve ser considerada em todos os casos de bacteriemia por *S. aureus*, incluindo pacientes que parecem responder à terapia antimicrobiana (2). O procedimento diagnóstico de escolha para endocardite é a US transesofágica (não transtorácica). Os achados diagnósticos incluem vegetações valvulares, regurgitação mitral de início recente e abscessos perivalvulares.

A terapia antimicrobiana por quatro a seis semanas é a recomendação-padrão para endocardite. Infelizmente, apesar dos esforços para antibioterapia, cerca de 30% dos pacientes não sobrevivem à doença (42-44).

PALAVRA FINAL

Uma visão contrária

Um dos temas centrais das ICRCs é a noção de que a maioria dessas infecções se origina de micróbios na pele, que viajam ao longo do cateter e colonizam a sua porção intravascular. Essa é a base para as práticas antissépticas (p. ex., descontaminação da pele, curativos estéreis) que são indicadas para o cuidado de pacientes cateterizados. A crença de que a ICRC se origina da pele baseia-se na observação de que os estafilococos são prevalentes nas ICRCs combinada com a concepção de que os estafilococos existem apenas na pele. Essa hipótese é problemática, pois os estafilococos também habitam as superfícies mucosas (45) e são habitantes proeminentes do intestino durante antibioterapia prolongada (46) e em pacientes críticos (47). De fato, o *Staphylococcus epidermidis* (o agente isolado mais frequentemente nas ICRCs) é um dos organismos mais comuns encontrados no trato gastrintestinal (GI) superior de pacientes com falência de múltiplos órgãos (47). Assim, a prevalência de estafilococos nas ICRCs não é evidência de uma origem cutânea. As seguintes observações sugerem que as ICRCs não se originam na pele:

1. Bacilos gram-negativos e enterococos são encontrados em mais de 50% dos CVCs colonizados (48), e esses organismos são habitantes do intestino, não da pele.
2. Há uma fraca correlação entre as culturas da pele em torno do local de inserção do cateter e as culturas da ponta do cateter nos casos de ICRCs (49).
3. A descontaminação da pele em torno do local de inserção do cateter não reduz a incidência de ICRCs (1).
4. Por fim, se os micróbios cutâneos são uma fonte importante de ICRCs, então porque não há risco de ICRCs nos cateteres periféricos (nos quais a distância da pele até a ponta do cateter é muito mais curta do que nos CVCs)?

É possível que a bacteriemia transitória a partir de locais que não sejam a pele possa levar à colonização dos cateteres permanentes (esses cateteres

então iriam disseminar os organismos para a corrente sanguínea e agir como uma fonte primária de bacteriemia). Uma via intravascular de colonização explicaria porque as ICRCs estão associadas com CVCs (nos quais um segmento relativamente longo de cateter está na corrente sanguínea), e não com cateteres periféricos.

A prevalência de organismos entéricos (bacilos gram-negativos) em cateteres colonizados sugere que o intestino seja uma fonte importante de micróbios que colonizam os cateteres vasculares (50). O trato GI é o local de habitação de uma enorme população de micróbios, e sabe-se que esses organismos entram na circulação sistêmica por *translocação* por meio da mucosa intestinal. (O papel do intestino como uma fonte oculta de bacteriemia é descrito com mais detalhes no Capítulo 5 e no Capítulo 40.)

Por que isso é tão importante? Porque, se a pele não é o principal local de origem da colonização do cateter, então se gasta muito tempo e dinheiro descontaminando a superfície errada.

REFERÊNCIAS

Diretrizes clínicas

1. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. Clin Infect Dis 2011; 52:e1–e32. (Available at www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf).
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:1–45.
3. Debourdeau P, Chahmi DK, Le Gal G, et al. 2008 guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. Ann Oncol 2009;20:1459–1471.

Cuidados de rotina com os cateteres

4. Hoffman KK, Weber DJ, Samsa GP, et al. Transparent polyurethane film as intravenous catheter dressing. A meta-analysis of infection risks. JAMA 1992; 267:2072–2076.
5. Gillies D, O'Riordan E, Carr D, et al. Central venous catheter dressings: a systematic review. J Adv Nurs 2003; 44:623–632.
6. Maki DG, Stolz SS, Wheeler S, Mermel LA. A prospective, randomized trial of gauze and two polyurethane dressings for site care of pulmonary artery catheters: implications for catheter management. Crit Care Med 1994;22:1729–1737.
7. Lok CE, Stanle KE, Hux JE, et al. Hemodialysis infection prevention with polysporin ointment. J Am Soc Nephrol 2003; 14:169–179.
8. Lai KK. Safety of prolonging peripheral cannula and IV tubing use from 72 hours to 96 hours. Am J Infect Control 1998; 26:66–70.
9. Cook D, Randolph A, Kernerman P, et al. Central venous replacement strategies: a systematic review of the literature. Crit Care Med 1997; 25:1417–1424.
10. Cobb DK, High KP, Sawyer RP, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary artery catheters. N Engl J Med 1992; 327:1062–1068.
11. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. New Engl J Med 2003; 348:1123–1133.
12. Safdar N, Maki D. Inflammation at the insertion site is not predictive of catheter-related bloodstream infection with short-term, noncuffed central venous catheters. Crit Care Med 2002; 30:2632–2635.

13. Walsh DA, Mellor JA. Why flush peripheral intravenous cannulae used for intermittent intravenous injection? *Br J Clin Pract* 1991; 45:31–32.
14. Peterson FY, Kirchhoff KT. Analysis of research about heparinized versus nonheparinized intravascular lines. *Heart Lung* 1991; 20:631–642.
15. American Association of Critical Care Nurses. Evaluation of the effects of heparinized and nonheparinized flush solutions on the patency of arterial pressure monitoring lines: the AACN Thunder Project. *Am J Crit Care* 1993;2:3–15.
16. Branson PK, McCoy RA, Phillips BA, Clifton GD. Efficacy of 1.4% sodium citrate in maintaining arterial catheter patency in patients in a medical ICU. *Chest* 1993; 103:882–885.

Obstruções & perfurações

17. Jacobs BR. Central venous catheter occlusion and thrombosis. *Crit Care Clin* 2003; 19:489–514.
18. Trissel LA. Drug stability and compatibility issues in drug delivery. *Cancer Bull* 1990; 42:393–398.
19. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, et al. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Oncol* 2002;20:317–324.
20. Cathflo Activase (Alteplase) Drug Monograph. San Francisco, CA: Genentech, Inc, 2005.
21. Shulman RJ, Reed T, Pitre D, Laine L. Use of hydrochloric acid to clear obstructed central venous catheters. *J Parent Ent Nutr* 1988; 12:509–510.
22. Timsit J-F, Farkas J-C, Boyer J-M, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients. *Chest* 1998; 114:207–213.
23. Evans RS, Sharp JH, Linford LH, et al. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest* 2010; 138:803–810.
24. Joynet GM, Kew J, Gomersall CD, et al. Deep venous thrombosis caused by femoral venous catheters in critically ill adult patients. *Chest* 2000;117:178–183.
25. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:3665–3675.
26. Kucher N. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364:861–869.
27. Otten TR, Stein PD, Patel KC, et al. Thromboembolic disease involving the superior vena cava and brachiocephalic veins. *Chest* 2003; 123:809–812.
28. Heffner JE. A 49-year-old man with tachypnea and a rapidly enlarging pleural effusion. *J Crit Illness* 1994; 9:101–109.
29. Booth SA, Norton B, Mulvey DA. Central venous catheterization and fatal cardiac tamponade. *Br J Anesth* 2001; 87:298–302.

Infecções relacionadas ao cateter

30. CDC. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002; 51: No. RR-10)
31. Srinivasan A, Wise M, Bell M, et al. Vital signs: central line-associated bloodstream infections—United States, 2001, 2008, and 2009. *MMWR* 2011; 60:243–248.
32. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annual Rev Microbiol* 2000; 54:49–79.
33. Passerini L, Lam K, Costerton JW, King EG. Biofilms on indwelling vascular catheters. *Crit Care Med* 1992; 20:665–673.
34. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:677–685.
35. Gilbert P, Maira-Litran T, McBain AJ, et al. The physiology and collective recalcitrance of microbial biofilm communities. *Adv Microbial Physiol* 2002; 46:203–256.

36. Percival SL, Kite P, Easterwood K, et al. Tetrasodium EDTA as a novel central venous catheter lock solution against biofilm. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:515-519.
37. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2010, device-associated module. *Am J Infect Control* 2011; 39:798-816.
38. Sihler KC, Chenoweth C, Zalewski C, et al. Catheter-related vs catheter-associated blood stream infections in the intensive care unit: incidence, microbiology, and implications. *Surg Infect* 2010; 11:529-534.
39. Bouza E, Alvaredo N, Alcela L, et al. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis* 2007; 44:820-826.
40. Richards M, Edwards J, Culver D, Gaynes R. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. *Crit Care Med* 1999; 27:887-892.
41. Raad I, Davis S, Khan A, et al. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 154:808-816.
42. Martin-Davila P, Fortun J, Navas E, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital. *Chest* 2005; 128:772-779.
43. Gouello JP, Asfar P, Brenet O, et al. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: an analysis of 22 cases. *Crit Care Med* 2000; 28:377-382.
44. Fowler VG, Miro JM, Hoen B, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293:3012-3021.
45. von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 344:11-16.
46. Altemeier WA, Hummel RP, Hill EO. Staphylococcal enterocolitis following antibiotic therapy. *Ann Surg* 1963; 157:847-858.
47. Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure. *Arch Surg* 1988; 123:309-315.
48. Mrozek N, Lautrette A, Aumeran C, et al. Bloodstream infection after positive catheter cultures: what are the risks in the intensive care unit when catheters are routinely cultured on removal. *Crit Care Med* 2011;39:1301-1305.
49. Atela I, Coll P, Rello J, et al. Serial surveillance cultures of skin and catheter hub specimens from critically ill patients with central venous catheters: Molecular epidemiology of infection and implications for clinical management and research. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1784-1790.
50. Sing R, Marino PL. Bacterial translocation: an occult cause of catheter-related sepsis. *Infect Med* 1993; 10:54-57.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

PRÁTICAS PREVENTIVAS NA UTI

A única coisa necessária ao triunfo do mal é que os homens bons nada façam.

Edmund Burke
1770

EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS

O risco de infecções nosocomiais (adquiridas no hospital) não é limitado à população de pacientes; ou seja, os trabalhadores de hospitais também estão em risco de contrair infecções por exposição ocupacional a patógenos transmitidos pelo sangue ou pelo ar. Os patógenos transmitidos pelo sangue incluem o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus da hepatite B e C, e os patógenos transmitidos pelo ar incluem o *Mycobacterium tuberculosis* e os vírus respiratórios (p. ex., o vírus influenza). Este capítulo descreve o modo e os riscos de transmissão da doença e as medidas de proteção recomendada para essas exposições ocupacionais potencialmente nocivas. A maioria das recomendações deste capítulo é de diretrizes clínicas listadas ao final do capítulo (1-5).

PATÓGENOS TRANSMITIDOS PELO SANGUE

A transmissão de infecções pelo sangue a profissionais de saúde ocorre primariamente por lesões perfurantes com agulhas contaminadas e, com menos frequência, por exposição das membranas mucosas e pele não intacta a respingos de sangue infectado. O risco de transmissão para cada um dos patógenos transmitidos pelo sangue é apresentado na Tabela 4.1.

Risco médio de transmissão de patógenos transmitidos pelo sangue			
Tipo de exposição	Fonte	Risco por exposição	Exposições por Infecção
Lesão por agulha	Sangue (+) HBV	22-31%	3-4,5
Lesão por agulha	Sangue (+) HCV	1,8%	56
Lesão por agulha	Sangue (+) HIV	0,3%	333
Membrana mucosa	Sangue (+) HIV	0,09%	1.111

HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HIV, vírus da imunodeficiência humana. Das diretrizes clínicas das Referências 2 e 3.

Lesões por agulha

A cada ano, cerca de 10% dos trabalhadores de hospitais apresentam um ferimento acidental por punção com agulha oca ou agulha de sutura; ou seja, uma *lesão por perfuração com agulha* (5, 6). As atividades de alto risco incluem a manipulação de agulhas de sutura e o reencapamento e descarte de agulhas ocas. A incidência de lesão por perfuração com agulhas é maior entre cirurgiões e estagiários de cirurgia. Por exemplo, em uma pesquisa com 17 programas de treinamento cirúrgico, 99% dos residentes alegaram pelo menos uma lesão com agulha no último ano de treinamento, e 53% das lesões envolvia pacientes de alto risco (7). Mais da metade das lesões com agulha nessa pesquisa não foi notificada, o que é consistente com outros estudos que mostram que as lesões com agulha frequentemente são consideradas eventos insignificantes (8).

Equipamentos de segurança

O surgimento do HIV nos anos 1980 gerou uma preocupação com as lesões perfurante com agulhas; no ano 2000, o Congresso dos Estados Unidos aprovou uma Lei de Prevenção e Segurança contra perfuração por agulha que obriga o uso de agulhas “com dispositivo de segurança” em todos os ambientes de saúde dos Estados Unidos. A ilustração na Figura 4.1 mostra um simples equipamento de segurança projetado para eliminar o risco de lesões perfurantes por agulha. A agulha é equipada com uma capa plástica, rígida, que é conectada por uma dobradiça à base da agulha. A capa protetora normalmente é posicionada longe da agulha, de modo que não interfira com o seu uso. Após o uso da agulha, fecha-se a capa de proteção como mostrado na ilustração. A agulha protegida e a seringa são, então, colocadas em um vasilhame à prova de punção para eventualmente serem descartadas. (Esse tipo de vasilhame é encontrado em cada ambiente da UTI.) Esse procedimento impede qualquer contato entre as mãos e a agulha, eliminando, assim, o risco de lesão por perfuração com agulha.

Técnica de reencapamento com uma mão

Quando a agulha está fechada na sua capa de proteção, não é possível removê-la para novo uso. Em situações em que uma agulha tem múltiplos usos (p. ex., injeções repetidas de lidocaína durante um procedimento prolongado), ela pode ser mantida inócua entre usos fazendo o reencapamento com a “técnica de escavação” com uma mão, como mostrado na Figura 4.2. Com a seringa ainda conectada, a agulha é introduzida na capa e depois girada verticalmente até que esteja perpendicular à superfície horizontal. A agulha então é empurrada para dentro da tampa até que ela trave. As mãos nunca tocam a agulha enquanto ela está sendo reencapada, eliminando, assim, o risco de perfuração acidental com a agulha.

Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

A transmissão ocupacional do HIV é uma ocorrência temida universalmente, porém rara. Desde 1981 até dezembro de 2002, houve 57 casos documen-

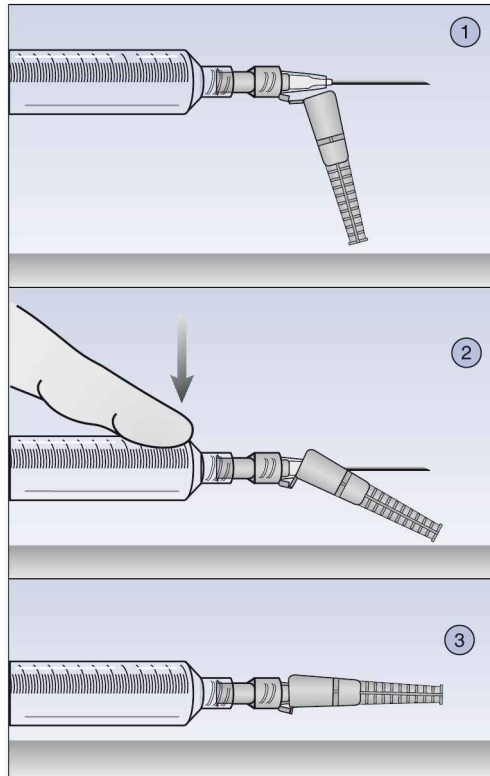


FIGURA 4.1 Uma agulha com dispositivo de segurança que permite que a agulha seja travada em uma capa de plástico rígido após ser usada. As mãos nunca tocam a agulha, eliminando, assim, o risco de uma lesão por agulha.

tados de transmissão de HIV a trabalhadores na área da saúde (9). Desses 57 casos, 19 (33%) envolveram pessoal de laboratório e dois (3,5%) envolveram pessoal de hotelaria e funcionários de manutenção, deixando apenas 36 casos envolvendo pessoal de hospital que trabalha à beira do leito. Esses 36 casos representam uma média de apenas 1,6 casos anualmente no período de 22 anos da pesquisa. Se todos esses casos ocorreram nas 6.000 UTIs dos Estados Unidos, a média de risco anual de transmissão de HIV no ambiente de UTI seria de cerca de um caso por 3.750 UTIs, o que não seria um risco importante.

Exposições percutâneas

Uma perfuração com agulha oca irá transferir uma média de um microlitro (10^{-6} L) de sangue (10). Durante os estágios virêmicos da infecção por HIV, há até cinco partículas infecciosas por microlitro de sangue (11). Portanto, a perfuração da pele com uma agulha oca que contenha sangue de um paciente com infecção ativa por HIV deve transferir pelo menos algumas partículas infecciosas. Como mostrado na Tabela 4.1, o risco médio de transmissão de HIV de uma única lesão por perfuração com agulha contendo sangue infec-

tado por HIV é de 0,3% (2, 3), o que se traduz em uma infecção para cada 333 lesões envolvendo sangue contaminado com HIV. A probabilidade de transmissão do HIV é maior nas seguintes circunstâncias: quando o paciente-fonte da contaminação tem doença HIV avançada, quando a perfuração cutânea é profunda, quando há sangue visível na agulha e nos casos em que a agulha que causou a lesão foi colocada na artéria ou veia do paciente-fonte (12).

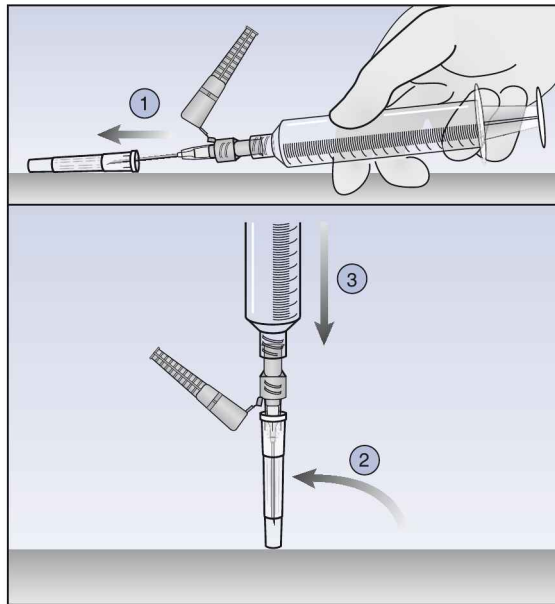


FIGURA 4.2 A “técnica de escavação” com uma mão para reencapar com segurança agulhas que precisam ser reutilizadas.

Exposições das membranas mucosas

A exposição das membranas mucosas a sangue infectado por HIV (p. ex, respingos de sangue no rosto) tem risco muito menor de transmissão do HIV do que a lesão por agulha. Como mostrado na Tabela 4.1, o risco médio de transmissão de HIV por uma única exposição da membrana mucosa a sangue infectado por HIV é de 0,09% (2, 3), que se traduz em uma infecção para cada 1.111 exposições das membranas mucosas a sangue infectado por HIV (i.e., uma chance de 1 em 1.000 de transmissão da doença).

Manejo pós-exposição

O manejo pós-exposição das lesões por perfuração com agulha ou exposição das membranas mucosas é determinado pelo *status* HIV do paciente-fonte. Se o estado de anticorpos anti-HIV na fonte for desconhecido, é preciso (com permissão) realizar um teste rápido de anticorpos anti-HIV em uma amostra de sangue do paciente-fonte. Esse é um teste imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA, do inglês *enzyme-linked immunoabsorbent assay*) e os resultados estão disponíveis em 10 a 15 minutos. Um teste negativo não elimina a possi-

bilidade de infecção por HIV (porque são necessárias quatro a seis semanas para que os anticorpos apareçam no plasma após o início da infecção), mas descarta a necessidade de profilaxia medicamentosa pós-exposição. Um teste ELISA positivo no paciente-fonte é uma indicação para iniciar a profilaxia medicamentosa pós-exposição, mas o resultado deve ser confirmado por outro teste; isto é, um *Western blot* ou um teste de anticorpo imunofluorescente. As recomendações para profilaxia pós-exposição são apresentadas na Tabela 4.2 (3). Quando indicada, a farmacoterapia profilática deve ser iniciada dentro de 36 horas da exposição (12).

Profilaxia da infecção por HIV pós-exposição			
Tipo da exposição	Status HIV do paciente-fonte		
	HIV(+): Classe 1 [†]	HIV(+): Classe 2 [†]	HIV (-)
Lesões perfurantes por agulha			
Menos grave ¹	2 medicamentos	≥ 3 medicamentos	Sem tratamento
Mais grave ¹	3 medicamentos	≥ 3 medicamentos	Sem tratamento
Exposição das membranas mucosas			
Pequeno volume ²	2 medicamentos [‡]	2 medicamentos	Sem tratamento
Grande volume ²	2 medicamentos	≥ 3 medicamentos	Sem tratamento

Ver texto para as combinações de medicamentos recomendadas. [†]HIV(+): Classe 1 – Infecção HIV assintomática ou carga viral < 1.500 cópias/mL. [†]HIV(+): Classe 2 – Infecção HIV sintomática ou carga viral > 1.500 cópias/mL, ou soroconversão aguda. [‡]Medicamentos são opcionais. ¹Menos grave: agulha sólida ou lesão superficial. Mais grave: punção profunda, sangue visível na agulha ou uma agulha que penetrou na artéria ou veia do paciente-fonte. ²Pequeno volume: algumas gotas. Grande volume: um respingo maior de sangue. Das diretrizes clínicas na Referência 3.

Regime medicamentoso pós-exposição

Um regime popular com duas medicações é a combinação de dois inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa: zidovudina (300 mg 2x/dia) e lamivudina (150 mg 2x/dia). Essas duas medicações estão disponíveis em um comprimido combinado, contendo 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina, que é tomado duas vezes ao dia. Se houver indicação de medicações adicionais, o regime ideal é uma combinação de dois inibidores da protease: lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg), disponível como um único comprimido tomado três vezes ao dia (3). Nas exposições de alto risco, são recomendados 28 dias de tratamento. Contudo, cerca de 50% dos trabalhadores de hospitais que recebem tratamento com antirretrovirais após exposição a HIV são incapazes de completar o período de tratamento de quatro semanas devido a efeitos adversos dos medicamentos (3).

EFEITOS ADVERSOS DOS MEDICAMENTOS: efeitos colaterais são comuns com a terapia antirretroviral e a frequência de efeitos adversos é maior quando os medicamentos são usados para profilaxia pós-exposição. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem náusea, mal-estar, fadiga e diarreia

(3). A toxicidade mais grave pelos medicamentos inclui pancreatite e acidose láctica, pelos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, e hipertrigliceridemia grave, por inibidores da protease (3).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: os inibidores da protease têm inúmeras interações medicamentosas graves. Os medicamentos que são contraindicados durante a terapia com inibidores da protease incluem midazolam e triazolam (aumento da sedação), cisaprida (risco de arritmias cardíacas), estatinas (potencial para miopatias graves e rabdomiólise) e rifampicina (pode reduzir os níveis plasmáticos dos inibidores da protease em até 90%) (3).

(Para mais informações sobre o uso dos antirretrovirais para profilaxia pós-exposição, ver Referências 3 e 12.)

ADVERTÊNCIA: embora a profilaxia medicamentosa tenha se tornado o padrão de cuidados para a exposição ocupacional ao HIV, é importante enfatizar que mais de 99% dos trabalhadores de saúde que são expostos a sangue infectado por HIV não desenvolvem infecção por HIV, mesmo na ausência de profilaxia pós-exposição (12). Essa é uma consideração importante diante das reações adversas associadas com os medicamentos antirretrovirais.

Vigilância pós-exposição

As respostas dos anticorpos à infecção por HIV podem levar de quatro a seis semanas para se tornarem evidentes. Portanto, qualquer indivíduo com exposição documentada ao HIV deve realizar testes seriados para anticorpos anti-HIV após seis semanas, três e seis meses da exposição (3). A realização de testes por mais tempo não está indicada, a não ser que o indivíduo exposto desenvolva sinais compatíveis com infecção por HIV.

Atendimento pós-exposição

Nos EUA, o atendimento do National Clinician's Postexposure Prophylaxis Hotline (linha PEP) é um recurso valioso para todo indivíduo com dúvidas relativas à profilaxia pós-exposição na infecção por HIV. O número para ligações gratuitas é 888-448-4911.

Vírus da hepatite B

O HBV é o mais transmissível entre os patógenos de transmissão sanguínea. Um microlitro de sangue de um paciente com hepatite aguda por HBV pode ter até um milhão de partículas infecciosas, ao passo que o mesmo volume sanguíneo de um paciente com infecção ativa por HIV terá apenas cinco ou menos partículas infecciosas. Como mostrado na Tabela 4.1, o risco médio para transmissão da doença por uma única exposição à perfuração por agulha a sangue infectado com HBV é de 22 a 31% (2), que se traduz em uma infecção para cada três a cinco exposições a sangue infectado com HBV. (Essa taxa de transmissão é para sangue que contenha o antígeno de superfície para hepatite B e o antígeno da hepatite B; a presença de ambos os antígenos no sangue indica uma infecção altamente contagiosa.)

Outra característica do HBV que favorece a transmissão é a capacidade do vírus de permanecer viável em sangue ressecado em temperatura ambiente por até uma semana (13). Isso aumenta o risco de transmissão viral a partir de cortes ou hematomas (i.e., pele não intacta) que tiver contato com sangue ressecado em superfícies ambientais.

Vacinação contra hepatite B

Há uma vacina eficaz contra hepatite B, sendo que a imunização é recomendada para todos os trabalhadores hospitalares que tenham contato com sangue, fluidos corporais e instrumentos cortantes, o que representa quase todos que trabalham em uma UTI. A maioria dos hospitais fornece a vacina gratuitamente aos funcionários de alto risco. A única contraindicação à vacina é uma história prévia de anafilaxia por leveduras (2). A vacina é uma forma recombinante de antígeno de superfície para hepatite B (HBsAg) que é administrada em três doses e deve ser feita da seguinte maneira (2, 14):

1. As duas primeiras doses são dadas a cada quatro semanas, e a terceira dose é dada cinco meses após a segunda dose. Todas são administradas por injeção IM profunda.
2. Se a série de vacinação for interrompida (o que é comum devido ao longo intervalo entre as doses), não é necessário repetir toda a sequência. Se não foi dada a segunda dose, ela é administrada logo que possível, e a terceira dose, pelo menos dois meses depois. Se não foi dada a terceira dose, ela deve ser administrada logo que possível e a série é considerada completa.

A finalização do esquema de vacinação de três doses produz imunidade por toda a vida contra infecção por HBV em mais de 90% dos adultos saudáveis com idade ≤ 40 anos (14). A eficácia declina com a idade, atingindo 75% aos 60 anos (14). A vacinação também é menos eficaz em pacientes imunocomprometidos, particularmente aqueles com infecção por HIV. A imunidade resulta da produção de um anticorpo contra um antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs). A imunidade é indicada por um nível de anti-HBs que seja ≥ 10 mUI/mL, e isso geralmente requer um período de quatro a seis semanas após o término da vacinação. Quando a série primária da vacinação não é bem-sucedida na promoção de imunidade, uma segunda série é eficaz em 30 a 50% dos casos (2). Se não houver resposta após a segunda série de vacinas, o indivíduo é classificado como não responsivo e não recebe outra tentativa de vacinação. Os responsivos não necessitam de dose de reforço da vacina, embora os níveis de anticorpo diminuam com o tempo (2).

Como a maioria dos adultos saudáveis atinge imunidade após o término da primeira série de vacinação, os níveis de anti-HBs pós-vacinação não são medidos rotineiramente. As principais indicações para dosagens dos níveis de anti-HBs pós-vacinação são exposição ocupacional a sangue infectado por HBV e ocupações de alto risco (p. ex., técnicos de hemodiálise).

Manejo pós-exposição

As estratégias de manejo após uma possível exposição ao HBV são delineadas na Tabela 4.3. Essas estratégias são orientadas pelo estado de vacinação dos indivíduos expostos e pela presença ou ausência do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) no sangue do paciente-fonte.

Após a exposição a sangue infectado por HBV (i.e., o sangue do paciente-fonte é positivo para antígeno de superfície de hepatite B), os indivíduos expostos que não atingiram imunidade para HBV (ou porque não receberam a série de vacinação ou porque os níveis de anti-HBs pós-vacinação estão < 10 mUI/mL) devem receber imunoglobulina para hepatite B (HBIG) por injeção intramuscular profunda em uma dose de 0,06 mL/kg, juntamente com a primeira dose de vacina HBV. A série de vacinação HBV é recomendada para todos os indivíduos não imunes que são expostos a sangue positivo para HBV, exceto para indivíduos que não são responsivos após duas imunizações completas. Esse último grupo de indivíduos (i.e., não responsivos) deve receber duas injeções de HBIG (0,06 mL/kg para cada injeção).

Profilaxia da infecção por HIV pós-exposição		
Estado de vacinação	Status HBV do paciente-fonte	
Tipo de exposição	HBsAG(+)	HBsAg(-)
Não vacinado	HBIG (0,06 mL/kg IM) e iniciar a vacinação HBV	Iniciar a vacinação HBV
Vacinado e imune [†]	Sem tratamento	Sem tratamento
Vacinado e não imune [†]	HBIG (0,06 mL/kg IM) e repetir a vacinação HBV* ou HBIG x 2 [‡]	Repetir a vacinação HBV*

† A imunidade requer a presença de sangue do anticorpo para antígeno de superfície para hepatite B (anti-HBs) em uma concentração ≥ 10 mUI/mL. * Se a imunidade não for atingida após dois cursos de vacinação HBV, não é indicada outra imunização. ‡ HBIG x 2 = imunoglobulina para hepatite B em duas doses intramusculares de 0,06 mUI/mL cada. Esse regime é reservado para indivíduos que não atingem a imunidade após dois cursos de vacinação HBV. HBsAg, antígeno de superfície para hepatite B; HBIG, imunoglobulina para hepatite B; HBV, vírus da hepatite B. Das diretrizes clínicas na Referência 2.

Vírus da hepatite C

A transmissão do HCV em ambiente hospitalar é considerada um evento incomum, com uma possível exceção da unidade de hemodiálise. Como apresentado na Tabela 4.1, o risco médio de transmissão da doença por uma única exposição à perfuração por agulha com sangue contaminado por HCV é de 1,8% (2), que se traduz em uma infecção para cada 56 exposições. A transmissão a partir da exposição de membranas mucosas é rara, e não há casos documentados de transmissão de HCV por meio da pele não intacta.

O anticorpo produzido em resposta à infecção por HCV (anti-HCV) não é protetor (2), uma vez que não existe vacina para HCV e não há profilaxia

eficaz para o HCV após a exposição ao sangue infectado. Quando os funcionários de um hospital sofrem uma lesão perfurante por agulha, o *status* HCV do paciente-fonte pode ser determinado pela presença ou ausência de anti-HCV no sangue. Se o paciente tem evidência de infecção HCV (i.e., tem um teste positivo para anti-HCV), é recomendada a determinação seriada de anticorpos anti-HCV no indivíduo exposto por seis meses após a exposição (2). Um teste positivo para anti-HCV no indivíduo exposto é evidência de transmissão do HCV.

PATÓGENOS TRANSMITIDOS PELO AR

Patógenos que são transmitidos pelo ar são gerados por tosse ou espirros (uma tosse ou espirro pode produzir 3.000 partículas aerotransportadas) e por procedimentos como aspiração de vias aéreas, intubação endotraqueal e ressuscitação cardiopulmonar. A transmissão desses patógenos é classificada de acordo com o tamanho das partículas dispersas e o modo de transmissão. A Figura 4.3 mostra um resumo dos tipos de transmissão, os patógenos envolvidos e as medidas de controle de infecção recomendadas para prevenir a transmissão.

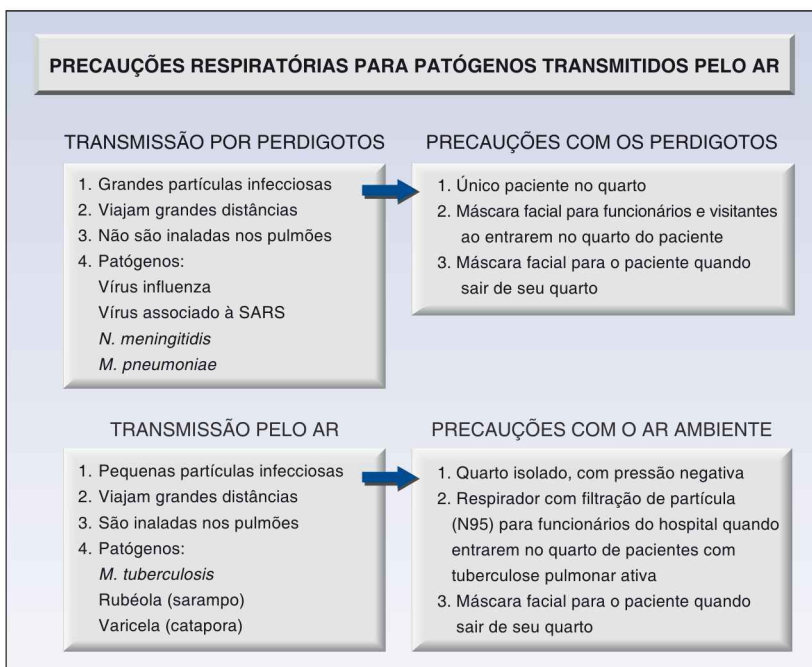


FIGURA 4.3 Precauções respiratórias para patógenos que são dispersos pelo ar. SARS, síndrome respiratória aguda grave (do inglês, *severe acute respiratory syndrome*).

Transmissão de perdigotos

Os perdigotos são partículas relativamente grandes (> 5 micra de diâmetro) que não viajam para longe da fonte (geralmente menos de um metro). Essas partículas são transmitidas por impacto sobre a mucosa nasal e oral e não são inaladas para dentro do pulmão. Os principais patógenos transmitidos por essa via são os vírus respiratórios, incluindo o vírus influenza e o vírus corona responsável pela SARS junto com *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Bordatella pertussis* (o agente causal da difteria).

Precauções com os perdigotos

As recomendações para prevenir a transmissão por perdigotos incluem: um quarto privado para o paciente quando possível, máscara para os funcionários do hospital e visitantes quando estiverem no quarto do paciente e uma máscara para o paciente quando sair do quarto (1). Máscaras cirúrgicas ou de procedimentos (i.e., aquelas com alças elásticas para prender nas orelhas) são suficientes para esse objetivo. Se não houver um quarto privado, a cama do paciente deve ser separada dos outros leitos por uma cortina e uma distância de pelo menos um metro (1).

Transmissão por via aérea

A transmissão por via aérea é o termo usado para descrever a transmissão de pequenas partículas infecciosas (< 5 micra de diâmetro) que estão suspensas no ar e podem se estender muito além do quarto do paciente. Essas partículas também são pequenas o suficientes para serem inaladas pelos pulmões. O principal patógeno transmitido por essa via em adultos é o *Mycobacterium tuberculosis*.

Precauções com a transmissão por via aérea

As características que distinguem as precauções da transmissão por via aérea da transmissão por perdigotos incluem o uso de quartos de isolamento com pressão negativa para impedir o movimento dos patógenos suspensos no ar para fora do quarto e o uso de *respiradores com filtração de partículas* para impedir a inalação de patógenos transportados pelo ar (1). Para casos de tuberculose pulmonar ativa, essas precauções são continuadas até que hajam três amostras de escarro consecutivas livres de bacilos álcool-ácido-resistentes (BAAR) ao exame microscópico (1).

Máscaras vs. respiradores

As máscaras faciais de proteção (máscaras cirúrgicas e máscaras de procedimento) são projetadas para impedir que grandes perdigotos infecciosos entrem em contato com a mucosa nasal e oral e não bloqueiam a inalação de pequenas partículas suspensas no ar para dentro dos pulmões. Os respiradores, por outro lado, são projetados para bloquear a inalação de material patogênico para os pulmões; os respiradores com filtros de partículas bloqueiam a inalação de pequenas partículas infecciosas (< 5 micra de diâmetro), e os respiradores com máscaras de gás bloqueiam a inalação de gases

tóxicos. Em ambiente hospitalar, os respiradores com filtros para partículas são recomendados primariamente para proteção contra *Mycobacterium tuberculosis* (1). Os Centros para Controle de Doenças (CDC) recomendam atualmente o respirador "N95" para essa finalidade (15); o "N" indica que a máscara irá bloquear aerossóis de base não oleosa ou aquosa (o tipo que transmite o bacilo da tuberculose) e o "95" indica que a máscara irá bloquear 95% das partículas infecciosas suspensas no ar. Os respiradores precisam se ajustar em torno do nariz e da boca para serem eficazes e geralmente são testados para o ajuste antes do seu uso.

Tuberculose pulmonar atípica

É importante distinguir infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis* daquelas causadas por micobactérias atípicas (p. ex., complexo do *Mycobacterium avium*), porque não há evidência de transmissão pessoa-a-pessoa de micobactérias atípicas. Isso torna desnecessário o uso de precauções respiratórias (para perdigotos e transmissão aérea) ao cuidar de pacientes com tuberculose pulmonar atípica (1).

PALAVRA FINAL

Há duas mensagens para guardar a partir deste capítulo.

1. A vacinação contra o HBV elimina o risco de transmissão desse vírus no trabalhador hospitalar típico (i.e., não idoso e não imunocomprometido), de modo que evitar a imunização para HBV é imprudente e perigoso.
2. O HIV raramente é transmitido em ambiente hospitalar, e mais de 99% dos trabalhadores da saúde que são expostos a sangue infectado por HIV não devem contrair a doença, mesmo na ausência de profilaxia pós-exposição com medicamentos antirretrovirais (12). Isso deve ajudar a aliviar o temor que frequentemente acompanha os acidentes perfurantes com agulhas contaminadas a partir de um paciente infectado por HIV.

REFERÊNCIAS

Diretrizes clínicas

1. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>. Accessed 1/31/12.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2001; 50 (No. RR-11):1–52.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 2005; 54 (No. RR-9):1–17.

4. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization of health-care workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1997; 46(RR-18): 1–42.
5. National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing needlestick injuries in health care settings. DHHS (NIOSH) Publication Number 2000-108; November, 1999. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2000-108.pdf>. Accessed 1/31/12.

Patógenos transmitidos pelo sangue

6. Panlilo AL, Orelie JG, Srivastava PU, et al.; NaSH Surveillance Group; EPINet Data Sharing Network. Estimate of the annual number of percutaneous injuries among hospital-based healthcare workers in the United States, 1997-1998. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:556–562.
7. Makary MA, Al-Attar A, Holzmueller CG, et al. Needlestick injuries among surgeons in training. *N Engl J Med* 2007; 356:2693–2699.
8. Henderson DK. Management of needlestick injuries. A house officer who has a needlestick. *JAMA* 2012; 307:75–84.
9. National Institutes for Occupational Safety and Health. Worker Health Chartbook, 2004. NIOSH Publication No. 2004-146. Accessed from the CDC website on 2/2/12.
10. Berry AJ, Greene ES. The risk of needlestick injuries and needlestick-transmitted diseases in the practice of anesthesiology. *Anesthesiology* 1992; 77:1007–10021.
11. Moran GJ. Emergency department management of blood and body fluid exposures. *Ann Emerg Med* 2000; 35:47–62.
12. Landovitz RJ, Currier JS. Postexposure prophylaxis for HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361:1768–1775.
13. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981; 1:550–551.
14. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al., for the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of Hepatitis B infection in the United States. *MMWR* 2006; 55(RR16):1–25.
15. Fennelly KP. Personal respiratory protection against mycobacterium tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:1–17.

PROFILAXIA ALIMENTAR

São contadas as mais fantásticas lendas biológicas. Por exemplo, que é perigoso ter ácido no estômago.

J. B. S. Haldane (1939)

As práticas padronizadas de controle de infecções são idealizadas para prevenir a invasão microbiana a partir da pele, mas (como citado ao final do Capítulo 3) a pele não é a única superfície corporal que pode ser violada por micróbios. O trato alimentar, que se estende da boca ao reto, está fora do corpo (como o orifício de uma donut¹), e a mucosa que reveste o canal alimentar é a maior área de superfície do corpo em contato com o mundo exterior (em torno de 300 m², ou cerca do tamanho de uma quadra de tênis). Essa mucosa serve de barreira à invasão microbiana, assim como a pele. Contudo, ao contrário da pele, que tem várias camadas e é coberta com uma superfície queratinizada, a mucosa do trato alimentar tem uma camada única de epitélio colunar de apenas 0,1 mm de espessura. Considerando a fina mucosa e as hordas de micróbios no trato alimentar (i.e., até um trilhão de micróbios em cada grama de fezes), parece que o perigo real de invasão microbiana se origina no trato alimentar, e não na pele.

Este capítulo fará uma introdução sobre a importância do trato alimentar como fonte de infecção em pacientes críticos e o que pode ser feito para se reduzir o risco de infecção a partir da boca até o reto. Há uma seção sobre lesão à mucosa gástrica induzida por estresse (úlcera de estresse) e as medidas preventivas que limitam a hemorragia a partir dessas lesões.

INVASÃO MICROBIANA A PARTIR DO INTESTINO

Os organismos microbianos são criaturas aquáticas que requerem um ambiente úmido para se desenvolver, e o ambiente rico em umidade no tra-

¹Donut ou doughnut, sem tradução no Brasil, é um tipo de rosquinha doce.

to gastrointestinal (TGI) é ideal para a proliferação microbiana. Há 400 a 500 espécies diferentes de bactérias e fungos no trato alimentar do adulto (1, 2) com uma massa estimada de cerca de 2 kg (3). A distribuição dessa massa de micróbios não é uniforme, como mostrado na Figura 5.1 (1). O reto é a região mais populosa do trato alimentar (com até um *trilhão* de micróbios por grama de fezes), e o estômago é o menos povoado (com menos de 1.000 organismos por mL de conteúdo gástrico). O motivo para essa distribuição irregular será explicado em breve.

Mecanismos protetores

Existem três níveis de proteção contra a invasão microbiana no trato alimentar.

1. O primeiro nível de proteção ocorre no estômago, onde as ações antimicrobianas do ácido gástrico erradicam os micro-organismos que são deglutidos com os alimentos e a saliva e mantém um ambiente relativamente estéril no TGI superior.
2. O segundo nível de proteção ocorre na parede intestinal, na qual o revestimento mucoso do TGI age como barreira física que bloqueia o movimento de patógenos entéricos e substâncias pró-inflamatórias (endotoxinas) para dentro da circulação sistêmica.
3. O terceiro nível de proteção ocorre na porção extraluminal da parede intestinal, região em que o sistema reticuloendotelial captura e destrói micróbios que rompem a barreira mucosa. Cerca de dois terços do sistema reticuloendotelial no organismo estão localizados no abdome (4),

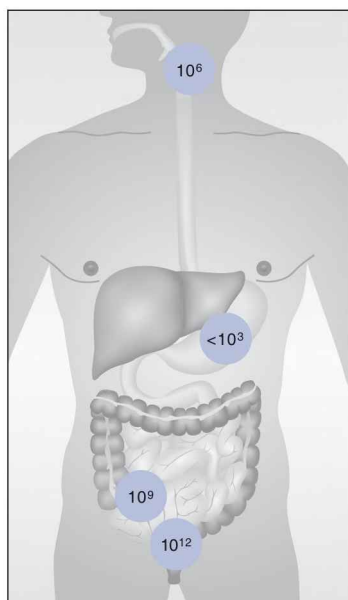


FIGURA 5.1 A densidade populacional de micro-organismos em diferentes regiões do trato alimentar. Os números indicam unidades formadoras de colônias por grama ou mL de conteúdo luminal. Da Referência 1.

o que sugere que a invasão microbiana através da parede intestinal pode ser uma ocorrência frequente.

A falha de qualquer um desses mecanismos protetores pode levar à disseminação sistêmica de patógenos entéricos, como mostrado na Figura 5.2. O movimento de micróbios entéricos através da parede intestinal é conhecido como *translocação* (5) e tem um papel importante na patogênese das infecções da corrente sanguínea adquiridas na UTI (descritas adiante) e na falência progressiva de múltiplos órgãos (descrita a seguir).

Falência múltipla de órgãos

A falência múltipla de órgãos é uma condição com risco à vida (e frequentemente letal), caracterizada por inflamação sistêmica persistente e disfunção progressiva em dois ou mais órgãos importantes (6). Bacteriemia pode ou não estar presente. A inflamação sistêmica que não cede nessa condição é a fonte de lesão multiorgânica. Essa inflamação é impulsionada pela translocação de patógenos entéricos e substâncias pró-inflamatórias (p. ex., endotoxinas) através da barreira mucosa lesada no TGI (6.7).

O TGI COMO LOCAL DE ORIGEM: de acordo com a “hipótese intestinal” da falência múltipla de órgãos, o problema começa com um período de hipoperfusão esplâncnica (p. ex., por hipovolemia ou hipotensão), que leva à lesão isquêmica da mucosa GI. A mucosa lesada permite, então, que patógenos entéricos e/ou gatilhos pró-inflamatórios ganhem acesso à circulação sistêmica. Isso inicia uma resposta inflamatória sistêmica (p. ex., febre, leucocitose), que é acompanhada por alteração hemodinâmica (ou seja, ativação

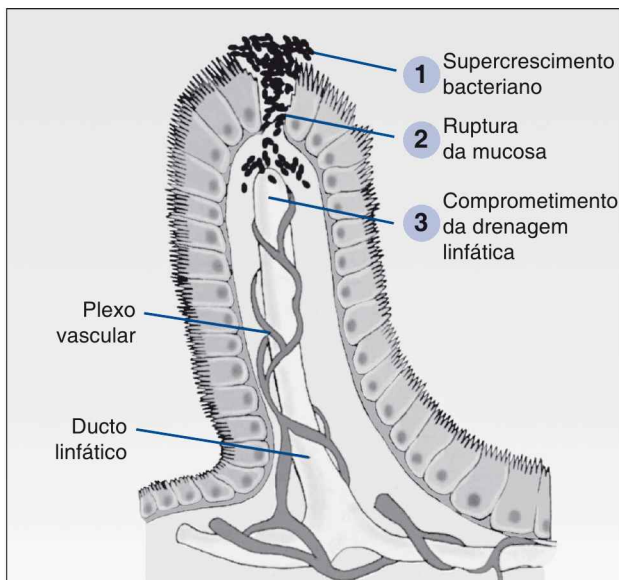


FIGURA 5.2 Ilustração de uma vilosidade intestinal mostrando três condições que promovem a disseminação sistêmica de patógenos entéricos.

do sistema nervoso simpático com vasoconstrição esplâncnica) que promove maior hipoperfusão esplâncnica e lesão da mucosa. O resultado é um processo autossustentado que impulsiona a inflamação sistêmica, ao ponto de ocorrer uma lesão inflamatória disseminada e falência progressiva de múltiplos órgãos. De acordo com esse cenário (e usando uma frase popular), o TGI é o “motor” da falência múltipla de órgãos (7).

Ácido gástrico

O ácido gástrico frequentemente é considerado, erroneamente, um auxílio à digestão. Um ambiente ácido no estômago facilita a absorção de ferro e cálcio e desencadeia a produção de pepsina. Contudo, pacientes com acloridria (incapacidade de acidificar as secreções gástricas) não são perturbados por má absorção (8). A principal função do ácido gástrico não é facilitar a digestão, mas servir de mecanismo de defesa antimicrobiano, como descrito a seguir.

Considerações históricas

Os benefícios da antissepsia foram reconhecidos pela primeira vez na metade do século XIX por um cirurgião inglês chamado Joseph Lister, que tratou ferimentos penetrantes com um agente químico que era usado para tratar esgotos, observando um acentuado declínio na infecção supurativa de ferimentos. As observações de Lister foram publicadas em 1867 em um trabalho intitulado *On the Antiseptic Principle in the Practice of Surgery* (9). No fragmento seguinte retirado do trabalho, Lister descreve o agente químico que ele usou:

O material que usei é o ácido carbólico, um composto volátil que parece exercer uma influência destrutiva peculiar sobre formas inferiores de vida e, por conseguinte, é o antisséptico mais potente que conhecemos no momento.

Como indicado, o primeiro agente antisséptico usado na clínica médica foi um ácido. Dessa forma, Joseph Lister não apenas descobriu os benefícios da antissepsia na prevenção de infecções, mas também os benefícios dos ácidos na erradicação de micróbios infecciosos. (Em reconhecimento às descobertas de Lister, seu nome foi imortalizado em um colutório, o Listerine®.)

Ações antissépticas do ácido gástrico

A influência do pH gástrico sobre o crescimento de um organismo patogênico é mostrada na Figura 5.3 (10). O patógeno nesse caso é a *Salmonella typhimurium*, uma causa comum de enterite infecciosa em humanos. O gráfico na Figura 5.3 mostra a sobrevivência da *S. typhimurium* no suco gástrico em três níveis diferentes de pH. O organismo se desenvolve em um pH de 4. Contudo, a sobrevivência começa a declinar em um pH de 3, e o organismo é quase completamente erradicado em um pH de 2. Essas curvas de sobrevivência indicam que as secreções gástricas são bactericidas quando o pH cai abaixo de 4. O pH normal das secreções gástricas está bem dentro dessa faixa.

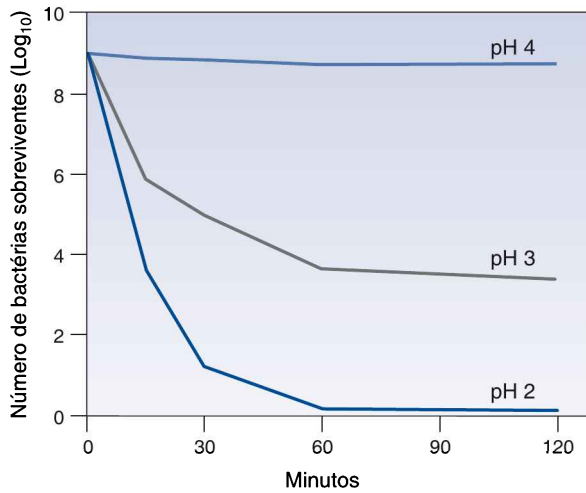


FIGURA 5.3 A influência do pH gástrico na sobrevivência da *Salmonella typhimurium*, uma causa comum de enterite infecciosa. Da Referência 10.

Diante da atividade antimicrobiana da acidez gástrica, é provável que o ácido gástrico sirva como um guardião antimicrobiano que protege o TGI de patógenos indesejados. Os benefícios do ácido gástrico no controle de infecção são resumidos a seguir.

1. O ácido gástrico erradica micróbios que são ingeridos em alimentos contaminados. Isso é demonstrado em estudos que mostram que a redução da acidez gástrica está associada a um aumento da incidência de gastroenterite infecciosa por *Salmonella* e espécies de *Campylobacter* (8, 10-13). As técnicas de processamento de alimentos nem sempre removem organismos infecciosos, e o ácido gástrico, então, serviria como o método intrínseco de desinfecção dos alimentos ingeridos.
2. O ácido gástrico pode bloquear a transmissão de doenças pela via fecal-oral. Isso é demonstrado pela associação de medicamentos supressores de ácido gástrico com enterocolite por *Clostridium difficile* (14). Isso é uma complicação importante e frequentemente negligenciada de medicamentos que suprimem a acidez gástrica, sendo descrita em mais detalhes mais adiante neste capítulo.
3. O ácido gástrico erradica micro-organismos que são deglutidos na saliva, o que explica a acentuada queda na densidade microbiana entre a boca e o estômago na Figura 5.1. A perda da acidez gástrica leva à colonização do estômago com micróbios que são deglutidos na saliva. Isso pode ter pouca consequência em indivíduos saudáveis, que têm saprófitos inócuos na sua saliva. Contudo, pacientes críticos com frequência têm bacilos gram-negativos patogênicos em sua saliva (descritos mais adiante), e a colonização do estômago com esses patógenos pode promover bac-

teriemia por gram-negativos (por translocação através da mucosa gástrica) (15), bem como infecções pulmonares (por aspiração de secreções gástricas infectadas para dentro das vias aéreas) (16).

Os benefícios antissépticos do ácido gástrico voltarão à tona na próxima seção.

LESÃO DA MUCOSA RELACIONADA AO ESTRESSE

A lesão da mucosa relacionada ao estresse é um termo usado para descrever erosões na mucosa gástrica que ocorrem em quase todos os pacientes com doenças agudas com risco de morte (18, 19). Essas erosões podem ser superficiais e confinadas à mucosa, ou podem perfurar profundamente e se estender para dentro da submucosa. As lesões mais profundas são chamadas de *úlceras de estresse* e são mais propensas a causar hemorragia preocupante. No restante deste capítulo, o termo “*úlceras de estresse*” indicará ambos os tipos de erosão gástrica.

Patogênese

A mucosa gástrica precisa se proteger contra a lesão causada pelo ambiente ácido no estômago. O fluxo sanguíneo da mucosa gástrica tem um papel importante nessa proteção (pelo suprimento de nutrientes para manter a integridade funcional da mucosa). A importância do fluxo sanguíneo da mucosa é demonstrada pelo fato de 70 a 90% do suprimento sanguíneo para o estômago serem fornecidos para a mucosa gástrica (20). A vasoconstrição esplâncnica e a hipoperfusão são comuns em pacientes críticos, e a diminuição resultante no fluxo sanguíneo da mucosa gástrica é considerada a principal causa de erosões gástricas (18-20). Quando a mucosa gástrica se rompe, a acidez no lúmen gástrico pode agravar as lesões da superfície.

Consequências clínicas

As erosões na mucosa gástrica são visualizadas em 75 a 100% dos pacientes dentro de 24 horas da admissão à UTI (19). Essas lesões, com frequência, permitem uma perda sanguínea discreta pela erosão de vasos superficiais, porém, a hemorragia clinicamente significativa (ou seja, que causa queda significativa na pressão arterial [PA] ou queda na hemoglobina > 2 gr/dL) ocorre em menos de 5% dos pacientes de UTI (18, 19, 21).

Fatores de risco

As condições que predispõem à hemorragia da úlcera de estresse estão listadas na Tabela 5.1 (18, 21). Os fatores de risco independentes (ou seja, que não requerem outros fatores de risco para promover hemorragia) incluem VM por mais de 48 horas e coagulopatia significativa (ou seja, plaquetas < 50.000, INR > 1,5 ou PTT ativado > 2 vezes o controle) (21). Todavia, todas essas condições na Tabela 5.1 são indicações para a terapia profilática para prevenir a hemorragia GI de úlceras de estresse.

Fatores de risco de hemorragia de úlceras de estresse

Condições de maior risco	Outras condições de alto risco
1. VM	1. Choque circulatório
2. Coagulopatia	2. Sepses grave
a) plaquetas < 50.000 ou	3. Trauma multissistêmico
b) INR > 1,5 ou	4. Lesão traumática do cérebro e medula espinal
c) PTT > 2x controle	5. Insuficiência renal
3. Queimaduras envolvendo > 30% da superfície corporal	6. Terapia esteroide

VM, ventilação mecânica; INR, razão de normatização internacional; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica.

Medidas preventivas

O objetivo da profilaxia da úlcera de estresse não é prevenir o seu aparecimento (já que elas aparecem quase imediatamente após a admissão na UTI), mas prevenir a hemorragia clinicamente significativa por essas lesões. As pesquisas indicam que cerca de 90% dos pacientes de UTI recebem alguma forma de profilaxia para hemorragia de úlcera de estresse (22), mas isso é excessivo. A profilaxia é indicada, primariamente, para as condições listadas na Tabela 5.1, e é especialmente importante para pacientes que sejam dependentes do ventilador por mais de 48 horas ou que tenham uma coagulopatia significativa.

Métodos de profilaxia

O principal método de profilaxia da hemorragia da úlcera de estresse é o bloqueio da produção de ácido gástrico usando antagonistas dos receptores de histamina tipo 2 ou inibidores da bomba de prótons, e a manutenção de um pH ≥ 4 no aspirado gástrico. O outro método de profilaxia envolve o uso de um agente citoprotetor (sucralfato) que protege áreas danificadas da mucosa gástrica sem alterar a acidez gástrica. Os medicamentos utilizados na profilaxia da hemorragia da úlcera de estresse são mostrados na Tabela 5.2.

Medicamentos usados na profilaxia da hemorragia da úlcera de estresse

Agente	Tipo	Via usual	Dose recomendada ¹
Famotidina	Bloqueador H ₂	IV	20 mg a cada 12 h ²
Ranitidina	Bloqueador H ₂	IV	50 mg a cada 8 h ²
Lansoprazol	IBP	Sonda NG	30 mg/dia, dose única
Omeprazol	IBP	Sonda NG	20 mg/dia, dose única
Pantoprazol	IBP	IV	40 mg/dia, dose única
Sucralfato	Agente citoprotetor	Sonda NG	1 g a cada 6 horas

¹ A dose dos medicamentos supressores de ácido gástrico pode precisar ser ajustada para manter um pH ≥ 4 no aspirado gástrico. ² A redução da dose é necessária na insuficiência renal. IBP, inibidor da bomba de prótons; NG, nasogástrica.

¹*Antagonistas dos receptores da histamina tipo 2*

A inibição da secreção ácida gástrica com os antagonistas dos receptores da histamina tipo 2 (bloqueadores H₂) é atualmente o método mais popular de profilaxia da úlcera de estresse (22). Os medicamentos mais usados com esse propósito são a famotidina e a ranitidina. Ambos os medicamentos são administrados por via intravenosa nos esquemas terapêuticos mostrados na Tabela 5.2. A ranitidina é o medicamento supressor do ácido gástrico mais estudado para profilaxia da úlcera de estresse. Uma única dose de 50 mg de ranitidina administrada em bolo IV reduzirá a acidez gástrica (pH > 4) por seis a oito horas (24), de modo que a dose típica de ranitidina é de 50 mg IV a cada oito horas. A famotidina tem uma maior duração de ação; ou seja, uma única dose de 20 mg de famotidina administrada em bolo IV reduzirá a acidez gástrica (pH > 4) por 10 a 15 horas (23), então, a dose típica de famotidina é de 20 mg IV a cada 12 horas.

AJUSTE DE DOSE: as doses intravenosas da famotidina e da ranitidina são excretadas amplamente de forma inalterada na urina. O acúmulo desses medicamentos na insuficiência renal pode produzir condições neurotóxicas caracterizadas por confusão, agitação e até convulsões (23, 24). Portanto, a dose desses medicamentos deve ser reduzida na insuficiência renal.

BENEFÍCIO VERSUS RISCO: os bloqueadores H₂ são eficientes na redução da incidência de hemorragia clinicamente significativa por úlceras de estresse, mas o benefício ocorre primariamente em pacientes com um ou mais dos fatores de risco na Tabela 5.1 (25). O uso prolongado de bloqueadores H₂ é acompanhado por uma redução na sua capacidade de manter um pH ≥ 4 nos aspirados gástricos, mas isso não influencia a sua capacidade de prevenir a hemorragia da úlcera de estresse (17).

Os principais riscos associados com os bloqueadores H₂ estão relacionados com a redução da acidez gástrica. Como citado, esses riscos incluem um aumento da incidência de gastroenterite infecciosa, incluindo enterocolite por *Clostridium difficile* (14) e maior incidência de pneumonia por aspiração de secreção gástrica infecciosa (16, 17). Esses riscos, contudo, podem ser maiores com a classe de medicamentos descrita a seguir.

Inibidores da bomba de prótons

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são potentes medicamentos supressores da secreção de ácido gástrico, que reduzem a acidez gástrica ligando-se à bomba da membrana responsável pela secreção de íons hidrogênio pelas células parietais gástricas (26). Esses medicamentos são pró-medicamentos e devem ser convertidos em sua forma ativa dentro das células parietais gástricas. Uma vez ativados, os IBPs se ligam de forma irreversível à bomba da membrana e produzem inibição completa da secreção ácida gástrica. Os IBPs usados na profilaxia da úlcera de estresse estão incluídos na Tabela 5.2.

VANTAGENS FARMACOLÓGICAS: os IBPs têm inúmeras vantagens sobre os bloqueadores H₂. Primeiro, eles produzem maior redução na acidez gástrica e têm maior duração de ação, frequentemente requerendo apenas

uma única dose diária. Segundo, a responsividade dos IBPs não diminui com o uso continuado (26). Por fim, os IBPs são metabolizados no fígado e não necessitam de ajuste de dose na insuficiência renal. Como resultado dessas vantagens, os IBPs estão substituindo gradualmente os bloqueadores H₂ para profilaxia da úlcera de estresse em pacientes hospitalizados (22).

BENEFÍCIOS E RISCOS COMPARATIVOS: a despeito da sua maior potência, os IBPs não mostraram nenhuma vantagem sobre os bloqueadores H₂ para profilaxia da úlcera de estresse (27). Além disso, a maior supressão de ácido gástrico com os IBPs pode criar um maior risco de infecção do que com os bloqueadores H₂. Isso é apoiado por estudos que mostram maior incidência de pneumonia adquirida em hospital com os IBPs comparado com os bloqueadores H₂ (28), e maior incidência de enterocolite por *Clostridium difficile* em pacientes ambulatoriais tratados com IBPs, em vez de bloqueadores H₂ (14). A contabilidade do risco-benefício global é a favor de evitar esses medicamentos para a profilaxia da hemorragia da úlcera de estresse.

IBPs E CLOPIDOGREL: o popular agente antiplaquetário, clopidogrel, é um pró-medicação que é convertido em sua forma ativa no fígado pela mesma via (citocromo P-450) que metaboliza os IBPs. Portanto, os IBPs podem impedir a ativação do clopidogrel no fígado (por inibição competitiva) e reduzir a sua atividade antiplaquetária (29). Esse efeito é evidente com os testes de agregação plaquetária *in vitro*, mas o significado clínico dessa interação não é claro. Todavia, o Food and Drug Administration (FDA) aconselha a evitar os IBPs, se possível, em pacientes em uso de clopidogrel.

Sucralfato

O sucralfato é um sal de alumínio do sulfato de sucrose, que adere primariamente às áreas danificadas da mucosa gástrica (por meio de ligações eletrostáticas com proteínas expostas) e forma uma cobertura viscosa que protege a superfície desnuda de ácidos luminiais e proteólise pela pepsina. Ele é classificado como um agente citoprotetor e não tem efeito sobre a secreção ácida gástrica (30). O sucralfato promove a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, reduzindo a incidência de hemorragias clinicamente importantes por úlceras de estresse (25).

O sucralfato está disponível em tabletes (1 grama por tablete) ou suspensão (1 gr/10 mL) e é mais eficaz quando administrado como suspensão (os tabletes podem ser esmagados e dissolvidos em água, se necessário). A dose de sucralfato para profilaxia de úlcera de estresse é mostrada na Tabela 5.2. Uma única dose de sucralfato (1 mg) permanecerá aderida à mucosa danificada por cerca de seis horas, de modo que é aconselhado um intervalo de dose de seis horas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: o sucralfato se liga às seguintes medicações no lúmen intestinal (30): ciprofloxacina, digoxina, cetoconazol, norfloxacina, fenitoína, ranitidina, tiroxina, tetraciclina, teofilina e varfarina. (As interações com ciprofloxacina e norfloxacina são consideradas as mais significativas.) Quando esses medicamentos são administrados por via oral ou por sonda nasogástrica, a dose do sucralfato deve ser separada por pelo menos duas horas, para se evitar interação medicamentosa.

CONTEÚDO DE ALUMÍNIO: a molécula de sucralfato contém oito subunidades estruturais de hidróxido de alumínio que são liberados quando o sucralfato reage com o ácido gástrico. O alumínio pode se ligar ao fosfato no intestino, mas hipofosfatemia é rara (31). Todavia, o sucralfato não é aconselhado para pacientes com hipofosfatemia persistente ou grave. O sucralfato não eleva os níveis plasmáticos de alumínio, mesmo com uso prolongado (32).

Sucralfato vs. supressão do ácido gástrico

O sucralfato é atraente porque não altera a acidez gástrica e não deve aumentar o risco de infecção, como acontece com os medicamentos que suprimem os ácidos. Vários estudos clínicos têm comparado os efeitos do sucralfato (citoproteção) e dos bloqueadores H_2 (ranitidina) na profilaxia da úlcera de estresse. A Figura 5.4 mostra os resultados combinados de 10 estudos clínicos envolvendo pacientes dependentes de ventiladores (17). A hemorragia clinicamente significativa ocorreu menos frequentemente com a ranitidina, e a pneumonia ocorreu menos frequentemente com o sucralfato. Quando a incidência de hemorragia e pneumonia são combinadas (como mostrado na caixa central), há menos eventos adversos com o sucralfato. Embora não mostrado, a taxa de mortalidade foi igual com ambos os medicamentos.

Há duas possíveis interpretações dos resultados na Figura 5.4, baseadas no resultado desejado. Se o resultado desejado for menos episódios de hemorragia, então a ranitidina é superior ao sucralfato. Contudo, se o resultado desejado for menos eventos adversos (hemorragia e pneumonia), então o sucralfato é superior à ranitidina. Parece que o objetivo de qualquer estratégia preventiva é a ocorrência de menos eventos adversos. Nesse caso, os resultados na Figura 5.4 favoreceriam o sucralfato sobre a ranitidina (ou seja, a supressão ácida) para profilaxia da hemorragia de úlceras de estresse.

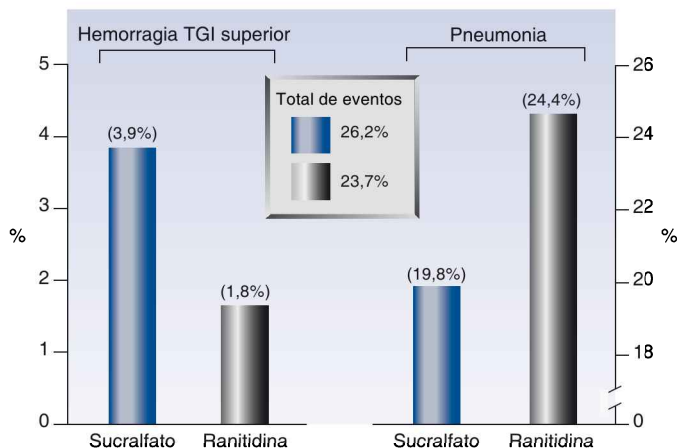


FIGURA 5.4 Efeitos da profilaxia da úlcera de estresse com sucralfato e ranitidina na incidência de hemorragia clinicamente significativa do TGI superior e pneumonia em pacientes dependentes de ventilador. A altura das colunas em cada gráfico é significativamente diferente ($p < 0,01$). Da Referência 17.

PREFERÊNCIA DOS MÉDICOS: a pesquisa mais recente com médicos intensivistas mostrou que 64% usaram bloqueadores H₂, 23% usaram inibidores da bomba de prótons e apenas 12% usaram sucralfato para profilaxia da úlcera de estresse (22). Contudo, apenas 30% dos médicos basearam sua preferência na eficácia e nos efeitos colaterais do medicamento (!).

Supressão ácido-gástrica e C. difficile

Uma das razões mais convincentes para evitar medicamentos supressores de ácidos gástricos é o aumento no risco de enterocolite por *Clostridium difficile* associado a esses medicamentos. Isso foi relatado em pacientes internados (34, 35) e ambulatoriais (14, 33), e é um risco maior com os IBPs do que com os bloqueadores H₂ (14, 34). De fato, o aumento na enterocolite por *C. difficile*, que tem sido observado em anos recentes, coincide com o aumento no uso de IBPs, tanto em pacientes internados quanto ambulatoriais. É possível que a incidência crescente de enterocolite por *C. difficile* em pacientes hospitalizados não seja o resultado do aumento do uso de antibióticos (uma vez que os antibióticos sempre foram usados excessivamente), mas sim uma consequência do uso crescente de supressão ácido-gástrica para profilaxia de úlcera de estresse.

Nutrição enteral

A alimentação enteral exerce um efeito trófico sobre a mucosa GI, que ajuda a manter a integridade estrutural e funcional da superfície da mucosa (ver Capítulo 48). As soluções de alimentação enteral também elevam o pH no lúmen do estômago. Ambos os efeitos devem fornecer proteção contra hemorragia de úlcera de estresse. O benefício da alimentação enteral é revelado nos resultados combinados de três estudos clínicos, que mostraram que a capacidade dos bloqueadores H₂ de reduzir a hemorragia de úlceras de estresse era perdida quando os pacientes recebiam um esquema pleno de alimentações enterais (36). Esses resultados sugerem que pacientes que recebem alimentação enteral não necessitam de nenhuma medida profilática adicional para hemorragia de úlcera de estresse. Infelizmente, mais estudos são necessários antes que os especialistas indiquem a alimentação enteral como um método adequado de profilaxia da úlcera de estresse.

Pesquisa de sangue oculto

O teste de sangue oculto em aspirados gástricos não tem valor preditivo para identificar pacientes que desenvolverão hemorragia importante a partir de úlcera de estresse, pois os aspirados gástricos quase sempre contêm sangue oculto na presença de erosões gástricas (37). Para os casos em que o teste de sangue oculto nos aspirados gástricos é realizado, os testes de guaiaco e Hemocult não são confiáveis, porque produzem resultados falso-positivos e falso-negativos, quando o líquido de teste tem um pH menor do que 4 (38). O teste Gastrocult (Laboratório Smith Kline) não é influenciado pelo pH (38) e é o teste mais adequado para a presença de sangue oculto em aspirados gástricos.

DESCONTAMINAÇÃO DO TRATO ALIMENTAR

Os micro-organismos que normalmente habitam a cavidade oral e o TGI parecem viver em coexistência pacífica com o ser humano. Contudo, na presença de doença grave ou crônica, o trato alimentar se torna povoado por organismos mais patogênicos, capazes de causar infecções invasivas. Esta seção descreve dois métodos para combater essa colonização patogênica. Ambos os métodos se mostraram eficazes na redução da incidência de infecções nosocomiais.

Descontaminação oral

A aspiração de secreções orais para dentro das vias aéreas superiores parece ser o evento desencadeante na maioria dos casos de pneumonia hospitalar. Uma média de um bilhão (10^9) de micro-organismos está presente em cada mililitro de saliva (39), portanto, a aspiração de um microlitro (10^{-3} mL) de saliva introduzirá cerca de um milhão (10^6) de micróbios nas vias aéreas. Os micróbios que normalmente habitam a boca são saprófitas inócuas (p. ex., lactobacilos e estreptococos α -hemolíticos) que mostram pouca tendência a produzir infecções invasivas. Pacientes críticos não são tão afortunados, como será descrito adiante.

Colonização da cavidade oral

A cavidade oral de pacientes hospitalizados com frequência é colonizada por organismos patogênicos, principalmente bacilos aeróbios gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa* (40, 41). A alteração na microflora não é induzida de forma ambiental, mas está diretamente relacionada à gravidade da doença em cada paciente. Isso é demonstrado na Figura 5.5 (41). Observa-se que indivíduos saudáveis não foram colonizados com bacilos aeróbios gram-negativos, independentemente do tempo de internação hospitalar. Isso enfatiza a importância de fatores do hospedeiro na colonização microbiana das superfícies corporais.

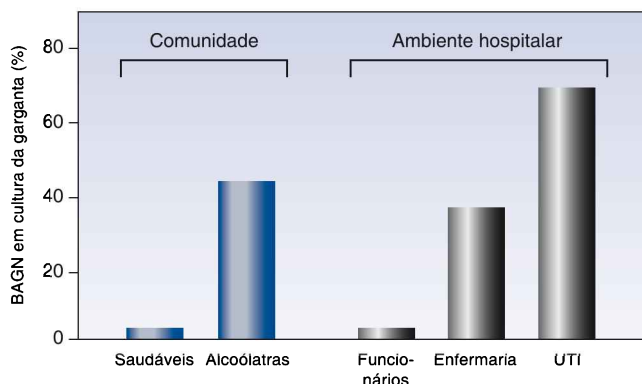


FIGURA 5.5 Prevalência de bacilos aeróbios gram-negativos (BAGN) em culturas da cavidade oral em grupos específicos de indivíduos. Da Referência 41.

ADERÊNCIA BACTERIANA: os organismos específicos que colonizam a superfície corporal são determinados por receptores proteicos especializados nas células epiteliais que se ligam a proteínas de adesão (chamadas adesinas) na superfície da bactéria. Esses receptores são específicos a certos grupos ou espécies de micro-organismos, e isso determina os micróbios que podem se ligar à superfície corporal. Em indivíduos saudáveis, as células epiteliais na boca têm receptores que se ligam a saprófitas inofensivas (p. ex., os lactobacilos), ao passo que, em pacientes críticos, as mesmas células epiteliais têm receptores que se ligam a organismos patogênicos (p. ex., *Pseudomonas aeruginosa*). A presença de uma doença grave de certo modo induz as células epiteliais a expressarem um receptor diferente para aderência bacteriana. A identificação do mecanismo dessa alteração é o primeiro passo para uma meta de manipulação dos receptores das células epiteliais para prevenir a colonização patogênica e infecção em pacientes críticos.

A colonização da mucosa oral com BAGN pode ser vista como um prelúdio à pneumonia, pois os BAGNs são a causa mais comum de pneumonia nosocomial (ver Capítulo 29). Essa é a base dos esforços para descontaminar a cavidade oral, como descrito a seguir.

Clorexidina

A clorexidina é um agente antisséptico que é popular para antisepsia da pele devido à sua atividade residual prolongada (seis horas), como descrito no Capítulo 2. Ele também foi adotado para antisepsia oral, primariamente de pacientes dependentes do ventilador, mas tem tido sucesso limitado. Apenas quatro de sete estudos clínicos mostraram que o cuidado oral de rotina com clorexidina é eficaz na redução do risco de pneumonia associada à ventilação mecânica (42). Pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca parecem ser os que mais se beneficiam da descontaminação com clorexidina (42), e as diretrizes da CDC para prevenção de pneumonia associada aos cuidados de saúde incluem uma recomendação para lavagem bucal com gluconato de clorexidina (0,12%) no período perioperatório para cirurgia cardíaca (43). Essas diretrizes também afirmam que as lavagens bucais com clorexidina não podem ser recomendadas em outras populações de pacientes.

O benefício limitado da descontaminação oral com clorexidina poderia estar relacionado com o espectro antibacteriano limitado da clorexidina; ou seja, ele é efetivo primariamente contra organismos gram-positivos (44), e os organismos gram-negativos são os micróbios predominantes na orofaringe de pacientes críticos (41), como mostrado na Figura 5.5.

Antibióticos não absorvíveis

A aplicação direta de antibióticos não absorvíveis à mucosa oral é um método mais efetivo de descontaminação oral do que a clorexidina. O seguinte é um esquema antibiótico popular para descontaminação oral em pacientes dependentes do ventilador (45):

Preparação: mandar manipular uma mistura de gentamicina 2%, colistina 2% e vancomicina 2% em um gel Orabase.

Esquema: aplicar a pasta na mucosa bucal com um dedo enluvado a cada seis horas até que o paciente seja extubado.

Esse esquema é indicado para erradicar estafilococos, BAGNs e as espécies de *Candida* da orofaringe. Há pouca atividade contra a flora normal da boca. Devido à natureza seletiva da atividade antimicrobiana, esse esquema é conhecido como *descontaminação oral seletiva* (DOS).

EFICÁCIA: estudos clínicos usando DOS em pacientes dependentes de ventiladores produziram resultados como os da Figura 5.6, em que a DOS foi associada com um declínio de 57% (relativo) na incidência de colonização traqueal e uma diminuição de 67% (relativa) na incidência de pneumonia (associada ao ventilador) (45). Esses resultados foram corroborados em outros estudos (46).

Outro benefício da DOS é uma redução nas bacteriemias adquiridas em UTI envolvendo bacilos gram-negativos (47, 48). Isso é mostrado na Figura 5.7 (47). Ambos os gráficos nesta figura mostram que a DOS estava associada com uma diminuição de 33% (relativa) na incidência de bacteriemias por germes gram-negativos.

A influência da descontaminação oral sobre a bacteriemia por germes gram-negativos é uma observação não antecipada, e indica que a *boca seja uma fonte de bacteriemia em pacientes de UTI*. Como escovar os dentes pode resultar em bacteriemia, é possível que movimentos dos tubos endotraqueais e sondas nasogástricas (p. ex., com os movimentos da cabeça) possam lesar a mucosa da orofaringe e promover a translocação bacteriana na boca.

RESISTÊNCIA: independentemente dos efeitos dramáticos como aqueles na Figura 5.6, a DOS com antibióticos não absorvíveis é amplamente ignora-

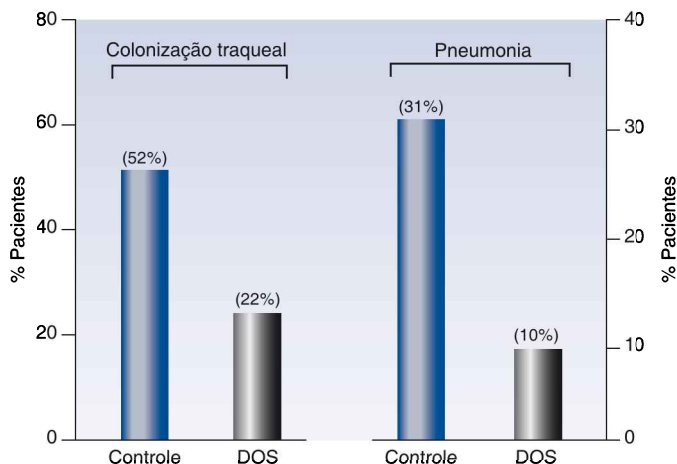


FIGURA 5.6 Os efeitos da descontaminação oral seletiva (DOS) na incidência de colonização traqueal e pneumonia em pacientes de UTI dependentes do ventilador. As alturas das colunas em cada gráfico são significativamente diferentes ($p = 0,01$). Da Referência 45.

da nos Estados Unidos (não na Europa) devido a preocupações sobre a possível emergência de organismos resistentes. Contudo, não há evidência de resistência antibiótica em qualquer um dos relatos de descontaminação oral com antibióticos.

Descontaminação digestiva seletiva

A descontaminação digestiva seletiva (DDS) é, essencialmente, uma extensão da descontaminação oral que inclui todo o trato alimentar. Um exemplo de um esquema de DDS bem-sucedido é apresentado a seguir (49):

Cavidade oral: uma pasta contendo polimixina 2%, tobramicina 2% e anfotericina 2% é aplicada na parte interna da boca com um dedo enluvado a cada seis horas.

TGI: 10 mL de uma solução contendo 100 mg de polimixina E, 80 mg de tobramicina e 500 mg de anfotericina são administrados por sonda nasogástrica a cada seis horas.

Sistêmico: cefuroxima intravenosa, 1,5 g a cada oito horas nos primeiros quatro dias de terapia.

Observa-se que a mesma combinação de medicamentos usada para DOS também é usada para descontaminar a cavidade oral e o TGI. Esse esquema de antibióticos não absorvíveis é delineado para erradicar estafilococos, bactérias aeróbias gram-negativas e fungos enquanto poupa os habitantes normais do intestino (principalmente anaeróbios), para prevenir a colonização com patógenos oportunistas como o *Clostridium difficile*. O antibiótico intravenoso provê proteção sistêmica até que o esquema intestinal esteja totalmente efetivo (a descontaminação intestinal leva cerca de uma semana). O esquema de DDS é dirigido a todos os pacientes que permanecem na UTI por mais de 72 horas, sendo administrado desde a admissão até que o paciente esteja bem o suficiente para ter alta da UTI.

Eficácia clínica

Vários estudos têm mostrado redução significativa nas infecções adquiridas em UTI associada com a DDS (47-49). Os resultados de um desses estudos são mostrados na Figura 5.7 (47). Esse foi um grande estudo randomizado que avaliou a influência da DOS e DDS em bacteriemia adquiridas na UTI envolvendo bacilos gram-negativos. Ambos os gráficos de barra mostram que os pacientes com DDS tiveram uma queda de 69% na incidência de bacteriemia por gram-negativos quando comparados com pacientes controle. Embora não mostrado na figura, o efeito da DDS foi acompanhado por diminuição na mortalidade. A melhora na sobrevida em pacientes que receberam DDS também foi observada em outros estudos (50).

Resistência antibiótica

O principal medo em relação à DDS é a possível emergência de organismos resistentes a antibióticos. Contudo, esse medo não é apoiado por observações clínicas (50, 51).

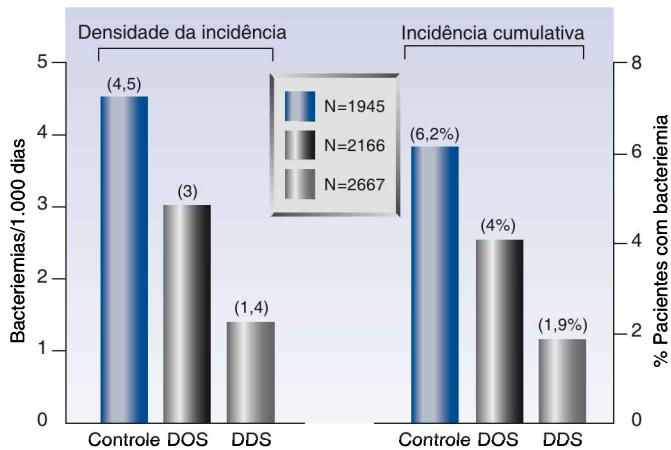


FIGURA 5.7 A incidência de bacteriemia por gram-negativos adquirida em UTI em pacientes randomizados para receber descontaminação oral seletiva (DOS), descontaminação digestiva seletiva (DDS), ou cuidado-padrão (controle). O gráfico da esquerda mostra o número de bacteremias por 1.000 dias (densidade da incidência), e o da direita mostra a porcentagem de pacientes com bacteriemia (incidência cumulativa). N é o número de pacientes em cada grupo do estudo. Da Referência 47.

Resistência à descontaminação digestiva seletiva

Inúmeros estudos clínicos nos últimos 25 anos mostraram que a DDS é um método eficaz para a prevenção de infecções adquiridas em UTI. Ainda assim, a DDS raramente é usada nos Estados Unidos. Parte da resistência ao uso da DDS baseia-se no medo infundado de resistência antibiótica, como já descrito. Outra preocupação é a falta de um benefício consistente na sobrevivência com a DDS. Estudos iniciais de DDS mostraram a inexistência de benefício na sobrevivência, mas estudos clínicos maiores e mais recentes mostraram melhora significativa na sobrevivência associada com DDS (48, 50). Assim, há pouca justificativa para a indiferença continuada com a DDS.

PALAVRA FINAL

Um dos temas recorrentes neste livro é a importância do trato alimentar como fonte de infecção em pacientes críticos. Os resumos e as recomendações listados a seguir são determinadas para ajudar a limitar o risco de infecção a partir desse local importante.

1. Profilaxia para hemorragia da úlcera de estresse é usada em excesso na UTI (22) e deve ser limitada às condições apresentadas na Tabela 5.1.
2. A supressão do ácido gástrico é usada com exagero como um método de profilaxia da úlcera de estresse. Isso provavelmente contribuiu para o surgimento de infecções por *C. difficile* nos anos recentes (34, 35).

3. Os IBPs devem ser evitados para profilaxia da úlcera de estresse porque não são mais eficazes do que os bloqueadores H₂ (27) e são mais propensos a promoverem infecções indesejadas (14, 28).
4. Evidências recentes sugerem que a nutrição enteral total é um método efetivo de profilaxia da úlcera de estresse (36).
5. A descontaminação oral é aconselhada para todos os pacientes dependentes do ventilador, e o uso de antibióticos não absorvíveis fornece melhor cobertura antimicrobiana do que a clorexidina (44), tendo eficácia mais comprovada para prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica (45, 46).
6. A DDS é um método comprovado para redução da incidência de infecções adquiridas em UTI (47, 50), e não há evidência de que promova a emergência de organismos resistentes a antibióticos (50, 51). Como resultado, a DDS merece muito mais consideração para a prevenção de infecções adquiridas em UTI.

REFERÊNCIAS

Livros

Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH, eds. *Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure*. St. Louis: C.V. Mosby, 1989.

Invasão microbiana a partir do intestino

1. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal microflora. *Med Clin North Am* 1982; 66:557-574.
2. Borriello SP. Microbial flora of the gastrointestinal tract. In: *Microbial metabolism in the digestive tract*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1989; 2-19.
3. Bengmark S. Gut microbial ecology in critical illness: is there a role for prebiotics, probiotics, and synbiotics? *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:145-151.
4. Langkamp-Henken B, Glezer JA, Kudsk KA. Immunologic structure and function of the gastrointestinal tract. *Nutr Clin Pract* 1992; 7:100-108.
5. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990; 212:496-510.
6. Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216:117-134.
7. Meakins JL, Marshal JC. The gastrointestinal tract: the 'motor' of MOF. *Arch Surg* 1986; 121:197-201.
8. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987; 28:96-107.
9. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Br Med J* 1867; ii:246-250. Reprinted in *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:2012-2016.
10. Gianella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. *Gut* 1972; 13:251-256.
11. Wingate DL. Acid reduction and recurrent enteritis. *Lancet* 1990; 335:222.
12. Neal KR, Scott HM, Slack RCB, Logan RFA. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. *Br Med J* 1996; 312:414-415.
13. Cook GC. Infective gastroenteritis and its relationship to reduced acidity. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(Suppl 111):17-21.

14. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressing agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294:2989–2994.
15. MacFie J, Reddy BS, Gatt M, et al. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. *Br J Surg* 2006; 93:87–93.
16. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167:950–955.
17. Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: A meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care* 2010; 14:R194–R204.

Lesão da mucosa relacionada ao estresse

18. Steinberg KP. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient: Risk factors and strategies to prevent stress-related bleeding in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30(Suppl):S362–S364.
19. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002; 30(Suppl):S351–S355.
20. O'Brien PE. Gastric acidity: the gastric microvasculature and mucosal disease. In Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Hagland UH, eds. *Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure*. St. Louis: C.V. Mosby, 1989:145–158.
21. Cook DJ, Fuller MB, Guyatt GH. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:377–381.
22. Daley RJ, Rebeck JA, Welage LS, et al. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med* 2004; 32:2008–2013.
23. Ranitidine. AHFS Drug Information, 2011. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2011:2983–2990.
24. Famotidine. AHFS Drug Information, 2011. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2011:2977–2983.
25. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *JAMA* 1996; 275:308–314.
26. Pisegna JR. Pharmacology of acid suppression in the hospital setting: focus on proton pump inhibition. *Crit Care Med* 2002; 30(Suppl): S356–S361.
27. Lin P-C, Chang C-H, Hsu P-I, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197–1205.
28. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009; 301:2120–2128.
29. Eged M. Clopidogrel and proton-pump inhibitor interaction. *Br J Cardiol* 2011; 18: 84–87.
30. Sucralfate. AHFS Drug Information, 2011. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2011:2996–2998.
31. Miller SJ, Simpson J. Medication–nutrient interactions: hypophosphatemia associated with sucralfate in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 1991; 6:199–201.
32. Tryba M, Kurz-Muller K, Donner B. Plasma aluminum concentrations in long-term mechanically ventilated patients receiving stress ulcer prophylaxis with sucralfate. *Crit Care Med* 1994; 22:1769–1773.
33. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1272–1276.
34. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium-difficile* diarrhea among hospitalized patients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Canad Med Assoc J* 2004; 171:33–38.

35. Aseri M, Schroeder T, Kramer J, Kackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2308–2313.
36. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228.
37. Maier RV, Mitchell D, Gentiello L. Optimal therapy for stress gastritis. *Ann Surg* 1994; 220:353–363.
38. Rosenthal P, Thompson J, Singh M. Detection of occult blood in gastric juice. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6:119.

Descontaminação do trato alimentar

39. Higuchi JH, Johanson WG. Colonization and bronchopulmonary infection. *Clin Chest Med* 1982; 3:133–142.
40. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995; 21:365–383.
41. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969; 281:1137–1140.
42. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:595–602.
43. Tablan OC, Anderson LJ, Besser r, et al. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Health-care Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR* 2004; 53(N0. RR-3):1–40.
44. Emilson CG. Susceptibility of various microorganisms to chlorhexidine. *Scand J Dent Res* 1977; 85:255–265.
45. Bergmans C, Bonten M, Gaillard C, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:382–388.
46. van Nieuwenhoven CA, Buskens E, Bergmans DC, et al. Oral decontamination is cost-saving in the prevention of ventilator associated pneumonia in intensive care units. *Crit Care Med* 2004; 32:126–130.
47. Oostdijk EA, de Smet AM, Kesecioglu J, et al. The role of intestinal colonization with Gram-negative bacteria as a source for intensive care unit-acquired bacteremia. *Crit Care Med* 2011; 39:961–966.
48. de Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20–31.
49. Stoutenbeek CP, van Saene HKF, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonization and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984; 10:185–192.
50. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011–1016.
51. Ochoa-Ardila ME, Garcia-Canas A, Gomez-Mediavilla K, et al. Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: a 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1458–1465.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

TROMBOEMBOLIA VENOSA

Dois palavras fornecem a melhor caracterização da mortalidade e da morbidade devidas à tromboembolia venosa nos Estados Unidos: substancial e inaceitável.

Kenneth M. Moser, MD

A ameaça de embolia pulmonar (EP) é uma preocupação diária em pacientes de UTI, que geralmente têm um ou mais fatores de risco de trombose venosa (o precursor da EP). Esses trombos, em geral, se formam nas veias proximais da perna e se tornam evidentes apenas quando uma porção do trombo se desprende e segue para os pulmões, tornando-se um êmbolo pulmonar. Essa progressão de trombose silenciosa nas pernas até a EP sintomática é um problema significativo e evitável em pacientes hospitalizados. De fato, a EP é uma das causas principais de mortes evitáveis em pacientes hospitalizados, e a prevenção da trombose venosa é considerada a medida isolada mais importante para se garantir a segurança do paciente durante a hospitalização (ver relatórios federais norte-americanos nas referências).

Este capítulo apresenta as práticas atuais para prevenção, diagnóstico e tratamento da trombose venosa e da EP (i.e., da tromboembolia venosa) em pacientes hospitalizados em UTI. Algumas diretrizes de prática clínica e revisões desse assunto estão incluídas nas referências ao final do capítulo (1-8).

FATORES DE RISCO

Há vários fatores que promovem a tromboembolia venosa (TEV) em pacientes hospitalizados, e os principais estão listados na Tabela 6.1 (1). Uma ou mais dessas condições está presente em quase todos os pacientes de UTI; assim, o TEV é considerado um risco universal em pacientes críticos (1, 5). A incidência de TEV em diferentes grupos de pacientes, que é apresentada na Figura 6.1 (1), pode ser utilizada para se estimar a probabilidade de TEV em pacientes individuais na UTI. A presença de fatores de risco adicionais (p. ex., TEV prévio) aumentará o risco de TEV em qualquer dos grupos clínicos mostrados na Figura 6.1.

Fatores de risco de tromboembolia venosa em pacientes hospitalizados	
Cirurgia	Cirurgia de grande porte, especialmente cirurgia relacionada a câncer, à cirurgia de quadril e a joelho.
Trauma	Politraumatismo, especialmente lesão medular e fratura da coluna vertebral.
Neoplasia maligna	Qualquer neoplasia, ativa ou oculta. Quimioterapia ou radioterapia.
Doença clínica aguda	AVE, insuficiência cardíaca direita, sepse, doença intestinal inflamatória, síndrome nefrótica, distúrbios mieloproliferativos.
Medicamentos	Medicamentos que estimulam a eritropoiese, compostos contendo estrogênio.
Fatores específicos do paciente	História de tromboembolia, obesidade, idade crescente, gravidez.
Fatores relacionados à UTI	VM prolongada, paralisia neuromuscular, sepse grave, vasopressores, transfusão de plaquetas, imobilidade.

AVE, acidente vascular encefálico; VM, ventilação mecânica. Baseada nas Referências 1 e 5.

Cirurgia de grande porte

A cirurgia de grande porte (i.e., cirurgia realizada com anestesia geral ou anestesia espinal que dura mais de 30 minutos) é a causa mais reconhecida de TEV em pacientes hospitalizados. Estudos de necropsia têm mostrado que o TEV é responsável por cerca de 10% das mortes pós-operatórias (9). A propensão para TEV após uma cirurgia de grande porte é devida primariamente à liberação de tromboplastina durante o procedimento cirúrgico, que produz um estado de hipercoagulabilidade generalizado. O risco de TEV é particularmente elevado após cirurgia relacionada a câncer (1, 5).

Cirurgia ortopédica

A maior incidência de TEV pós-operatória ocorre após procedimentos ortopédicos de grande porte envolvendo quadril e joelho (1, 5). A lesão vascular nas extremidades inferiores contribui para o maior risco de TEV após cirurgia de quadril e de joelho.

Trauma de grande porte

O risco de TEV é maior após trauma de grande porte ou multissistêmico. Vítimas de grandes traumas têm chance de mais de 50% de desenvolverem TEV, e a EP é a terceira principal causa de morte naqueles que sobrevivem ao primeiro dia (1). As condições de trauma com o maior risco de TEV são lesões cerebrais e medulares, fraturas da coluna vertebral e fraturas do quadril e da pelve (1, 5). Vários fatores contribuem para a propensão ao TEV após um trauma de grande porte, incluindo a liberação de tromboplastina a partir dos tecidos lesionados, lesão vascular e imobilidade prolongada.

Doença clínica aguda

A hospitalização por doença clínica aguda está associada com um aumento de oito vezes no risco de TEV (10). Embora o TEV seja menos comum em pa-

cientes clínicos do que em pacientes cirúrgicos ou vítimas de trauma (ver Figura 6.1), a maioria (70-80%) das mortes por TEV ocorre em pacientes clínicos (1). As condições clínicas com risco particularmente alto de TEV incluem câncer, AVE agudo com paresia dos membros inferiores e insuficiência cardíaca direita. Em uma UTI clínica, fatores de risco adicionais de TEV podem incluir VM, sepse grave e imobilidade prolongada.

TROMBOPROFILAXIA

Estudos de necropsia em pacientes críticos revelam EP em até 27% dos pacientes (5). Na maioria dos casos, não há suspeita clínica de trombose venosa ou EP antes da morte (5). Devido à natureza insidiosa do TEV, a prevenção é o melhor meio de limitar as consequências adversas dessa condição. De fato, estratégias preventivas para TEV devem ter o maior impacto na segurança do paciente no ambiente de UTI devido à ampla presença de fatores de risco para TEV em pacientes críticos.

Esta seção descreve os métodos que são usados para se prevenir a formação de trombos em pacientes críticos. As medidas preventivas que são recomendadas em inúmeras condições são incluídas na Tabela 6.2, e os esquemas anticoagulantes profiláticos são apresentados na Tabela 6.3.

Heparina não fracionada

A heparina é uma molécula de mucopolissacarídeos que varia em tamanho, atividade anticoagulante e propriedades farmacocinéticas. A preparação-padrão da heparina *não fracionada* (HNF) é uma mistura heterogênea de molé-

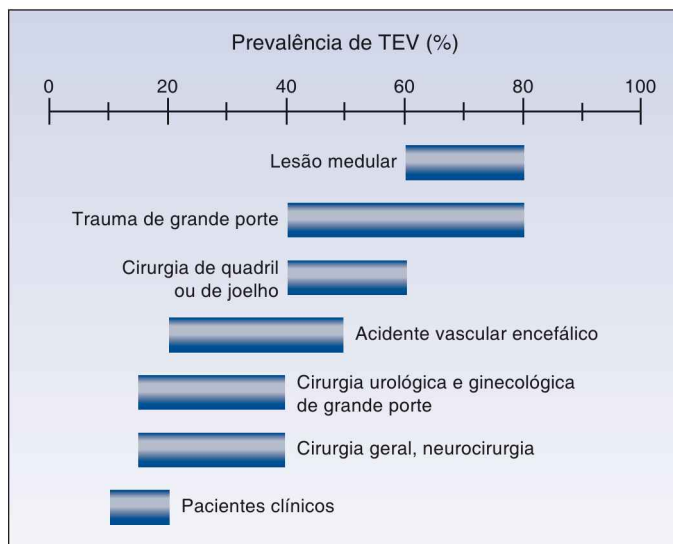


FIGURA 6.1 A prevalência de TEV em diferentes grupos de pacientes hospitalizados. Da Referência 4.

Tabela 6.2 Trombopprofilaxia para condições específicas na unidade de terapia intensiva

Condições	Esquemas de alto risco ¹
Doença clínica aguda	HNFBFD ou HBPM
Cirurgia abdominal de grande porte	HNFBFD ou HBPM + MCG ou CPI
Cirurgia torácica	HNFBFD ou HBPM + MCG ou CPI
Cirurgia cardíaca com complicações	HNFBFD ou HBPM + CPI
Craniotomia	CPI
Cirurgia de quadril ou de joelho	HBPM
Trauma de grande porte	HNFBFD ou HBPM ou CPI
Lesão craniana ou medular	HNFBFD ou HBPM + CPI
Qualquer dos anteriores + hemorragia ativa ou alto risco de hemorragia	CPI

¹ Pacientes críticos são considerados na categoria de alto risco para cada uma das condições listadas. HNFBFD, heparina não fracionada de baixa dose; HBPM, heparina de baixo peso molecular; MCG, meias de compressão graduada; CPI, compressão pneumática intermitente. Da Referência 1.

Esquemas anticoagulantes para trombopprofilaxia

HNF

Dose usual: 5.000 unidades SC a cada 12 horas ou 5.000 unidades SC a cada 8 horas
 Obesidade: 5.000 unidades SC a cada 8 horas (IMC < 50)
 7.000 unidades SC a cada 8 horas (IMC ≥ 50)

Enoxaparina (HBPM)

Dose usual: 40 mg SC uma vez ao dia ou 30 mg SC duas vezes ao dia

Obesidade: 0,5 mg/kg SC uma vez ao dia (IMC > 40)

Insuficiência renal: 30 mg uma vez ao dia (para CrCL < 30 mL/min)

Dalteparina (HBPM)

Dose usual: 2.500 unidades SC uma vez ao dia ou 5.000 unidades SC uma vez ao dia

Insuficiência renal: Nenhum ajuste de dose recomendado

HNF, heparina não fracionada; SC, subcutânea; HBPM, heparina de baixo peso molecular. Das Referências 4, 14, 17-19.

culas que variam em tamanho por um fator de 10 ou mais, e apenas um terço das moléculas tem atividade anticoagulante.

Propriedades

A heparina é um medicamento de ação indireta que precisa se ligar a um cofator (antitrombina III, ou AT) para produzir o seu efeito anticoagulante. O complexo heparina-AT é capaz de inativar vários fatores de coagulação, porém as interações mais fortes envolvem a inibição do fator IIa (trombina) e do fator Xa (3). A atividade anti-IIa (efeito antitrombina) é 10 vezes mais sensível do que a atividade anti-Xa (3).

A heparina também se liga às proteínas plasmáticas, às células endoteliais e aos macrófagos. A sua ligação às proteínas plasmáticas determina

a biodisponibilidade. Variações no nível de proteína no plasma são responsáveis pelos efeitos variáveis de anticoagulação da heparina. A ligação da heparina com as células endoteliais e os macrófagos promove sua eliminação da corrente sanguínea.

LIGAÇÃO COM AS PLAQUETAS: a heparina se liga a uma proteína específica nas plaquetas para formar um complexo antigênico que induz a formação de anticorpos IgG. Esses anticorpos podem ter uma reação cruzada com o local de ligação nas plaquetas e ativá-las, promovendo, assim, trombose e trombocitopenia consuntiva. Esse é o mecanismo da *trombocitopenia induzida pela heparina*, que é descrita em detalhes no Capítulo 19.

Heparina não fracionada em baixa dose

A atividade AT altamente sensível do complexo heparina-AT permite que baixas doses de heparina inibam a trombogênese sem produzir anticoagulação sistêmica. O esquema-padrão da HNFBD é 5.000 UI administradas por via subcutânea, duas vezes ao dia (a cada 12 horas), ou três vezes ao dia (a cada oito horas). Estudos clínicos com a HNFBD em pacientes de UTI (11) e pacientes pós-operatórios (12) mostraram redução de 50 a 60% na incidência de trombose venosa das pernas em pacientes que recebem HNFBD (embora a maioria dos casos fosse assintomática). O risco de hemorragia importante é menor do que 1% com ambos os esquemas de dose (13), de modo que não há necessidade de monitorar testes laboratoriais de anticoagulação durante a profilaxia com HNFBD.

OBESIDADE: doses fixas de heparina podem ser menos eficazes em pacientes obesos devido ao maior volume de distribuição do medicamento na obesidade. Por esse motivo, a dose recomendada de HNFBD na obesidade (definida como um índice de massa corporal, ou IMC ≥ 30 kg/m²) é de 5.000 unidades a cada oito horas para um IMC de 30 a 49,9 kg/m², e de 7.500 unidades a cada oito horas para um IMC ≥ 50 kg/m² (14), como apresentado na Tabela 6.3. (O Apêndice 2 inclui equações e tabelas para a determinação do IMC.)

INDICAÇÕES: como apresentado na Tabela 6.2, a HNFBD pode ser usada para trombotprofilaxia na maioria das condições, exceto na cirurgia de quadril e de joelho (1). Não há evidência de que os dois esquemas de dose para HNFBD (a cada oito horas e a cada 12 horas) sejam diferentes na prevenção do TEV (4, 13), de modo que o esquema de duas doses diárias de HNFBD é uma opção mais prudente.

Heparina de baixo peso molecular

A HBPM é produzida pela clivagem enzimática das moléculas da heparina, que produzem moléculas menores, de tamanho mais uniforme. O peso molecular médio da HBPM é de cerca de um terço da HNF. A HBPM ainda precisa se ligar à AT III para produzir seus efeitos anticoagulantes, mas a atividade anti-IIa (AT) do completo HBPM-AT é muito reduzida em relação à atividade anti-Xa; isto é, a atividade anti-Xa da HBPM é duas a quatro vezes maior do que a atividade AT (3).

Características comparativas

A HBPM não se liga tão prontamente às proteínas plasmáticas, células endoteliais, macrófagos ou plaquetas quanto a HNF, e isso lhe dá as seguintes vantagens (3):

1. Como resultado da menor ligação às proteínas plasmáticas, a HBPM é um anticoagulante mais potente do que a HNF e tem uma relação dose-resposta mais previsível. Essa última característica descarta a necessidade de testes laboratoriais de rotina do efeito anticoagulante durante a terapia com HBPM (3).
2. A menor ligação com as células endoteliais e macrófagos dá à HBPM uma duração de ação mais longa do que a HNF. Como resultado, a HBPM requer dosagem menos frequente do que a HNF.
3. A ligação reduzida com as plaquetas pela HBPM resulta em um menor risco de trombocitopenia induzida pela heparina (15, 16). Essa é uma vantagem importante e um dos principais motivos pelos quais a HBPM é preferida em relação à HNF.

A principal desvantagem da HBPM é a sua excreção renal, que gera a necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal. Todavia, a tendência ao acúmulo na insuficiência renal varia com as preparações individuais de HBPM (ver adiante).

Heparina de baixo peso molecular vs. heparina não fracionada de baixa dose

Estudos clínicos que comparam a trombotoprofilaxia com HBPM e HNFBD têm mostrado o seguinte:

1. A HBPM é equivalente à HNFBD para a maioria das condições encontradas na UTI, incluindo doenças clínicas agudas, cirurgias de grande porte não ortopédicas e cirurgia relacionada ao câncer (16). Isso é mostrado na Tabela 6.2, que mostra a HBPM como uma alternativa à HNFBD para a maioria das condições listadas.
2. A HBPM é superior à HNFBD nos procedimentos ortopédicos maiores, envolvendo o quadril e o joelho (1, 5). Como resultado, a HBPM é o método preferido de trombotoprofilaxia para cirurgia de quadril e de joelho. A primeira dose de HBPM não deve ser administrada antes de 12 horas após o procedimento, para limitar o risco de hemorragia (1).
3. A incidência de trombocitopenia induzida por heparina com a HBPM (0,2%) é menos de 10% da incidência com a HNFBD (2,6%) (15). Essa é uma distinção importante, sendo o motivo para a proposição de que a HBPM deve ser preferida em relação à HNFBD para todos os casos em que há necessidade de profilaxia anticoagulante (5).

Esquemas de dose

Existem atualmente várias preparações de HBPM disponíveis para uso clínico e cada uma tem dosagem e perfil farmacocinético exclusivos. As HBPMs mais usadas nos Estados Unidos são enoxaparina (Lovenox[®]) e dalteparina

(Fragmin®). A Tabela 6.3 mostra os esquemas de dose profilática para cada um desses agentes.

ENOXAPARINA: a enoxaparina foi a primeira HBPM aprovada para uso nos Estados Unidos (em 1993), e a experiência clínica com esse medicamento é a mais extensa. A dose-padrão de enoxaparina para trombopprofilaxia é de 40 mg por via subcutânea, uma vez ao dia (4, 17). Em condições de risco muito alto de TEV (p. ex., grandes traumas, cirurgia de quadril e de joelho), a dose é de 30 mg por via SC duas vezes ao dia (17). A dose profilática de enoxaparina na insuficiência renal (i.e., *clearance* de creatinina < 30 mL/min) é de 30 mg, uma vez ao dia, por via subcutânea (17). Em pacientes com obesidade classe 3 (i.e., IMC > 40 kg/m²), uma dose de enoxaparina de 0,5 mg/kg uma vez ao dia por injeção subcutânea tem mostrado uma trombopprofilaxia segura e eficaz (18).

DALTEPARINA: as doses recomendadas para a dalteparina são mostradas na Tabela 6.3. A dalteparina tem duas vantagens em relação à enoxaparina. Primeiro, ela é administrada apenas uma vez ao dia, mesmo em doses de alto risco (19). Mais importante, há evidência de que a profilaxia com dalteparina pode ser continuada sem redução de dose em pacientes com insuficiência renal (20). A dose adequada de dalteparina na obesidade classe 3 não é conhecida.

Anestesia neuroaxial

A profilaxia anticoagulante pode promover a formação de hematoma durante a inserção e a retirada de cateteres intratecais e epidurais. Essa é uma complicação temida, porque os hematomas espinais e epidurais podem comprimir a medula espinal e produzir paralisia. Para limitar o risco dessa complicação, a inserção e a remoção de cateteres intratecais e epidurais devem ser realizadas em um momento no qual o efeito anticoagulante é mínimo. Por exemplo, se um esquema de dose duas vezes ao dia estiver sendo usado, esse procedimento deve ser retardado pelo menos 12 horas após a dose anticoagulante prévia, e, para um esquema de uma dose diária, o retardo deve ser de pelo menos 24 horas após a dose anticoagulante prévia (4). Além disso, devem-se esperar pelo menos duas horas após esses procedimentos antes da administração da dose anticoagulante (4).

Trombopprofilaxia mecânica

A compressão externa das extremidades inferiores pode ser usada para promover o fluxo sanguíneo nas pernas e reduzir o risco de TEV por imobilidade. Esse método de trombopprofilaxia mecânica é usado geralmente como um substituto para os medicamentos anticoagulantes em pacientes que apresentam hemorragia ou têm um alto risco de hemorragia, mas também pode ser usado como um adjunto à profilaxia com medicamentos anticoagulantes (ver Tabela 6.2). Há dois métodos de compressão externa das pernas: meias de compressão graduada e bombas de compressão pneumática intermitente.

Meias de compressão graduada

As meias de compressão graduada são projetadas para criar pressão externa de 18 mmHg nos tornozelos e de 8 mmHg na coxa (21). O gradiente pres-

sórico resultante de 10 mmHg atua como uma força de impulsão do fluxo venoso nas pernas. Essas meias mostraram reduzir a incidência de TEV em 50% quando usadas isoladamente após cirurgia de grande porte (22). Contudo, esse é considerado o método menos eficaz de trombopprofilaxia e nunca é usado isoladamente como único meio de prevenção em pacientes críticos.

Compressão pneumática intermitente

A compressão pneumática intermitente (CPI) é obtida por meio de manguitos infláveis enrolados em torno da porção inferior das pernas e conectados a uma bomba pneumática. Quando inflados, eles promovem fluxo venoso a partir das pernas por meio de uma compressão externa de 35 mmHg no tornozelo e 20 mmHg na coxa (21). Esses equipamentos também criam uma ação de bombeamento por meio de insuflação e desinsuflação em intervalos regulares, que age para aumentar ainda mais o fluxo venoso a partir das pernas.

A CPI é considerada mais eficaz do que as meias de compressão graduada para trombopprofilaxia (1, 5). Tal método pode ser usado isoladamente no período inicial após cirurgia intracraniana (1). A CPI é o método de escolha de profilaxia mecânica usado em UTI, mas há algumas desvantagens. Os manguitos infláveis restringem a mobilidade e podem macerar a pele, e a insuflação e desinsuflação repetidas dos manguitos frequentemente é desconfortável em pacientes conscientes. Portanto, a CPI deve ser descontinuada logo que não seja mais necessária.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Como mencionado, a trombose nas veias profundas das pernas costuma ser silenciosa, e a suspeita de TEV surge quando ocorre um êmbolo pulmonar sintomático. A abordagem diagnóstica à EP é descrita de forma acurada na citação seguinte de uma recente revisão do tema (6):

A única certeza em torno do diagnóstico de tromboembolia em pacientes críticos é que ainda há uma quantidade considerável de incerteza.

Em pacientes que são avaliados para possível EP, o diagnóstico é confirmado em apenas 10% dos casos (23). Quando os médicos têm um maior grau de certeza de que um paciente tem EP, eles estão corretos em apenas 17 a 25% dos pacientes (23). Ou seja, quando há suspeita de embolia pulmonar, geralmente ela não existe. Também significa que a avaliação diagnóstica de embolia pulmonar serve primariamente para excluir o diagnóstico, e não para confirmá-lo.

A avaliação diagnóstica

A apresentação clínica da EP aguda inclui manifestações inespecíficas, como dispneia, taquipneia e hipoxemia. O valor preditivo dos achados clínicos e laboratoriais nos casos suspeitos de EP é apresentado na Tabela 6.4 (24). Observa-se que nenhum dos achados fornece mais do que 50% de chance de identificar a EP (i.e., o valor preditivo positivo), e a ausência desses acha-

dos não exclui EP (i.e., o valor preditivo negativo deve ser $\geq 98\%$ para excluir o diagnóstico). Observa-se também que a hipoxemia tem um valor preditivo negativo de 70%, significando que 30% dos pacientes com EP aguda têm uma PO_2 arterial normal. Embora não esteja incluído na Tabela 6.4, um gradiente alvéolo-arterial da PO_2 (A-a PO_2) também pode ser normal em pacientes com EP aguda (25).

Estudo do D-dímero

A trombose ativa é acompanhada por algum grau de lise do coágulo, produzindo monômeros de fibrina de ligação cruzada, também chamados dímeros-D da fibrina, ou simplesmente D-dímero. Os níveis plasmáticos de D-dímero estão elevados em pacientes com TEV, e esse teste se tornou popular para rastreamento em casos suspeitos de TEV em pacientes fora de UTI. Contudo, os níveis de D-dímero têm pouco valor preditivo em pacientes de UTI. O problema é a multitudine de outras condições que podem elevar os níveis de D-dímero plasmático, incluindo sepse, doença maligna, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, e mesmo idade avançada (26). Como resultado, uma maioria (até 80%) de pacientes de UTI tem níveis elevados de D-dímero na ausência de TEV (27). Isso se reflete no fraco valor preditivo positivo do teste do D-dímero na Tabela 6.4. Devido à elevada prevalência de níveis elevados de D-dímero em pacientes críticos, o teste do D-dímero não é considerado útil para diagnóstico de TEV na UTI.

Resumo

As informações apresentadas mostram que *não há achados clínicos ou laboratoriais que confirmem ou excluam a presença de um êmbolo pulmonar*. Como resultado, a abordagem diagnóstica à EP requer testes especializados, que estão incluídos no fluxograma apresentado na Figura 6.2.

Tabela 6.4		
Valor preditivo dos achados clínicos e laboratoriais em pacientes com suspeita de embolia pulmonar		
Achados	Valor preditivo positivo*	Valor preditivo negativo**
Dispneia	37%	75%
Taquicardia	47%	86%
Taquipneia	48%	75%
Dor torácica pleurítica	39%	71%
Hemoptise	32%	67%
Infiltrado pulmonar	33%	71%
Derrame pleural	40%	69%
Hipoxemia	34%	70%
Elevação plasmática do D-dímero ¹	27%	92%

*Valor preditivo positivo: a porcentagem de pacientes com o achado que têm embolia pulmonar (EP). ** Valor preditivo negativo: a porcentagem de pacientes sem o achado que não têm EP. ¹Baseada na Referência 26. Os demais dados se baseiam na Referência 24.

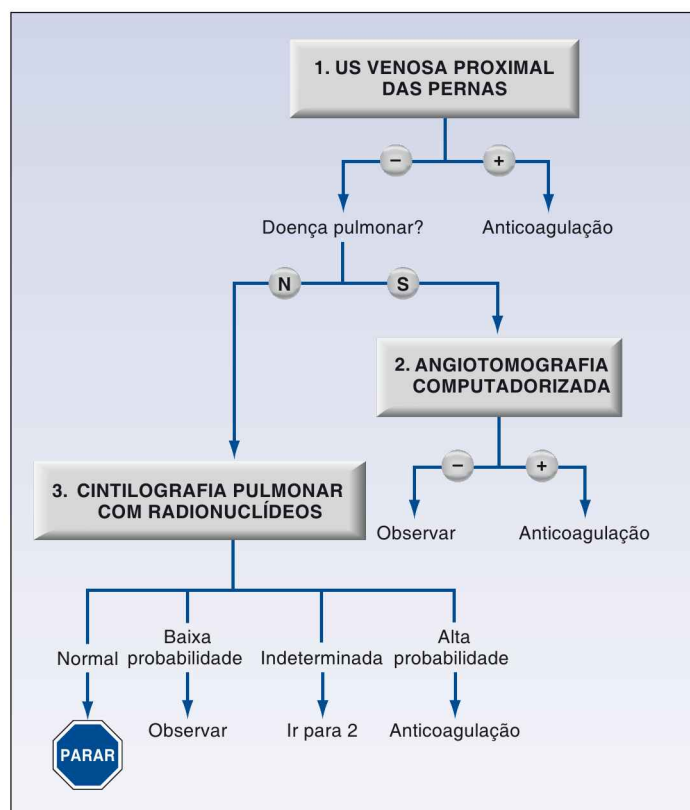


FIGURA 6.2 Fluxograma para a avaliação de suspeita de embolia pulmonar (EP).

Ultrassom venoso

Os êmbolos pulmonares se originam primariamente de trombos nas veias proximais das pernas (28). Portanto, a avaliação da suspeita de EP pode começar com uma investigação de trombose nas veias proximais dos membros inferiores por meio de imagem de ultrassonografia (US) à beira do leito. Os fundamentos da US vascular são descritos no Capítulo 2.

Metodologia

Há dois métodos ultrassonográficos para identificação de trombose venosa. O principal método é o *ultrassom de compressão*, no qual é aplicada uma força compressiva à pele sobrejacente à veia-alvo. Isso irá comprimir normalmente a veia subjacente e obliterar o seu lúmen (ver Figura 2.3). Contudo, quando uma veia está cheia de coágulos sanguíneos (que frequentemente não são visualizados por US), a compressão externa não comprime a veia. Logo, uma veia incompressível é usada como evidência de uma veia cheia de coágulos (29).

O modo de *ultrassom Doppler colorido* pode ser usado como adjunto à US de compressão. Esse método converte velocidades de fluxo sanguíneo

em imagens coloridas, e o fluxo nas artérias e veias pode ser identificado pela direção do fluxo em relação ao transdutor de ultrassom (ver Figura 2.6 no Capítulo 2). A presença de trombose será identificada por um fluxo lento ou ausente na veia visualizada (e incompressível). A combinação de compressão e US Doppler é conhecida como *US duplex*.

Desempenho do teste

Para a detecção de trombose venosa profunda proximal (TVP proximal) nas pernas, o ultrassom duplex tem sensibilidade $\geq 95\%$, especificidade $\geq 97\%$, valor preditivo positivo de até 97% e valor preditivo negativo de até 98% (29). Esses números mostram que o ultrassom duplex é um método confiável para confirmar e excluir a TVP proximal nas pernas.

Ao contrário da elevada sensibilidade para TVP proximal, o ultrassom duplex não faz o diagnóstico em 32 a 55% dos casos de TVP abaixo do joelho (30). Contudo, a TVP da panturrilha não é considerada uma fonte de EP, a não ser que o trombo se propague para dentro das grandes veias proximais da perna. Portanto, uma investigação de TVP proximal é a principal tarefa da US venosa na avaliação da suspeita de EP.

Resultado

Em pacientes com EP documentada, a US venosa mostra evidência de TVP proximal nas pernas em 45% dos pacientes (31). Esse resultado é suficiente para justificar a avaliação ultrassonográfica das veias proximais das pernas como o exame diagnóstico inicial em pacientes com suspeita de EP.

Trombose venosa profunda das extremidades superiores

Como descrito no Capítulo 3, a trombose das veias axilar e subclávia pode se desenvolver como resultado de cateteres permanentes de veia subclávia e de cateteres centrais de inserção periférica (CCIPs). Embora a EP não seja uma consequência comum de TVP das extremidades superiores ($< 10\%$ dos casos) (32), a inspeção cuidadosa de edema nos braços associado ao cateter está indicada em pacientes com suspeita de EP. A US venosa tem sensibilidade de 97% e especificidade de 96% para TVP das extremidades superiores (32).

A avaliação diagnóstica

Se a US venosa mostrar evidência de TVP da veia proximal da perna, não será necessária mais nenhuma avaliação para EP (uma vez que o tratamento da TVP e da EP é, essencialmente, o mesmo). Todavia, uma avaliação negativa para TVP não exclui o diagnóstico de EP aguda. Quando a investigação de trombose da veia da perna não é reveladora, o próximo passo na avaliação é determinado pela presença ou ausência de doença pulmonar (ver Figura 6.2).

Angiotomografia computadorizada

Em pacientes com doença pulmonar (i.e., a maioria dos pacientes na UTI), o próximo passo na avaliação da suspeita de EP é a visualização das artérias pulmonares com a angiotomografia computadorizada (ATC). Esse é um mé-

todo especializado de TC que usa uma varredura espiral ou helicoidal que gira em torno do paciente para produzir uma visualização "volumétrica" bidimensional dos pulmões (33). Quando a TC espiral é combinada com a injeção periférica de um agente de contraste, as artérias pulmonares centrais podem ser visualizadas. Os êmbolos pulmonares aparecem como defeitos de enchimento, como mostrado na Figura 6.3.

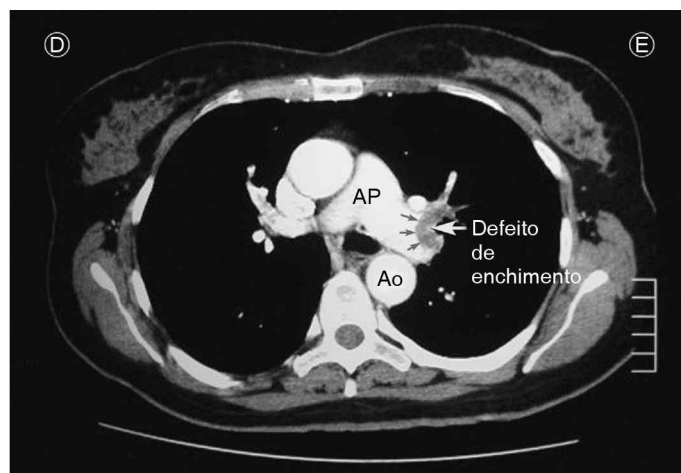


FIGURA 6.3 Angiotomografia computadorizada (ATC) mostrando um êmbolo pulmonar (defeito de enchimento) na artéria pulmonar esquerda (AP). Imagem retocada digitalmente. Ao, aorta.

Desempenho do teste

Em estudos usando novos equipamentos de TC multidetectores, a angio-TC (ATC) tem sensibilidade de 83%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 86% e valor preditivo negativo de 95% para o diagnóstico de EP (34). A sensibilidade é maior (> 90%) para a detecção de coágulos nas APs principais, ao passo que os êmbolos nos vasos menores, subsegmentares, podem não ser visualizados. Todavia, a importância da detecção de êmbolos subsegmentares menores é questionável, porque a suspensão da terapia anticoagulante com base em uma cintilografia negativa não parece afetar adversamente o desfecho clínico (35).

Uma das desvantagens da ATC é o risco de nefrotoxicidade pelo radiocontraste. Isso é particularmente relevante em pacientes de UTI, que frequentemente têm um ou mais fatores de risco para nefropatia induzida por contraste (p. ex., insuficiência renal, diabetes, depleção de volume, etc). Em um estudo que incluiu pacientes que não eram de UTI, 18% daqueles com suspeita de EP não eram elegíveis para ATC devido a níveis elevados de creatinina sérica (34). Se a ATC for necessária em um paciente com comprometimento renal leve (um *clearance* de creatinina > 60 mL/min), a expansão de volume e o uso de N-acetilcisteína podem ajudar a limitar o risco de nefrotoxicidade induzida por contraste (se for possível convencer o

radiologista a realizar o procedimento). Ver Capítulo 34 para mais informações sobre lesão renal induzida por contraste.

Cintilografia pulmonar com radionuclídeos

As cintilografias de ventilação-perfusão são usadas amplamente na avaliação de suspeita de EP, mas elas garantem o diagnóstico em apenas cerca de 25 a 30% dos casos (36). O problema é a presença de doença pulmonar (particularmente doença infiltrativa) que produz uma cintilografia anormal em cerca de 90% dos casos (36). As cintilografias pulmonares são mais úteis em pacientes sem doença pulmonar subjacente (que, infelizmente, exclui a maioria dos pacientes de UTI). Se a decisão tomada for a de prosseguir para uma cintilografia pulmonar, os resultados podem ser usados da seguinte maneira (36):

1. Cintilografia pulmonar normal exclui a presença de um êmbolo pulmonar, e uma cintilografia pulmonar de alta probabilidade tem probabilidade de 90% de um êmbolo pulmonar estar presente.
2. Cintilografia pulmonar de baixa probabilidade não exclui de forma confiável a presença de uma EP. Contudo, quando combinada com uma avaliação ultrassonográfica negativa das pernas, uma cintilografia de baixa probabilidade é motivo suficiente para parar a investigação diagnóstica e observar o paciente.
3. Cintilografia pulmonar de probabilidade intermediária ou indeterminada não tem valor na previsão da presença ou ausência de um êmbolo pulmonar. Nessa situação, as opções incluem a ATC espiral (ver Figura 6.2) ou a angiografia pulmonar convencional (ver adiante).

Angiografia pulmonar convencional

A angiografia pulmonar convencional é considerada o método mais acurado para a detecção de EP e é reservada para casos nos quais os outros testes diagnósticos sejam incapazes de confirmar ou excluir uma EP que seja altamente suspeita e associada com uma morbidade significativa. A angiografia convencional raramente é realizada, em parte porque os outros testes diagnósticos são considerados suficientes na maioria dos casos, e em parte porque o procedimento é demorado e pode ser arriscado (i.e., em pacientes com insuficiência cardíaca direita ou insuficiência renal).

MANEJO

O tratamento inicial da tromboembolia sem risco de morte é a anticoagulação com uma das preparações de heparina. A farmacologia e as características comparativas da HNF e da HBPM foram descritas anteriormente.

Heparina não fracionada

Para a anticoagulação plena, a HNF é administrada em bolo intravenoso seguido por infusão contínua. A dose relacionada ao peso, como mostrado

na Tabela 6.5, atinge uma anticoagulação mais rápida do que os esquemas de doses fixas (37). O efeito anticoagulante é monitorado por meio do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). O TTPA-alvo é de 46 a 70 segundos, ou um coeficiente de TTPA (teste/controle) entre 1,5 e 2,5 (3).

Obesidade

O esquema de dose com base no peso na Tabela 6.5 foi derivado de pacientes com peso menor do que 130 kg. Para peso corporal maior do que 130 kg, esse esquema pode resultar em anticoagulação excessiva (38). Para evitar esse problema, é recomendado o seguinte ajuste para o peso corporal para pacientes com obesidade classe 3 (ou seja, um índice de massa corporal, ou IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) (14).

$$\text{Peso ajustado (kg)} = \text{PCI} + 0,4 \times (\text{peso real} - \text{PCI})$$

$$\text{Homens: PCI (kg)} = 50 + 2,3 \times (\text{altura} > 60 \text{ pol})$$

$$\text{Mulheres: PCI (kg)} = 45 + 2,3 \times (\text{altura} > 60 \text{ pol})^*$$

O peso corporal ajustado é aproximadamente o meio do caminho entre o peso corporal ideal (PCI) e o peso corporal real.

Trombocitopenia induzida pela heparina

Uma trombocitopenia mediada por anticorpo pode aparecer em 5 a 10 dias após o início da terapia com heparina (ou antes, se houver exposição prévia à heparina), e o agrupamento resultante das plaquetas pode levar à trombo-

Esquema de dose de heparina com base no peso

1. Administrar uma dose inicial em bolo de 80 UI/kg e acompanhar com infusão contínua de 18 UI/kg/h. (Use o peso corporal real.)

2. Verificar o TTPA seis horas após o início da infusão e ajustar a dose de heparina como indicado a seguir.

TTPA (seg)	Coefficiente TTPA	Dose em bólus	Infusão contínua
< 35	< 1,2	80 UI/kg	Aumentar 4 UI/kg/h
35-45	1,3-1,5	40 UI/kg	Aumentar 2 UI/kg/h
46-70	1,5-2,3	—	—
71-90	2,3-3,0	—	Diminuir 2 UI/kg/h
> 90	> 3	—	Parar a infusão por 1 h e depois diminuir 3 UI/kg/h

3. Verificar o TTPA seis horas após cada ajuste de dose. Quando a faixa desejável (46-70 s) for atingida, monitorar diariamente.

Da Referência 37.

* N. de R.T. As fórmulas para o cálculo do peso ideal, utilizando a medida da altura em centímetros são: Homens: $50 + (0,91 \times [\text{altura em cm}] > 152,4) >$ – Mulheres: $45,5 + (0,91 \times [\text{altura em cm}] > 152,4)$.

se venosa e arterial sintomática. Essa condição é descrita em detalhes no Capítulo 19.

Reversão da anticoagulação por heparina

Os efeitos de anticoagulação da heparina podem ser revertidos rapidamente com sulfato de protamina, uma proteína (do esperma de peixe) que se liga com a heparina e forma um composto inativo. Uma dose intravenosa de protamina de 1 mg irá neutralizar cerca de 100 unidades de heparina dentro de cinco minutos (3). As seguintes recomendações são feitas para a reversão da heparina com protamina:

1. Para heparina IV em bolo: se tiverem passado apenas alguns minutos, administrar 1 mg de protamina IV para cada 100 unidades de heparina administradas; se tiverem passado 30 minutos, dar 0,5 mg de protamina IV para cada 100 unidades de heparina; se tiverem passado ≥ 2 horas, dar 0,25 a 0,375 mg de protamina IV para cada 100 unidades de heparina administrada (39).
2. Para infusão contínua de heparina: usar a dose de heparina infundida nas duas horas anteriores e dar 1 mg de protamina para cada 100 unidades de heparina infundidas (3).

A protamina deve ser administrada lentamente (em 10 minutos), para minimizar o risco de bradicardia e hipotensão. A eficácia pode ser determinada com um teste de TTPA ativado coletado 5 a 15 minutos após a administração da medicação (39). Reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia) podem ocorrer, sendo mais comuns em pacientes com reações alérgicas a produtos de peixe ou com exposição anterior a preparações de insulina-protamina.

Heparina de baixo peso molecular

A HBPM é uma alternativa eficaz às HNFs para o tratamento da TVP e da EP (7). A dose terapêutica da HBPM estudada mais extensamente é apresentada a seguir:

Enoxaparina: 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas. Reduzir a dose em 50% em pacientes com *clearance* de creatinina < 30 mL/min; por exemplo, 1 mg/kg uma vez ao dia (3).

Como mencionado, os efeitos anticoagulantes previsíveis da HBPM tornam desnecessária a monitoração de rotina da atividade anticoagulante. Nos casos em que a monitoração anticoagulante for necessária (p. ex., em pacientes com insuficiência renal ou obesidade classe 3), o teste laboratorial preferido é o nível plasmático de heparina-Xa (anti-Xa), que deve ser medido quatro horas após a administração da HBPM. O nível de anti-Xa desejado é de 0,6 a 1,0 unidades/mL, para doses de enoxaparina duas vezes ao dia, e > 1 unidade/mL para doses únicas diárias (3).

Embora a HBPM ofereça várias vantagens em relação à HNF, a infusão contínua de HNF é preferida para o tratamento do TEV na UTI devido à sua ação rápida, à sua pronta reversão com protamina e o não ajuste de dose em

pacientes com insuficiência renal. A HBPM é mais adequada para pacientes fora da UTI e pacientes ambulatoriais.

Reversão da anticoagulação com heparina de baixo peso molecular

Não há um método comprovado de se reverter a anticoagulação com HBPM, porque a protamina tem eficácia variável na reversão dos efeitos anti-Xa da HBPM. A seguinte abordagem é recomendada (3, 39):

1. Se tiver passado menos de oito horas desde a última dose de HBPM, administrar protamina IV em uma dose de 1 mg para cada 100 unidades anti-Xa de HBPM até uma dose máxima de 50 mg. (Para enoxaparina, 1 mg é equivalente a 100 unidades anti-Xa.) Se a hemorragia continuar, uma segunda dose de protamina de 0,5 mg para cada 100 unidades anti-Xa de HBPM pode ser administrada.
2. Se tiver passado mais de oito horas desde a última dose de HBPM, administrar protamina IV em uma dose de 0,5 mg para cada 100 unidades anti-Xa de HBPM (39).

Varfarina

A anticoagulação oral com varfarina deve ser iniciada logo que possível após o início da anticoagulação com heparina. A dose inicial é de 5 a 10 mg diariamente para os dois primeiros dias, com as doses subsequentes adequadas para o INR. O INR-alvo é 2-3. Quando o INR atinge a faixa terapêutica, a anticoagulação com HNF ou HBPM pode ser descontinuada. A anticoagulação com varfarina é, primariamente, um tema de manejo ambulatorial e não será descrito. O manejo da hemorragia associada à varfarina é descrito no Capítulo 19. (Para mais informações sobre a anticoagulação com varfarina, ver Referência 40.)

Terapia trombolítica

A terapia anticoagulante para a EP aguda é dirigida à prevenção da extensão do coágulo e embolia recorrente, mas tem pouco efeito sobre a ruptura do embolo *in situ*. Para casos de EP com risco de morte, a dissolução do coágulo com terapia trombolítica é uma abordagem mais atraente, mas tem tido sucesso limitado. A terapia trombolítica pode reduzir a sobrecarga ao coração direito (8), mas pouca ou nenhuma melhora na sobrevida (41). No momento, a terapia trombolítica para pacientes com EP com risco de morte é indicada mais por desespero do que por antecipação de um resultado bem-sucedido.

As características gerais da terapia trombolítica na EP aguda são resumidas na Tabela 6.6 A indicação do consenso para a terapia trombolítica é a deterioração hemodinâmica (choque obstrutivo), mas a terapia trombolítica também é popular em pacientes com EP e disfunção ventricular direita (7, 8). O esquema trombolítico-padrão é uma infusão por duas horas de alteplase (ativador do plasminogênio tecidual recombinante) (2, 7). Todavia, há outros esquemas terapêuticos que podem ser mais adequados para uma lise rápida do coágulo, e essas estão incluídas na Tabela 6.6 (42, 43). A heparina

Terapia trombolítica na embolia pulmonar aguda

Indicações:

1. EP com choque obstrutivo.
2. EP com disfunção ventricular direita (?).
3. Ausência de contraindicação à terapia trombolítica.

Esquema terapêutico

1. Infusão contínua de heparina é usada junto com a terapia lítica. A infusão pode ser continuada durante o fornecimento do medicamento lítico.
2. Esquema trombolítico-padrão:
Alteplase: 100 mg infundido durante duas horas.
3. Esquemas dirigidos para acelerar a lise do coágulo:
Alteplase: 0,6 mg/kg infundido em 15 minutos.
Retepase: 10 U em bolo IV, repetido em 30 minutos.
4. Administração sistêmica da medicação é preferida à instilação da AP.

Complicações

1. Hemorragia importante: 9-12%.
2. Hemorragia intracraniana: 1-2%.

EP, embolia pulmonar; AP, artéria pulmonar. Das Referências 7, 8, 42 e 43.

em infusão contínua é usada em conjunto com a terapia trombolítica, e a infusão pode ser continuada durante o tratamento trombolítico (embora frequentemente seja suspenso e reiniciado após a administração dos agentes líticos). A terapia com heparina é particularmente vantajosa após a trombólise, pois a dissolução do coágulo libera trombina, e isso pode levar à reoclusão trombótica do vaso envolvido (44).

Cerca de 10 a 12% dos pacientes apresentam um episódio de hemorragia importante após a terapia trombolítica, e 1 a 2% desenvolvem hemorragia intracraniana (7, 8). Contudo, o risco de hemorragia importante geralmente não é uma preocupação quando se é confrontado com uma EP, que é uma ameaça imediata à vida.

Embolectomia

Quando se tem a sorte de trabalhar em um centro médico com uma equipe experiente que esteja prontamente disponível a qualquer hora, a embolectomia (quer cirúrgica ou por cateter) é uma opção para a EP com risco à vida, particularmente quando há contraindicação à terapia trombolítica (2). Taxas de sobrevivência de 83% têm sido relatadas com a embolectomia de emergência (45).

Interrupção da veia cava

Filtros reticulares podem ser colocados na veia cava inferior (VCI) para capturar os trombos que se soltam das veias da perna e impedir que eles cheguem aos pulmões (46). Esses equipamentos podem ser usados em quaisquer das condições listadas a seguir.

Usos clínicos

A interrupção da veia cava é usada em todas as condições listadas a seguir (44), que incluem indicações recomendadas (A-1, A-2), indicações razoáveis (A-2, A-3) e indicações discutíveis (B).

- A. Paciente que tem TVP proximal nas pernas e tem uma das seguintes condições:
1. Uma contraindicação absoluta à anticoagulação.
 2. EP durante anticoagulação plena.
 3. Um grande trombo flutuante (i.e., a ponta do trombo não é aderente à parede do vaso).
 4. Pouca reserva cardiopulmonar (improvável de suportar uma EP).
- B. Paciente NÃO tem TVP proximal nas pernas, mas tem alto risco de TEV e alto risco de hemorragia com profilaxia anticoagulante (p. ex., paciente de trauma ou lesão medular).

A maior parte da discussão sobre a interrupção da veia cava diz respeito ao seu uso como medida preventiva em pacientes de alto risco (condição B). Os aspectos desse debate estão além do escopo deste livro e são descritos nas Referências 46 e 47.

Características do formato

Os filtros da VCI apresentam inúmeros formatos estruturais, podendo ser permanentes, temporários ou opcionais (i.e., permanente ou temporário). O avô dos filtros modernos de VCI é o filtro de Greenfield, mostrado na Figura 6.4, que foi introduzido em 1973 e continua a ser usado hoje (Boston Scientific,

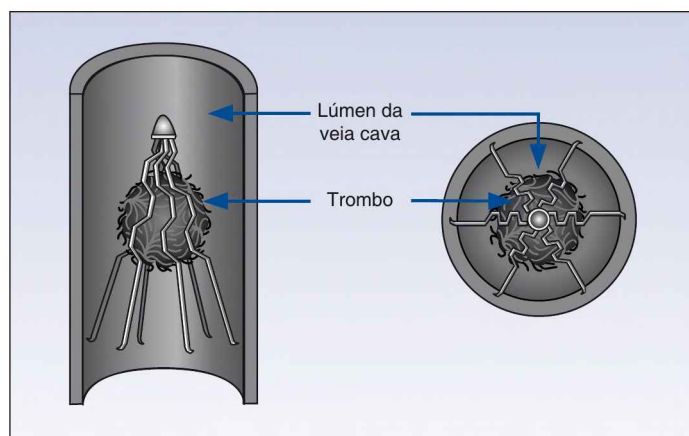


FIGURA 6.4 Filtro de Greenfield. As estruturas têm terminações em gancho que ancoram o filtro na parede da veia cava, e a forma alongada, cônica, permite que o filtro capture os trombos sem obstruir o fluxo sanguíneo.

Natick, MA). Observa-se a forma cônica, alongada (como uma peteca de badminton), que permite que a cesta encha 75% da sua capacidade sem comprometer a área transversa da veia cava. Isso limita o risco de obstrução da veia cava e edema das pernas, que atormentava os modelos iniciais de filtros de VCI em forma de guarda-chuva. O filtro de Greenfield é um equipamento permanente, com ganchos nas terminações que ancoram o filtro na parede da veia cava. Os filtros removíveis de VCI foram introduzidos em 2003 (46).

Os filtros de VCI são inseridos por via percutânea, geralmente através da veia jugular interna (VJI) ou veia femoral (VF) e são colocados abaixo das veias renais, quando possível. Filtros removíveis podem ser recuperados quando a condição responsável por sua inserção (p. ex., hemorragia por anticoagulação) não está mais presente.

A experiência clínica

Embora não estejam isentos de risco, os filtros de VCI se mostraram seguros e eficazes. A incidência de EP pós-inserção é de cerca de 5% (48), e complicações importantes (p. ex., migração do filtro) são relatadas em menos de 1% dos casos (48). Uma característica intrigante dos filtros da VCI (que recebe pouca atenção) é o fato de que eles raramente se tornam infectados, mesmo quando expostos à bacteriemia.

PALAVRA FINAL

A experiência com a tromboembolia venosa, que está longe de ser satisfatória, pode ser resumida da seguinte forma:

1. Quando se pensa que ela está lá, geralmente não está (ou seja, quando há suspeita de EP, o diagnóstico é confirmado em apenas 10% dos casos).
2. Quando não se pensa que ela está lá, ela pode estar (ou seja, na maioria dos casos de EP, a trombose venosa é clinicamente silenciosa antes do evento embólico).
3. Quando ela finalmente é encontrada, pode ser muito tarde (ou seja, na EP maciça, não há tratamento que melhore consistentemente a sobrevida).
4. Devido às condições citadas, a melhor abordagem da tromboembolia venosa é a sua prevenção.

REFERÊNCIAS

Relatórios federais

Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, et al, eds. Making healthcare safer: a critical analysis of patient safety practices. Evidence report/technology assessment No. 43. AHRQ Publication No. 01-E058. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, July, 2001.

Diretrizes da prática clínica

1. Guyatt GH, Aki EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl):7S–47S.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl):e419S–e494S.
3. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl):e24S–e43S.
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(Suppl):381S–453S.

Revisões

5. McLeod AG, Geerts W. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2011; 27:765–780.
6. Magana M, Bercovitch R, Fedullo P. Diagnostic approach to deep venous thrombosis and pulmonary embolism in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2011; 27:841–867.
7. Tapson VF. Treatment of pulmonary embolism: anticoagulation, thrombolytic therapy, and complications of therapy. *Crit Care Clin* 2011; 27:825–839.
8. Wood KE. Major pulmonary embolism. *Crit Care Clin* 2011; 27:885–906.
9. Linblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; 78:849–852.
10. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160:809–815.
11. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–450.
12. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162–1173.
13. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs. three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population. A meta-analysis. *Chest* 2007; 131:507–516.
14. Medico CJ, Walsh P. Pharmacotherapy in the critically ill obese patient. *Crit Care Clin* 2010; 26:679–688.
15. Martel N, Lee J, Wells PS. The risk of heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106:2710–2715.
16. The PROTECT Investigators. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 364:1304–1314.
17. Enoxaparin. AHFS Drug Information, 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1491–1501.
18. Rondina MT, Wheeler M, Rodgers GM, et al. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medical patients. *Thromb Res* 2010; 125:220–223.
19. Dalteparin. AHFS Drug Information, 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1482–1491.
20. Douketis J, Cook D, Meade M, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacokinetics. *Arch Intern Med* 2008; 168:1805–1812.

21. Goldhaber SZ, Marpurgo M, for the WHO/ISFC Task Force on Pulmonary Embolism. Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. *JAMA* 1992; 268: 1727–1733.
22. Sachdeva A, Dalton M, Amarigiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD001484
23. Kabrhel C, Camargo CA, Goldhaber SZ. Clinical gestalt and the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2005; 127:1627–1630.
24. Hoellerich VL, Wigton RS. Diagnosing pulmonary embolism using clinical findings. *Arch Intern Med* 1986; 146:1699–1704.
25. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107:139–143.
26. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:747–756.
27. Kollef MH, Zahid M, Eisenberg PR. Predictive value of a rapid semiquantitative D-dimer assay in critically ill patients with suspected thromboembolism. *Crit Care Med* 2000; 28:414–420.
28. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J resp Crit Care Med* 1999; 159:1–14.
29. Tracey JA, Edlow JA. Ultrasound diagnosis of deep venous thrombosis. *Emerg Med Clin N Am* 2004; 22:775–796.
30. Gaitini D. Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex doppler ultrasound. *J Clin Ultrasound* 2006; 34:289–297.
31. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. Prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128:1593–1600.
32. Kucher N. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364: 861–869.
33. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinine L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breathhold technique – comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185:381–387.
34. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354:2317–2327.
35. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA* 2005; 293:2012–2017.
36. The PLOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753–2759.
37. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. *Ann Intern Med* 1993; 119:874–881.
38. Holliday DM, Watling SM, Yanos J. Heparin dosing in the morbidly obese patient. *Ann Pharmacother* 1994; 28:1110–1111.
39. Protamine Sulfate. AHFS Drug Information, 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1618–1620.
40. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl):e44S–e88S.
41. Todd JL, Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A critical appraisal. *Chest* 2005; 135:1321–1329.
42. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced-dose bolus alteplase vs. conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis: an international multicenter randomized trial: the Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest* 1994; 106:718–724.
43. Tebbe U, Graf A, Kamke W, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999; 138:39–44.
44. Topol EJ. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart* 2000; 83:122–126.
45. Sareyyupoglu B, Greason KL, Suri RM et al. A more aggressive approach to emergency embolectomy for acute pulmonary embolism. *Mayo Clin Proc* 2010; 85:785–790.

46. Fairfax LM, Sing RF. Vena Cava Interruption. *Crit Care Clin* 2011; 27:781–804.
47. Young T, Tang H, Hughes R. Vena cava filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2:CD006212.
48. Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, et al. Inferior vena cava filters: review of 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000; 216:54–66.

MONITORAÇÃO HEMODINÂMICA

*Nem tudo que é importante tem importância.
Nem tudo que tem importância é importante.*

Albert Einstein

MONITORAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Deve ser deixado bem claro que a pressão arterial não pode ser medida com precisão com um esfigmomanômetro.

Committee for Arterial Pressure Recording
American Heart Association, 1951

Cerca de 60 anos se passaram desde o aviso na citação introdutória, e ainda assim o mesmo método impreciso continua a ser aceito como o padrão de registro da pressão arterial (PA) (1). (Essa não é uma boa notícia para as 75 milhões de pessoas nos Estados Unidos com hipertensão, que têm um diagnóstico com base em uma medida falha.) A acurácia da medida-padrão (não invasiva) da PA é um problema ainda maior em pacientes hemodinamicamente instáveis (por motivos descritos mais adiante), e a monitoração da PA nesses pacientes frequentemente requer o registro direto da pressão intra-arterial. Este capítulo fornece os métodos direto e indireto de registro da PA e os problemas associados com cada método.

MÉTODOS INDIRETOS

Embora a medição da PA seja uma das medidas realizadas mais frequentemente na prática clínica, estudos observacionais têm mostrado que quase ninguém mede a PA adequadamente (isto é, de acordo com as diretrizes da American Heart Association). Em pesquisas que incluíram médicos de cuidados primários, enfermeiras, médicos especialistas e cirurgiões (3), nenhum dos examinadores mediu a PA corretamente (2, 3). Em um dos estudos (3), apenas 3% dos médicos generalistas e 2% das enfermeiras obtiveram medidas de PA que eram confiáveis (3).

A American Heart Association publica diretrizes para a medição indireta da PA, e estas estão incluídas na bibliografia ao final do capítulo (1). As principais recomendações dessas diretrizes estão incluídas nessa seção.

Esfigmomanometria

O método indireto de medir a PA utiliza um equipamento chamado *esfigmo-manômetro* (*sphygmos* é o termo grego para pulso, e um manômetro mede a pressão), que consiste em uma bolsa inflável recoberta por uma capa de tecido (manguito) e um medidor ou coluna de mercúrio para medir a pressão. A capa de tecido é enrolada em torno do braço ou da coxa em uma área sobrejacente a uma artéria maior (geralmente a artéria braquial), e o manguito é inflado até que atinja uma pressão que comprima a artéria subjacente.

Os efeitos da compressão arterial são ilustrados na Figura 7.1. À medida que a pressão do manguito aumenta e a artéria subjacente é comprimida, as pulsações na artéria aumentam gradualmente e depois diminuem até que a artéria seja ocluída. Essas “contrapulsações” produzem oscilações na pressão do manguito (como mostrado na figura), e a medição dessas oscilações de pressão é a base para o *método* oscilométrico do registro da PA. As contrapulsações também podem ser convertidas em ondas sonoras, que é a base para o *método auscultatório* de medição da PA.

Dimensões do manguito

As contrapulsações são mais reproduzíveis, e a medição da PA, mais confiável, quando uma artéria é comprimida uniformemente. A tendência da insuflação do manguito de pressão arterial de produzir uma compressão uniforme da artéria subjacente é determinada pelas dimensões do manguito e da circunferência do braço ou da coxa. A Figura 7.2 mostra a relação ideal do manguito e da circunferência do braço. Para produzir uma oclusão arterial uniforme, o comprimento do manguito deve ser de pelo menos 80% da circunferência do braço (medida no meio da linha que vai do ombro ao cotovelo), e a largura do manguito deve ser de pelo menos 40% da circunferência do braço (1). *Se o manguito for muito pequeno para o tamanho do braço, as medidas*

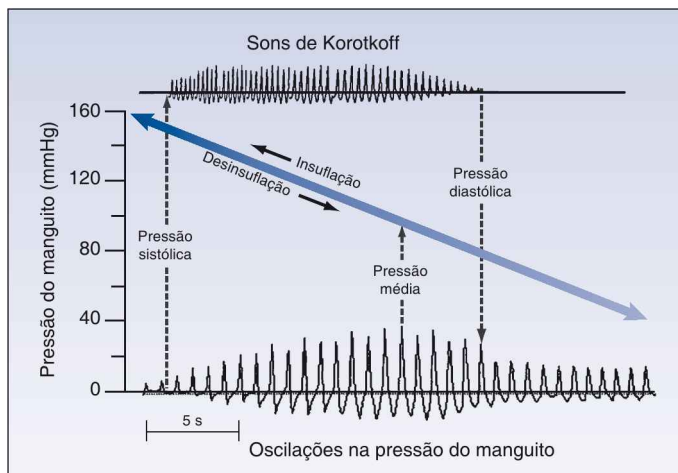


FIGURA 7.1 Comparação do método auscultatório e método oscilométrico da medição da pressão arterial. Ver texto para explicação.

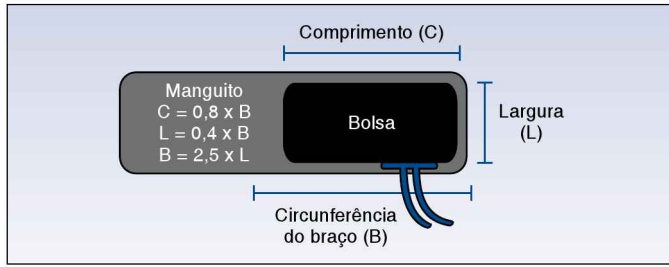


FIGURA 7.2 Dimensões ideais entre a largura (L) e o comprimento (C) do manguito e a circunferência do braço (B).

de pressão serão falsamente elevadas (1). Erros na medição são muito menos pronunciados quando o manguito é inadequadamente grande em relação à circunferência do braço.

Erro no manguito

O uso de um manguito de tamanho inadequado em relação ao tamanho do membro é considerado a fonte mais comum de erros na medição indireta da PA (1-4). Para indicar a magnitude desse problema, um estudo mostrou que 97% dos médicos de cuidados primários usavam rotineiramente manguitos de tamanho inadequado (2). A maioria (80-90%) dos casos de erro no manguito envolve equipamentos que são muito pequenos para o tamanho do braço (1, 2). Como um auxílio para a seleção do tamanho adequado, a Tabela 7.1 mostra os tamanhos recomendados de manguitos para circunferências de braços entre 22 e 52 cm. Um método mais fácil para determinar o tamanho adequado do manguito é descrito a seguir.

Método simples de avaliação do tamanho do manguito

Alinha-se o manguito de modo que o eixo longitudinal esteja paralelo ao eixo longo do braço. Então, vira-se o manguito de forma que a parte de baixo esteja de frente para o profissional e enrole no sentido do comprimento em torno do braço. O manguito (largura) deve envolver cerca da metade (40%)

Tabela 7.1		Tamanho adequado do manguito de pressão em relação à circunferência do braço	
Circunferência do braço	Manguito de PA		
	Tamanho	Dimensões	
22-26 cm	Adulto pequeno	12 x 24 cm	
27-34 cm	Adulto	16 x 30 cm	
35-44 cm	Adulto grande	16 x 36 cm	
45-52 cm	Coxa de adulto	16 x 42 cm	

Da Referência 1.

do braço (circunferência). Se ele envolve menos da metade do braço, é muito pequeno, e a medida da PA será artificialmente alta. Se o manguito envolve a maior parte do braço e parece muito grande para aquele braço, não é necessária nenhuma alteração no manguito (isto é, um manguito que é maior do que o necessário não produz registros espúrios da pressão) (1).

Método auscultatório

O método auscultatório usado hoje é o mesmo introduzido em 1904 pelo cirurgião russo Nicolai Korotkoff (5). Esse método está sendo substituído pelo método oscilométrico para medida não invasiva de PA na UTI, portanto não será descrito em detalhes aqui. Os seguintes são alguns pontos consideráveis sobre o método auscultatório das diretrizes da American Heart Association (1).

1. Se o paciente está sentado, o braço e as costas devem estar apoiados. Caso contrário, a leitura da pressão diastólica pode ser falsamente elevada.
2. Usar a campânula do estetoscópio para ouvir os sons produzidos durante a desinsuflação do manguito (chamados sons de Korotkoff). Esses sons têm uma frequência muito baixa (25 a 50 Hz) (6), e a campânula do estetoscópio é um transdutor de baixa frequência.
3. Não colocar a cabeça do estetoscópio sob o manguito, pois a desinsuflação do manguito produz sons que irão interferir nos sons de Korotkoff.
4. A velocidade de desinsuflação do manguito não deve exceder 2 mmHg/s. Velocidades de desinsuflação mais rápidas podem levar a subestimar a pressão arterial sistólica (PAS) e a superestimar a pressão arterial diastólica (PAD).
5. O desaparecimento dos sons de Korotkoff (Fase V) é usado como a PAD. Todavia, em condições de alto débito (p. ex., anemia, gravidez), os sons podem continuar por muito tempo após a desinsuflação do manguito. Quando isso ocorre, a PAD é indeterminada. Na gravidez, alguns recomendam que o ponto no qual os sons de Korotkoff se tornam abafados (Fase IV) sejam usados como a PAD.

Método oscilométrico

Introduzido na metade dos anos 1970, os equipamentos oscilométricos automáticos se tornaram o método-padrão de monitoração da PA em todas as áreas do hospital, incluindo as UTIs. Como citado, o método oscilométrico mede as alterações da pressão pulsátil que aparecem durante a compressão e a descompressão arterial. Assim como no método auscultatório, um manguito é enrolado em torno do braço e inflado para ocluir a artéria braquial subjacente. À medida que o manguito é desinflado e a artéria é reaberta, as alterações pulsáteis da pressão ilustradas na Figura 7.1 são transmitidas da artéria para o manguito da PA. As pressões pulsáteis do manguito então são processadas eletronicamente para determinar as pressões média, sistólica e diastólica (7). A conversão das pressões pulsáteis em medidas-padrão da PA (isto é, pressões sistólica, diastólica e média) é obtida por meio de algoritmos próprios que são desenvolvidos pelos fabricantes dos equipamentos de

registros oscilométricos. Esses algoritmos podem variar de acordo com o fabricante, e sua natureza proprietária os torna inacessíveis à avaliação crítica. Essa falta de padronização é um problema significativo com a técnica oscilométrica (7, 8).

A medida mais acurada fornecida pelo método oscilométrico é a *pressão arterial média (PAM)*, que corresponde ao ponto no qual as pressões pulsáteis atingem a amplitude máxima (ver Figura 7.1). As pressões médias determinadas com o *algoritmo de amplitude máxima* frequentemente estão dentro de 5 mmHg das pressões intra-arteriais (7). Contudo, em pacientes com artérias não complacentes (p. ex., pacientes idosos e aqueles com doença vascular periférica), pressões médias medidas por oscilometria podem ser 40% menores do que as pressões intra-arteriais (1, 7).

Há menos concordância sobre a relação das pressões sistólica e diastólica com as oscilações na pressão do manguito. Como resultado, as pressões sistólica e diastólica são menos confiáveis do que a pressão média. A pressão diastólica é a mais problemática porque as pulsações arteriais não desaparecem na pressão diastólica (ao contrário do desaparecimento dos sons de Korotkoff na pressão diastólica), então é difícil determinar exatamente quando a pressão diastólica ocorre em relação às pressões de oscilação do manguito.

Acurácia

A acurácia limitada das medições indiretas da PA é ampliada em pacientes críticos, e isso é demonstrado na Figura 7.3. Os dados nesta figura são de dois estudos que comparam pressões intra-arteriais diretas com pressões obtidas com método auscultatório (em pacientes com choque circulatório) e com o método oscilométrico (em pacientes de UTI não selecionados) (4, 9). Todas as pressões auscultatórias diferiram das pressões intra-arteriais em mais de 10 mmHg (que é o limiar para uma diferença aceitável), e a discrepância foi maior do que 20 mmHg em quase três quartos das medições (as pressões auscultatórias eram sempre menores do que as pressões intra-arteriais). A discrepância para as pressões oscilométricas foi inaceitável em 61% das medições.

O desempenho particularmente ruim do método auscultatório em pacientes com choque circulatório é o resultado do fluxo sistêmico reduzido (por hipotensão e vasopressores), que abrevia as contrapulsões arteriais e reduz a intensidade dos sons de Korotkoff. Como medidas confiáveis da PA são essenciais no manejo do choque circulatório (p. ex., para orientar a reposição de líquidos), a medida direta da pressão intra-arterial é a recomendação do consenso.

MEDIDAS DIRETAS

A pressão intra-arterial é medida, geralmente, a partir das artérias radial, braquial, axilar ou femoral. A técnica de canulação arterial não é descrita aqui, mas muitas das práticas relacionadas à canulação arterial são similares às descritas no Capítulo 2 para canulação venosa central.

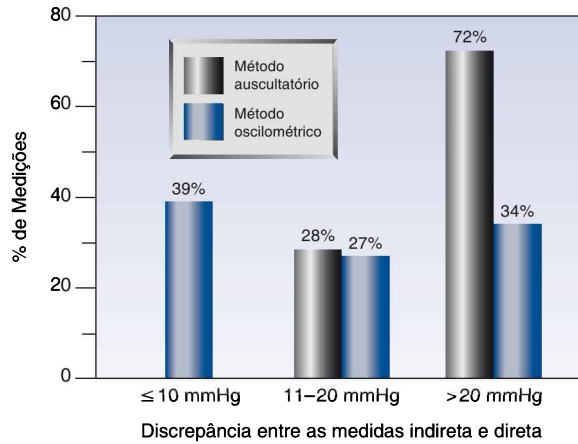


FIGURA 7.3 Discrepância entre as medidas direta e indireta da pressão arterial em pacientes críticos. Das Referências 4 e 9.

Amplificação sistólica

O contorno da onda de PA se altera à medida que a onda de pressão se afasta da aorta proximal. Isso é mostrado na Figura 7.4. Observa-se que, conforme a onda de pressão se move para a periferia, a pressão sistólica aumenta gradualmente e a porção sistólica da onda se estreita. A pressão sistólica pode aumentar até 20 mmHg da aorta proximal até as artérias radial ou femoral (10). Esse aumento na pressão sistólica máxima é compensado pelo estreitamento da onda de pressão sistólica, de modo que a PAM (descrita posteriormente) se mantém inalterada.

Ondas refletidas

O aumento na pressão sistólica nas artérias periféricas é o resultado de ondas de pressão que são refletidas de volta a partir de bifurcações vasculares e vasos sanguíneos estreitados (11). Essas ondas refletidas se movem mais rápido quando as artérias são rígidas e atingem a onda de PA antes que ela tenha tempo de reduzir. A convergência de ondas de pressão anterógradas e retrógradas serve para aumentar o pico da onda de pressão anterógrada. (É possível ver esse efeito quando as ondas do mar se encontram em direções opostas, e esse efeito foi implicado na formação de “ondas gigantes”.) A *amplificação da pressão sistólica por ondas refletidas é o mecanismo da hipertensão sistólica no idoso* (11). Como a amplificação sistólica é o resultado de ondas de pressão retrógradas, ela não promove o fluxo sanguíneo sistêmico.

Pressão arterial média

A PAM é a pressão calculada por tempo nas artérias principais, sendo a *principal força de impulsão do fluxo sanguíneo sistêmico* (10, 12). A PAM é medida eletronicamente como a área sob a curva de PA dividida pela duração do ciclo cardíaco. Quando a monitoração invasiva não está disponível, a PAM frequentemente é derivada das PAS e PAD usando a seguinte fórmula (10):

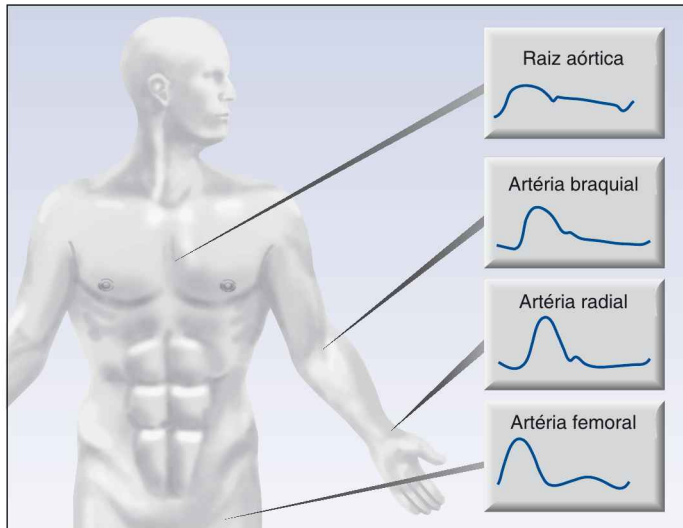


FIGURA 7.4 Formatos de onda de pressão arterial em pontos específicos ao longo da circulação arterial.

$$PAM = 1/3 PAS + 2/3 PAD \tag{7.1}$$

Todavia, essa fórmula se baseia na suposição de que a diástole represente dois terços do ciclo cardíaco, o que ocorre apenas quando a frequência cardíaca é de 60 bpm, uma raridade em pacientes críticos. Portanto, o cálculo da PAM não é aconselhável na UTI.

Determinantes da pressão média

O fluxo estável (Q) por meio de um circuito hidráulico fechado é diretamente relacionado com o gradiente de pressão pelo circuito ($P_{in} - P_{out}$), e inversamente relacionado com a resistência ao fluxo (R) no circuito. A relação é descrita pela equação simplificada mostrada a seguir (que é o equivalente hidráulico da Lei de Ohm).

$$Q = (P_{in} - P_{out}) / R \tag{7.2}$$

Se o circuito hidráulico for o sistema circulatório, o fluxo volumétrico se torna o débito cardíaco (DC), a pressão de entrada é a PAM, a pressão de saída é a pressão média no átrio direito (P_{AD}) e a resistência ao fluxo é a resistência vascular sistêmica (RVS). As relações equivalentes no sistema circulatório são as seguintes:

$$DC = (PAM - P_{AD}) / RVS \tag{7.3}$$

Rearranjando os termos que identificam os determinantes da PAM:

$$PAM = (DC \times RVS) + P_{AD} \tag{7.4}$$

A pressão atrial direita é desprezível na maioria dos pacientes, e assim a P_{AD} frequentemente é eliminada da equação (quando não há insuficiência cardíaca direita).

Choque circulatório

Os determinantes da PAM na equação 7.4 são as bases para os três tipos gerais de choque circulatório; ou seja,

- a) P_{AD} baixa = choque hipovolêmico
- b) DC baixo = choque cardiogênico
- c) RVS baixa = choque vasogênico (p. ex., choque séptico)

Dessa forma, os determinantes da PAM são o foco central da abordagem diagnóstica à hipotensão e choque circulatório. O manejo do choque circulatório requer a monitoração cuidadosa da PAM, preferivelmente com registros de pressão intra-arterial. Uma PAM ≥ 65 mmHg é um dos objetivos do manejo (10, 12).

Artefatos do registro

Sistemas de registro cheios de líquido podem produzir artefatos que distorcem ainda mais a onda de PA. O não reconhecimento desses artefatos pode levar a erros no manejo da PA.

Sistemas ressonantes

As pressões vasculares são registradas por tubos plásticos cheios de líquido que conectam os cateteres arteriais com transdutores de pressão. Esse sistema preenchido com líquido pode oscilar espontaneamente, e as oscilações podem distorcer as ondas de PA (13, 14).

O desempenho de um sistema ressonante é definido por dois fatores: a frequência ressonante e o fator de atenuação do sistema. A frequência ressonante é a frequência de oscilações inerentes produzidas no sistema quando ele é perturbado. Quando a frequência de um sinal de entrada se aproxima da frequência ressonante do sistema, as oscilações residentes se somam ao sinal que está entrando e o ampliam. Esse tipo de sistema é chamado de sistema *sem atenuação*. O fator de atenuação é uma medida da tendência do sistema de atenuar o sinal entrante. Um sistema ressonante com um fator de atenuação alto é chamado de sistema *hiperatenuado*.

Distorção da onda

Três ondas obtidas de diferentes sistemas de registro são apresentadas na Figura 7.5. A onda no Painel A, com o pico arredondado e entalhe dicrótico, é a onda normal esperada de um sistema de registro sem distorção. A onda no Painel B, com um pico sistólico agudo, é de um sistema de registro sem atenuação. Os sistemas de registro sem atenuação são populares para o registro da pressão devido à sua característica de resposta rápida, mas esses sistemas podem amplificar a pressão sistólica em até 25 mmHg (15). A onda no Painel C mostra um pico sistólico atenuado e uma pressão de pulso estreita. Essa onda é de um sistema hiperatenuado. A hiperatenuação reduz o ganho do sistema e atenua a onda de pressão. A hiperatenuação pode ser o resultado de uma obstrução parcial do cateter por um trombo ou por bolhas de ar no circuito de registro.

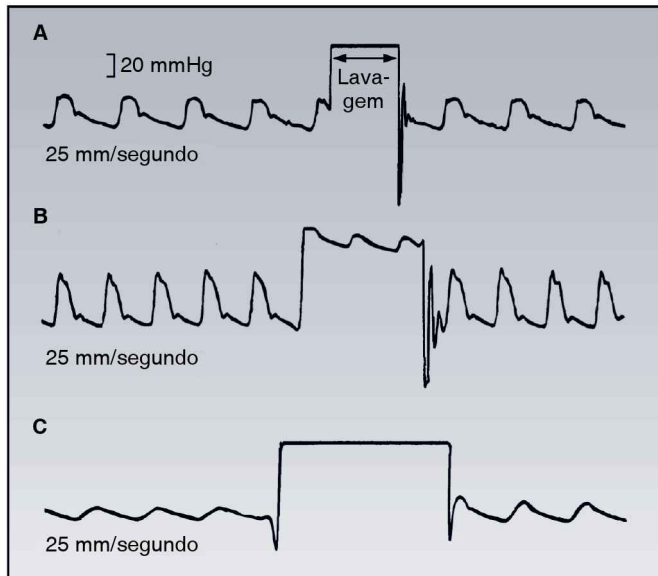


FIGURA 7.5 Teste de lavagem rápido. A, teste normal; B, sistema subatenuado; C, sistema hiperatenuado. Veja mais informações no texto a seguir.

O teste da lavagem rápido

Uma lavagem pressurizada no sistema de tubos-cateter pode ajudar a determinar se o sistema de registro está distorcendo a onda de pressão (14, 15). A maioria dos sistemas transdutores disponíveis comercialmente são equipados com válvula unidirecional que pode ser usada para proceder à lavagem a partir de uma fonte pressurizada. A Figura 7.5 mostra os resultados de um teste de lavagem em três situações diferentes; a resposta quando a lavagem é liberada ajudará a caracterizar o sistema. No Painel A, a lavagem é seguida por pico de alta frequência. Esse é o comportamento normal de um sistema cheio de líquido. No painel B, a lavagem produz uma resposta de frequência mais lenta. Isso é característico de um sistema subatenuado, que irá produzir algum grau de amplificação sistólica (como sugerido pelo pico estreitado nas ondas de pressão). O teste da lavagem mostrado no Painel C não produz nenhuma oscilação. Isso indica que o sistema é hiperatenuado e atenuará a onda da PA e produzirá um registro de pressão sistólica falsamente baixo.

PALAVRA FINAL

*A maior parte da ignorância é transponível;
nós não sabemos porque não queremos saber.*

Aldous Huxley

A característica mais perturbante da medida indireta da PA não é a sua acurácia limitada, mas a falta universal de competência na metodologia.

Em dois estudos apresentados no capítulo (2, 3), *ninguém* mediu a PA corretamente! Isso é embaraçoso, inaceitável e perigoso.

Como as medidas de PA são realizadas tão frequentemente, o impacto de falsas leituras pode ser enorme. Por exemplo, cerca de 85% dos adultos nos Estados Unidos (cerca de 180 milhões) medem a pressão pelo menos uma vez ao ano – se 3% das medidas estiverem falsamente elevadas (um erro comum), então cerca de 5,4 milhões de novos casos de hipertensão serão criados a cada ano. Isso explicaria porque há atualmente 74,6 milhões de adultos nos Estados Unidos com hipertensão (17) (mais do que toda a população da França!).

A American Heart Association publica diretrizes para a medição indireta da PA (1), e todos os médicos devem ler essas diretrizes repetidamente.

REFERÊNCIAS

Diretrizes de prática clínica

1. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Sub-committee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111:697–716.

Métodos indiretos

2. McKay DW, Campbell NR, Parab LS, et al. Clinical assessment of blood pressure. *J Hum Hypertens* 1990; 4:639–645.
3. Villegas I, Arias IC, Bortero A, Escobar A. Evaluation of the technique used by health-care workers for taking blood pressure. *Hypertension* 1995; 26:1204–1206.
4. Bur A, Hirschl M, Herkner H, et al. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28:371–376.
5. Shevchenko YL, Tsitlik JE. 90th anniversary of the development by Nicolai S. Korotkoff of the auscultatory method of measuring blood pressure. *Circulation* 1996; 94: 116–118.
6. Ellestad MH. Reliability of blood pressure recordings. *Am J Cardiol* 1989; 63:983–985.
7. van Montfrans GA. Oscillometric blood pressure measurement: progress and problems. *Blood Press Monit* 2001; 6:287–290.
8. Smulyan S, Safar ME. Blood pressure measurement: retrospective and prospective views. *Am J Hypertens* 2011; 24:628–634.
9. Cohn JN. Blood pressure measurement in shock. *JAMA* 1967; 199:118–122.

Medidas diretas

10. Augusto J-L, Teboul J-L, Radermacher P, Asfar P. Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states. *Intens Care Med* 2011; 37:411–419.
11. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990; 251–269.
12. Shapiro DS, Loiacono LA. Mean arterial pressure: therapeutic goals and pharmacologic support. *Crit Care Clin* 2010; 26:285–293.
13. Gardner RM. Direct blood pressure measurement dynamic response requirements. *Anesthesiology* 1981; 54:227–236.

14. Darovic GO, Vanriper S, Vanriper J. Fluid-filled monitoring systems. In Darovic GO, ed. *Hemodynamic monitoring*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 149–175.
15. Kleinman B, Powell S, Kumar P, Gardner RM. The fast flush test measures the dynamic response of the entire blood pressure monitoring system. *Anesthesiology* 1992; 77:1215–1220.
16. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update. *Circulation* 2011; 123:e18–e209.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CATETER DE ARTÉRIA PULMONAR

Um holofote não pode ser usado de modo efetivo sem um conhecimento razoavelmente completo do território onde será feita a busca.

Fergus Macartney, FRCP

O cateter de artéria pulmonar é um equipamento versátil de monitoração que fornece uma riqueza de informações sobre o desempenho cardíaco e o transporte sistêmico de oxigênio. Introduzido em 1970 (1), o cateter ganhou rapidamente popularidade e se tornou um item importante no manejo de pacientes graves no final do século XX. Os benefícios do cateter de artéria pulmonar (CAP) como equipamento de monitoração não se traduziram em um benefício na sobrevida na maioria dos pacientes (2-4). Como resultado, a popularidade do cateter tem declinado acentuadamente ao longo da última década, e o seu uso está reservado atualmente para casos de insuficiência cardíaca refratária ou instabilidade hemodinâmica de etiologia incerta com risco à vida (5, 6).

Este capítulo descreve a multiplicidade de parâmetros hemodinâmicos que podem ser monitorados pelo CAP. As relações fisiológicas e as aplicações clínicas desses parâmetros são descritas nos Capítulos 9 e 10.

O CATETER

O CAP foi concebido por um cardiologista chamado Jeremy Swan (1), que desenhou um cateter equipado com um pequeno balão flutuante. Quando inflado, o balão permitia que o fluxo de sangue venoso transportasse o cateter pelo lado direito do coração para uma das artérias pulmonares (como a flutuação em um rio em um barco inflável). Esse princípio de *flutuação do balão* permite que a cateterização do coração direito seja realizada à beira do leito, sem orientação fluoroscópica.

Características

As características básicas de um CAP são apresentadas na Figura 8.1. O cateter tem 110 cm de comprimento e um diâmetro externo de 2,3 mm (French 7).

Há dois canais internos: um percorre todo o comprimento do cateter e se abre na sua ponta (lúmen distal ou da artéria pulmonar), e o outro termina a 30 cm da sua ponta, o que deve colocá-lo no átrio direito (lúmen proximal ou do AD). A ponta do cateter é equipada com um pequeno balão inflável (capacidade de 1,5 mL). Quando completamente inflado, o balão cria um recesso para a ponta do cateter que impede que ela danifique a parede dos vasos à medida que o cateter avança no vaso. O cateter também tem um pequeno termistor (isto é, um transdutor que capta mudanças de temperatura), que está localizado próximo da ponta do cateter. Esse equipamento está envolvido na medida do débito cardíaco (DC) e será descrito com mais detalhes mais adiante.

Colocação

O CAP é inserido por meio de um introdutor de grande calibre (8-9 French) que é colocado na veia subclávia ou na veia jugular interna (VJI) (ver Figura 8.1). O lúmen distal do cateter é conectado a um transdutor de pressão para monitorar as pressões vasculares durante a inserção. Quando o CAP é passado pelo introdutor e entra na veia cava superior (VCS), aparecem ondas de pressão venosa. Quando isso ocorre, o balão é inflado com 1,5 mL de ar, e o cateter é avançado com o balão inflado. A localização da ponta do cateter é determinada pelos registros de pressão gravados a partir do lúmen distal, como mostrado na Figura 8.2.

1. A pressão da VCS é identificada por um formato de onda de pressão venosa, que aparece como oscilações de pequena amplitude. Essa pressão

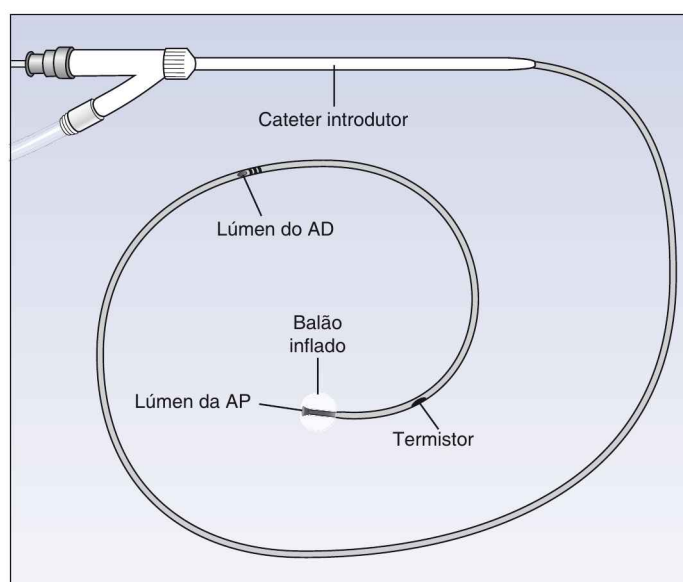


FIGURA 8.1 As características básicas de um CAP. Observa-se que o CAP foi introduzido por meio de um cateter introdutor de grande calibre que tem uma porta de infusão lateral.

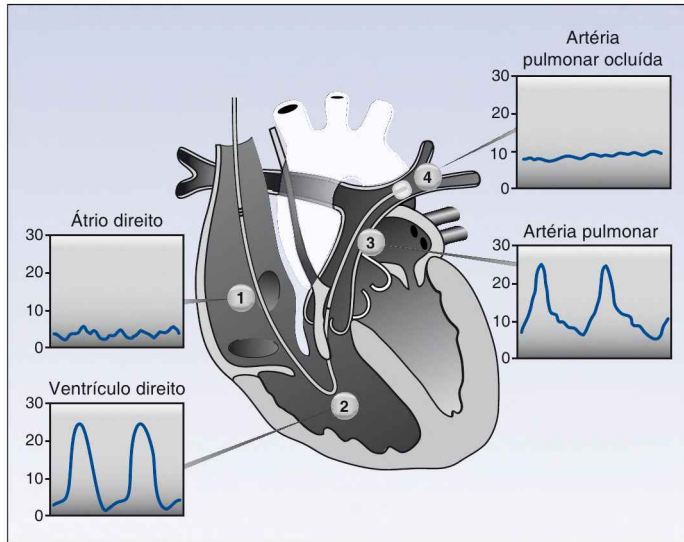


FIGURA 8.2 Formatos de onda de pressão em diferentes pontos ao longo do curso normal de um cateter de artéria pulmonar (CAP). Esses formatos de onda são usados para identificar a localização da ponta do cateter à medida que ele é avançado.

permanece inalterada após a ponta do cateter ser avançada para o átrio direito.

2. Quando a ponta do cateter avança através da válvula tricúspide para o ventrículo direito, aparece uma onda pulsátil. A pressão de pico (sistólica) é uma função da força de contração do ventrículo direito, e a menor pressão (diastólica) é equivalente à pressão atrial direita.
3. Quando o cateter se move através da válvula pulmonar para dentro do tronco da artéria pulmonar, o formato de onda mostra uma elevação súbita na pressão diastólica sem alteração na pressão sistólica. A elevação na pressão diastólica é causada por resistência ao fluxo na circulação pulmonar.
4. À medida que o cateter avança ao longo da AP, o formato de onda pulsátil desaparece, deixando um formato de onda de pressão não pulsátil que geralmente está ao mesmo nível da pressão diastólica da onda pulsátil. Essa é a pressão de cunha da artéria pulmonar, ou simplesmente *pressão em cunha*, e é um reflexo da pressão de enchimento do lado esquerdo do coração (ver a próxima seção).
5. Quando o traçado da pressão de cunha aparece, o cateter é deixado nesse local (não é mais avançado). O balão então é desinflado, e a onda de pressão pulsátil deve reaparecer. O CAP deve ser fixado no local, e o balão deve ser deixado desinflado.

Ocasionalmente, a pressão pulsátil nas APs nunca desaparece, independentemente de avançar o cateter ao máximo (observação inexplicada). Se isso ocorrer, a pressão diastólica da AP pode ser usada como uma medida

substituta da pressão de cunha (as duas pressões devem ser equivalentes na ausência de hipertensão pulmonar).

A PRESSÃO DE CUNHA

A pressão de cunha é obtida pela insuflação lenta do balão na ponta do CAP até que a pressão pulsátil desapareça, como mostrado na Figura 8.3. Observa-se que a pressão de cunha está ao mesmo nível da pressão diastólica da AP. Essa relação está alterada na hipertensão pulmonar, na qual a pressão de cunha é mais baixa do que a pressão diastólica da AP.

Traçado da pressão de cunha

A pressão de cunha representa a pressão venosa no lado esquerdo do coração, e a seção ampliada da pressão de cunha na Figura 8.3 mostra um contorno venoso típico que é similar à pressão venosa no lado direito do coração. A onda *a* é produzida pela contração atrial esquerda, a onda *c* é produzida pelo fechamento da válvula mitral (durante a contração isométrica do ventrículo esquerdo) e a onda *v* é produzida pela contração sistólica do ventrículo esquerdo contra uma válvula mitral fechada. Frequentemente é difícil distinguir esses componentes, mas ondas *v* proeminentes são prontamente aparentes em pacientes com regurgitação mitral.

Princípio da pressão de cunha

O princípio da pressão de cunha é ilustrado na Figura 8.4. Quando o balão no CAP é inflado para obstruir o fluxo ($Q = 0$), há uma coluna estática de sangue entre a ponta do cateter e o átrio esquerdo, e a pressão de cunha na ponta do cateter (P_w , do inglês *wedge pressure*) é equivalente à pressão capilar pulmonar (P_C , do inglês *pulmonar capillary pressure*) e à pressão no átrio esquerdo (P_{AE}). Em resumo: se $Q = 0$, então $P_w = P_C = P_{AE}$. Se a válvula mitral estiver se comportando normalmente, a pressão atrial esquerda (pressão de



FIGURA 8.3 Traçado de pressão mostrando a transição de uma pressão pulsátil de artéria pulmonar (AP) para uma pressão de oclusão do balão (de cunha). A área ampliada mostra os componentes da pressão de cunha: onda *a* (contração atrial), onda *c* (fechamento da válvula mitral) e onda *v* (contração ventricular).

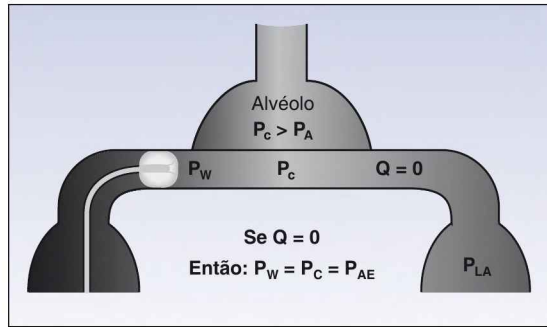


FIGURA 8.4 O princípio da medida da pressão de cunha. Quando o fluxo cessa devido à insuflação do balão ($Q = 0$), a pressão de cunha (P_w) é equivalente à pressão capilar pulmonar (P_c) e à pressão no átrio esquerdo (P_{AE}). Isso ocorre apenas na região pulmonar mais dependente, onde a pressão capilar pulmonar (P_c) é maior do que a pressão alveolar (P_A).

cunha) será equivalente à pressão diastólica final (a pressão de enchimento) do ventrículo esquerdo. Portanto, *na ausência de doença da válvula mitral, a pressão de cunha é uma medida da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.*

Influência da pressão alveolar

A pressão de cunha refletirá a pressão atrial esquerda apenas se a pressão capilar pulmonar for maior do que a pressão alveolar ($P_c > P_A$ na Figura 8.4); caso contrário, a pressão de cunha refletirá a pressão alveolar. A pressão capilar excede a pressão alveolar quando a ponta do CAP está abaixo do nível do átrio esquerdo, ou posterior ao átrio esquerdo em posição supina. A maioria dos CAPs entra em regiões dependentes do pulmão naturalmente (porque o fluxo sanguíneo é maior nessas regiões), e os raios X laterais raramente são obtidos para se verificar a posição da ponta do cateter.

Variações respiratórias na pressão de cunha sugerem que a ponta do cateter esteja em uma região na qual a pressão alveolar excede a pressão capilar (7). Nessa situação, a pressão de cunha deve ser medida ao final da expiração, quando a pressão alveolar é mais próxima da pressão atmosférica (zero). A influência da pressão intratorácica nas pressões de enchimento cardíaco é descrita com mais detalhes no Capítulo 9.

Variações espontâneas

Além das variações respiratórias, a pressão venosa central (PVC) e a pressão de cunha podem variar espontaneamente, independentemente de qualquer alteração nos fatores que influenciam essas pressões. A variação espontânea na pressão de cunha é de ≤ 4 mmHg em 60% dos pacientes, mas pode ser de até 7 mmHg (8). Em geral, *uma alteração na pressão de cunha deve exceder 4 mmHg para ser considerada uma alteração clinicamente significativa.*

Pressão de cunha vs. hidrostática

A pressão de cunha frequentemente é confundida com a pressão hidrostática nos capilares pulmonares, mas esse não é o caso (9, 10). A pressão de cunha

é medida na ausência de fluxo sanguíneo. Quando o balão é desinflado e o fluxo retorna, a pressão nos capilares pulmonares (P_C) será maior do que a pressão no átrio esquerdo (P_{AE}), e a diferença nas pressões será dependente da velocidade de fluxo (Q) e da resistência ao fluxo nas veias pulmonares (R_V); ou seja,

$$P_C - P_{AE} = Q \times R_V \quad (8.1)$$

Como a pressão de cunha é equivalente à pressão atrial esquerda, a Equação 8.1 pode ser refeita usando-se a pressão de cunha (P_W) como substituta para a pressão do átrio esquerdo (P_{AE}).

$$P_C - P_W = Q \times R_V \quad (8.2)$$

Portanto, a pressão de cunha e a pressão hidrostática capilar devem ser diferentes para criar um gradiente de pressão de fluxo venoso para o lado esquerdo do coração. A magnitude dessa diferença não é clara porque não é possível determinar a R_V . Contudo, a discrepância entre as pressões de cunha e hidrostática capilar pode ser ampliada em pacientes críticos, porque condições que promovem venoconstrição pulmonar (ou seja, aumentam a R_V), como hipoxemia, endotoxemia e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (11, 12), são comuns nesses pacientes.

Pressão de cunha na síndrome da angústia respiratória aguda

A pressão de cunha é usada para diferenciar o edema pulmonar hidrostático da SARA. Uma pressão de cunha normal é considerada evidência de SARA (13). Contudo, como a pressão hidrostática capilar é maior do que a pressão de cunha, uma medida de pressão de cunha normal não excluirá o diagnóstico de edema pulmonar hidrostático. Portanto, o uso de uma pressão de cunha normal como um critério diagnóstico de SARA deve ser abandonado.

DÉBITO CARDÍACO POR TERMODILUIÇÃO

A habilidade para medir o DC aumenta a capacidade de monitoração do CAP de dois parâmetros (isto é, pressão venosa central [PVC] e pressão de cunha) para mais de 10 parâmetros (ver Tabelas 8.1 e 8.2), permitindo uma avaliação do desempenho cardíaco e do transporte sistêmico de oxigênio.

O método de diluição do indicador de medição do fluxo sanguíneo se baseia na premissa de que, quando uma substância indicadora é adicionada ao sangue circulante, a velocidade do fluxo sanguíneo é inversamente proporcional à alteração na concentração do indicador ao longo do tempo. Se o indicador for a temperatura, o método é conhecido como *termodiluição*.

O método de termodiluição é ilustrado na Figura 8.5. Uma solução salina ou de glicose, mais fria do que o sangue, é injetada na porta proximal do cateter no átrio direito. O líquido frio é misturado com o sangue nas câmaras direitas, e o sangue resfriado é ejetado na artéria pulmonar e flui pelo termistor na porção distal do cateter. O termistor registra a alteração na temperatura sanguínea ao longo do tempo; a área sob a curva é inversamente

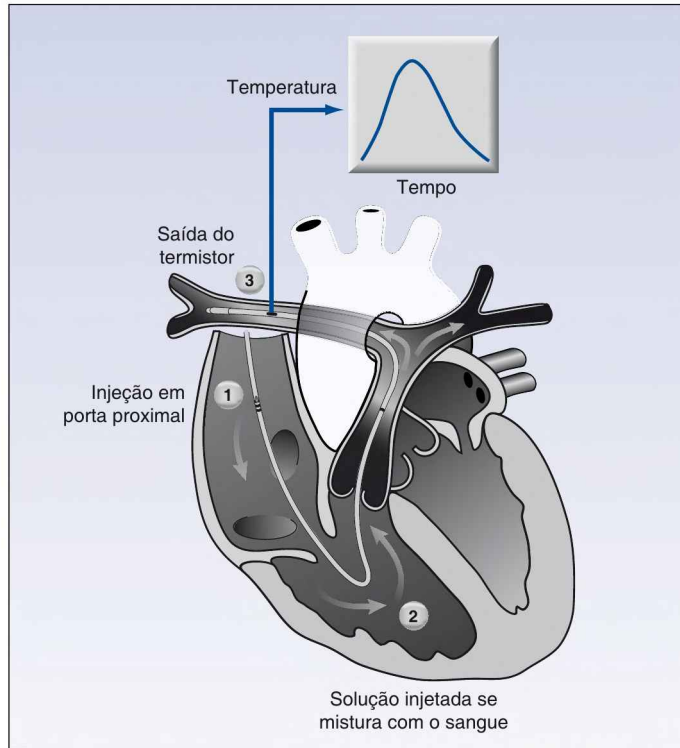


FIGURA 8.5 O método de termodiluição para medição do débito cardíaco (DC). Ver texto para explicação.

proporcional à velocidade do fluxo sanguíneo na artéria pulmonar, que, na ausência de *shunts* intracardíacos, é equivalente ao DC. Monitores eletrônicos integram a área sob as curvas de temperatura-tempo e fornecem um registro digital do DC calculado.

Curvas de termodiluição

Exemplos de curvas de termodiluição são apresentados na Figura 8.6. A curva de baixo DC (painel superior) tem uma elevação e queda gradual, e a curva de alto débito (painel do meio) tem uma elevação rápida, um pico abreviado e uma descida aguda. Observa-se que a área sob a curva de baixo DC é maior do que a área sob a curva de alto débito; ou seja, as áreas sob as curvas são inversamente relacionadas com a taxa de fluxo.

Fontes de erro

Medidas seriadas são recomendadas para cada determinação de DC. Três medidas são suficientes se elas diferirem em 10% ou menos, e o DC é obtido como uma média de todas as medidas. Medidas seriadas que diferem em mais de 10% são consideradas não confiáveis (14).

Variabilidade

O DC por termodiluição pode variar em até 10% sem qualquer alteração aparente na condição clínica do paciente (15). Portanto, uma alteração no DC por termodiluição deve exceder 10% para ser considerada clinicamente significativa.

Regurgitação tricúspide

O fluxo regurgitante através da válvula tricúspide pode ser comum durante ventilação mecânica (VM) com pressão positiva. Essa condição permite que o líquido indicador seja recirculado, produzindo uma curva de termodiluição prolongada, de baixa amplitude, similar à curva de baixo DC no quadro inferior da Figura 8.6. Isso resulta em um DC por termodiluição falsamente baixo (16).

Shunts intracardíacos

Os *shunts* intracardíacos produzem medidas de DC por termodiluição falsamente altos. Nos *shunts* direita-esquerda, uma porção do líquido indicador frio passa pelo *shunt*, criando, assim, uma curva de termodiluição abreviada similar à curva de alto débito no painel do meio da Figura 8.6. Nos *shunts* esquerda-direita, a curva de termodiluição é abreviada, porque o sangue desviado aumenta o volume sanguíneo nas câmaras direitas, e isso dilui a solução indicadora injetada.

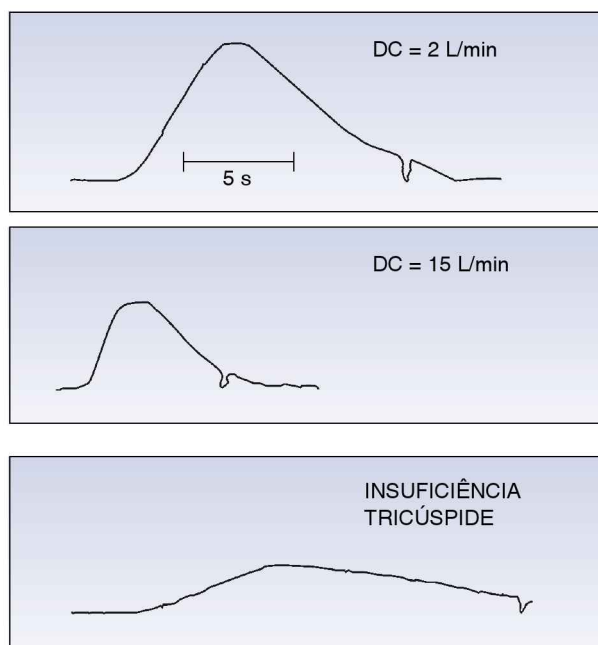


FIGURA 8.6 Curvas de termodiluição para um baixo débito cardíaco (*painel superior*), um alto débito cardíaco (*painel do meio*) e insuficiência tricúspide (*painel inferior*). A inflexão aguda em cada curva marca o final do período de medida.

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

O CAP fornece uma multiplicidade de informações sobre a função cardiovascular e transporte sistêmico de oxigênio. Essa seção fornece uma breve descrição dos parâmetros hemodinâmicos que podem ser mensurados ou derivados a partir do CAP. Tais parâmetros estão incluídos na Tabela 8.1.

Tamanho corporal

Parâmetros hemodinâmicos frequentemente são expressos em relação ao tamanho corporal, e a medida popular para medidas hemodinâmicas é a área de superfície corporal (ASC), que pode ser determinada com a simples equação mostrada a seguir (17).

$$ASC (m^2) = [A (cm) + P (kg) - 60]/100 \quad (8.3)$$

Por que não usar o peso corporal para ajustar para o tamanho do corpo? A ASC foi escolhida para as medidas hemodinâmicas, pois o DC está ligado à taxa metabólica, e a taxa de metabolismo basal é expressa em termos de ASC. Um adulto médio tem uma área de superfície corporal de 1,7 m².

Parâmetros cardiovasculares

Os parâmetros seguintes são usados para avaliar a função cardiovascular e a pressão arterial média (PAM). Os limites normais para esses parâmetros são apresentados na Tabela 8.1. Os parâmetros ajustados por superfície de área corporal são identificados pelo termo *índice*.

Pressão venosa central

Quando o CAP está colocado adequadamente, a porta proximal do cateter deve estar situada no átrio direito, e a pressão registrada nessa porta deve ser a pressão do átrio direito (P_{AD}). Como mencionado, a pressão no átrio direito é a mesma pressão na VCS, e essas pressões são chamadas coletiva-

Parâmetros hemodinâmicos e transporte de oxigênio		
Parâmetro	Abreviação	Faixa normal
Pressão venosa central	PVC	1-5 mmHg
Pressão de cunha da artéria pulmonar	PAWP	6-12 mmHg
Índice cardíaco	IC	2,4-4 L/min/m ²
Índice de volume sistólico	IVS	20-40 ml/m ²
Índice de resistência vascular sistêmica	IRVS	25-30 unidades Wood†
Índice de resistência vascular pulmonar	IRVP	1-2 unidades Wood†
Oferta de oxigênio (Índice)	DO ₂	520-570 mL/min/m ²
Consumo de oxigênio (Índice)	VO ₂	110-160 mL/min/m ²
Taxa de extração de oxigênio	TEO ₂	0,2-0,3

† mmHg/L/min/m².

mente de pressão venosa central (PVC). Na ausência de disfunção da válvula tricúspide, a PVC deve ser equivalente à pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD).

$$PVC = P_{AD} = PDFVD \quad (8.4)$$

A PVC é usada como a medida da pressão de enchimento ventricular direito. A faixa normal para a PVC é de 0 a 5 mmHg, e pode ser uma pressão negativa em posição sentada. A PVC é uma medida popular em cuidados intensivos, sendo descrita em mais detalhes no próximo capítulo.

Pressão de cunha da artéria pulmonar

A pressão de cunha da artéria pulmonar, descrita neste capítulo, é uma medida da pressão do átrio esquerdo (P_{AE}), que é equivalente à pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE) quando a função da válvula mitral é normal.

$$PAWP = P_{AE} = PDFVE \quad (8.5)$$

A pressão de cunha é uma medida da pressão de enchimento ventricular esquerdo. Ela é discretamente maior do que a PVC (para manter o forame oval fechado), e a faixa normal é de 6 a 12 mmHg.

Índice cardíaco

O DC por termodiluição é o volume sistólico médio do coração em períodos de um minuto. Geralmente é corrigido para a ASC e é chamado de *índice cardíaco* (IC).

$$IC = DC/ASC \quad (8.6)$$

Em um adulto médio, o índice cardíaco é de cerca de 60% do DC, e a faixa normal é 2,4 a 4 L/min/m².

Índice de volume sistólico

O coração é uma bomba de ejeção, e o volume sistólico é o volume de sangue ejetado pelos ventrículos em um ciclo de bombeamento. O volume sistólico é equivalente ao volume de ejeção médio por minuto (o DC medido) dividido pela frequência cardíaca (FC). Quando o índice cardíaco (IC) é usado, o parâmetro é chamado de *índice de volume sistólico* (IVS).

$$IVS = IC/FC \quad (8.7)$$

O IVS é uma medida do desempenho sistólico do coração durante um ciclo cardíaco. A faixa normal em adultos é de 20 a 40 mL/m².

Índice de resistência vascular sistêmica

A resistência hidráulica na circulação sistêmica não é uma quantidade mensurável por inúmeros motivos (p. ex., a resistência é dependente de fluxo

e varia em diferentes regiões). Por outro lado, a RVS é uma medida global da relação entre a pressão sistêmica e o fluxo. A RVS é diretamente proporcional ao gradiente de pressão da aorta ao átrio direito (PAM-PVC) e é inversamente relacionada ao DC.

$$\text{IRVS} = (\text{PAM} - \text{PVC}) / \text{IC} \quad (8.8)$$

A IRVS é expressa em unidades Wood (mmHg/L/min/m²), que pode ser multiplicada por 80 para obter unidades de resistência mais convencionais (dinas*seg⁻¹*cm⁻⁵/m²), mas essa conversão não oferece vantagem (18).

Índice de resistência vascular pulmonar

A resistência vascular pulmonar (RVP) tem as mesmas limitações já citadas para a RVS. A RVP é uma medida global da relação entre a pressão e o fluxo nos pulmões e é derivada do gradiente de pressão entre a AP e o átrio esquerdo, dividido pelo DC. Como a pressão de cunha da artéria pulmonar é equivalente à pressão atrial esquerda, o gradiente de pressão através dos pulmões pode ser expresso como a diferença entre a pressão média na AP e a pressão de cunha (PAP-P_w).

$$\text{IRVP} = (\text{PAP} - \text{P}_w) / \text{IC} \quad (8.9)$$

Assim como o IRVS, o IRVP é expresso em unidades Wood (mmHg/L/min/m²), que pode ser multiplicada por 80 para obter unidades de resistência mais convencionais (dinas*seg⁻¹*cm⁻⁵/m²).

Parâmetros do transporte de oxigênio

Os parâmetros do transporte de oxigênio fornecem uma medida global (todo corpo) da oferta de oxigênio e do consumo de oxigênio. Esses parâmetros são descritos em detalhes no Capítulo 10 e são apresentados aqui brevemente.

Oferta de oxigênio

A taxa de transporte de oxigênio no sangue arterial é chamada de *oferta de oxigênio* (DO₂) e é função do DC (ou IC) e da concentração de oxigênio no sangue arterial (CaO₂).

$$\text{DO}_2 = \text{IC} \times \text{CaO}_2 \quad (8.10)$$

A concentração de O₂ no sangue arterial (CaO₂) é uma função da concentração de hemoglobina (Hb) e do percentual de saturação de hemoglobina com oxigênio (SaO₂): CaO₂ = 13,4 × Hb × SaO₂. Portanto, a equação do DO₂ pode ser reformulada como:

$$\text{DO}_2 = \text{IC} \times (13,4 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) \quad (8.11)$$

O DO₂ é expresso em mL/min/m² (se o índice cardíaco for usado, em vez do DC), e a faixa normal é apresentada na Tabela 8.1.

Consumo de oxigênio

A captação de oxigênio (VO_2), também chamada de consumo de oxigênio, é a taxa com a qual o oxigênio é retirado dos capilares sistêmicos pelos tecidos. O VO_2 é calculado como o produto do DC (ou IC) e a diferença na concentração de oxigênio entre o sangue arterial e o venoso ($CaO_2 - CvO_2$). O sangue venoso, nesse caso, é o sangue venoso "misto" na AP.

$$VO_2 = IC \times (CaO_2 - CvO_2) \quad (8.12)$$

Se o CaO_2 e o CvO_2 forem decompostos em seus componentes, a equação do VO_2 pode ser reescrita como:

$$VO_2 = IC \times 13,4 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \quad (8.13)$$

(Em que SaO_2 e SvO_2 são as saturações de oxi-hemoglobina no sangue arterial e venoso misto, respectivamente.) O VO_2 é expresso em mL/min/m² (quando o índice cardíaco é usado, em vez do DC), e a faixa normal é apresentada na Tabela 8.1. Um VO_2 baixo (< 100 mL/min/m²) é evidência de comprometimento do metabolismo aeróbio.

Taxa de extração de oxigênio

A taxa de extração de oxigênio (TEO_2) é o percentual de captação do oxigênio da microcirculação sistêmica e é equivalente à razão entre o consumo de O_2 e a oferta de O_2 . Multiplicando-se o coeficiente por 100, acha-se a porcentagem.

$$TEO_2 = VO_2/DO_2 \times 100 \quad (8.14)$$

A TEO_2 é uma medida do equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio. Ela é normalmente de cerca de 25%, significando que 25% do oxigênio fornecido aos capilares sistêmicos é captado pelos tecidos.

APLICAÇÕES**Padrões hemodinâmicos**

A maioria dos problemas hemodinâmicos pode ser identificada observando-se o padrão de alteração em três parâmetros hemodinâmicos: pressão de enchimento cardíaco (PVC ou PAWP), DC e RVS ou RVP. Isso é demonstrado na Tabela 8.2 usando-se as três formas clássicas de choque: hipovolêmico, cardiogênico e vasogênico. Cada uma dessas condições produz um padrão distinto de alterações nos três parâmetros. Como há três parâmetros e três condições possíveis (baixo, normal ou alto), há 3³ ou 27 padrões hemodinâmicos possíveis, cada um representando uma condição hemodinâmica distinta.

Oxigenação tecidual

Os padrões hemodinâmicos descritos podem identificar um problema hemodinâmico, mas não fornecem informações sobre o impacto do problema

Padrões hemodinâmicos nos diferentes tipos de choque

Parâmetro	Choque hipovolêmico	Choque cardiogênico	Choque vasogênico
PVC ou PAWP	Baixa	Alta	Baixa
DC	Baixo	Baixo	Alto
RVS	Alta	Alta	Baixa

PVC, pressão venosa central; PAWP, pressão de cunha da artéria pulmonar; DC, débito cardíaco; RVS, resistência vascular sistêmica.

sobre a oxigenação tecidual. A adição do consumo de oxigênio (VO_2) corrigirá essa deficiência, podendo ajudar a identificar um estado de choque clínico. O choque clínico pode ser definido como uma condição na qual a oxigenação tecidual é inadequada para as necessidades do metabolismo aeróbio. Como um VO_2 abaixo do normal pode ser usado como evidência indireta de metabolismo aeróbio limitado em oxigênio, um VO_2 subnormal pode ser usado como evidência indireta de choque clínico. O seguinte exemplo mostra como o VO_2 pode melhorar a avaliação de um paciente com falência da bomba cardíaca.

Sem a medida do VO_2 na Tabela 8.3, é impossível diferenciar uma insuficiência cardíaca compensada de um choque cardiogênico. Isso ilustra como a monitoração do transporte de oxigênio pode ser usada para determinar as consequências das anormalidades hemodinâmicas sobre a oxigenação sistêmica. A monitoração do transporte de oxigênio é descrita em mais detalhes no Capítulo 10.

PALAVRA FINAL

Independentemente da riqueza de informações fisiologicamente relevantes que o CAP fornece, o CAP foi difamado e quase abandonado nos últimos anos porque estudos clínicos mostraram um risco adicional com pouco ou nenhum benefício sobre a mortalidade em pacientes com CAP (2-4). Os seguintes pontos apoiam o uso do CAP.

1. O primeiro é o simples fato de o CAP ser um equipamento de monitoração, não uma terapia. Se um CAP for colocado para avaliar um problema e ele

Insuficiência cardíaca compensada vs. choque cardiogênico

Insuficiência cardíaca	Choque cardiogênico
PVC alta	PVC alta
IC baixo	IC baixo
IRVS alto	IRVS alto
VO_2 normal	VO_2 baixo

PVC, pressão venosa central; IC, índice cardíaco; IRVS, Índice de resistência vascular sistêmica; VO_2 , consumo de oxigênio.

detectar um distúrbio intratável (p. ex., choque cardiogênico), o problema não é o cateter, mas sim a falta de uma terapia efetiva. Os desfechos clínicos devem ser usados para avaliar terapias, não medidas.

2. Além disso, as pesquisas indicam que os *médicos frequentemente não compreendem as medidas fornecidas pelos CAPs* (19, 20). Qualquer ferramenta pode ser uma arma em mãos erradas.
3. Por fim, o uso incessante das taxas de mortalidade para avaliar intervenções de cuidados críticos é problemático, porque a *presunção de que todas as intervenções devem salvar vidas para serem valiosas é falha*. As intervenções devem ter (e têm) objetivos mais específicos e imediatos além de vida ou morte. No caso de um equipamento de monitoração, o objetivo é fornecer informações clínicas, e o CAP atinge esse objetivo com distinção.

REFERÊNCIAS

1. Swan HJ. The pulmonary artery catheter. *Dis Mon* 1991; 37:473–543.
2. The ESCAPE Investigators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294:1625–1633.
3. The NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213–2224.
4. Harvey S, Young D, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003408.
5. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. *Circulation* 2009; 119:147–152.
6. Kahwash R, Leier CV, Miller L. Role of pulmonary artery catheter in diagnosis and management of heart failure. *Cardiol Clin* 2011; 29:281–288.
7. O'Quin R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement, and interpretation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:319–326.
8. Nemens EJ, Woods SL. Normal fluctuations in pulmonary artery and pulmonary capillary wedge pressures in acutely ill patients. *Heart Lung* 1982; 11:393–398.
9. Cope DK, Grimbert F, Downey JM, et al. Pulmonary capillary pressure: a review. *Crit Care Med* 1992; 20:1043–1056.
10. Pinsky MR. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2003; 24:549–560.
11. Tracey WR, Hamilton JT, Craig ID, Paterson NAM. Effect of endothelial injury on the responses of isolated guinea pig pulmonary venules to reduced oxygen tension. *J Appl Physiol* 1989; 67:2147–2153.
12. Kloess T, Birkenhauer U, Kottler B. Pulmonary pressure–flow relationship and peripheral oxygen supply in ARDS due to bacterial sepsis. *Second Vienna Shock Forum*, 1989:175–180.
13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American–European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–824.
14. Nadeau S, Noble WH. Limitations of cardiac output measurement by thermodilution. *Can J Anesth* 1986; 33:780–784.
15. Sasse SA, Chen PA, Berry RB, et al. Variability of cardiac output over time in medical intensive care unit patients. *Chest* 1994; 22:225–232.
16. Konishi T, Nakamura Y, Morii I, et al. Comparison of thermodilution and Fick methods for measurement of cardiac output in tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 1992; 70:538–540.

17. Mattar JA. A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Dubois formula. *Crit Care Med* 1989; 846–847.
18. Bartlett RH. *Critical Care Physiology*. New York: Little, Brown & Co, 1996:36.
19. Iberti TJ, Fischer EP, Liebowitz AB, et al. A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. *JAMA* 1990; 264:2928–2932.
20. Gnaegi A, Feihl F, Perret C. Intensive care physicians' insufficient knowledge of right heart catheterization at the bedside: time to act? *Crit Care Med* 1997; 25:213–220.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

DESEMPENHO CARDIOVASCULAR

*Quando se diz que uma matéria está viva?
Quando ela “faz alguma coisa”, movendo-se
e trocando material com o seu ambiente.*

Erwin Schrodinger
What is life? (1944)

Estima-se que o organismo humano seja composto de 100.000.000.000.000 de células que devem seguir trocando material com o ambiente externo para se manterem vivas. Essa troca é possibilitada pelo sistema circulatório humano: um circuito hidráulico fechado com uma bomba de ejeção automática, que tem uma média de 100.000 ejeções por dia, um fluxo volumétrico de cerca de 8.000 litros por dia e uma rede de vasos que, se colocados lado a lado, se estenderiam por mais de 96.500 quilômetros (mais de duas vezes a circunferência da terra!) (1). O formato e o desempenho desse sistema circulatório é um lembrete da seguinte citação de Aristóteles: *Em todas as coisas da natureza há algo maravilhoso* (2).

Este capítulo descreve as forças responsáveis pelo fluxo sanguíneo no sistema circulatório humano, fluxo pulsátil (débito de ejeção cardíaco) e fluxo estável (fluxo sanguíneo periférico), e os métodos disponíveis para monitoração dessas forças em condições clínicas. A maior parte dos conceitos neste capítulo é antiga conhecida das aulas de fisiologia.

PRÉ-CARGA VENTRICULAR

Definição de pré-carga

Se uma ponta de uma fibra muscular for suspensa a partir de um suporte rígido e for conectado um peso à outra ponta, o peso adicional irá esticar o músculo para um novo comprimento. O peso adicional nessa situação representa uma força chamada *pré-carga*. (O prefixo *pré* indica que a força é imposta a um músculo antes do início da contração muscular.) A *pré-carga* então é definida como a *força imposta a um músculo em repouso que o estira a um novo*

comprimento. De acordo com a relação comprimento-tensão do músculo, um aumento no comprimento de um músculo em repouso aumentará a força de contração do músculo (porque são formadas mais pontes entre os elementos contráteis no músculo) (3). Portanto, a força da pré-carga atua aumentando a força de contração muscular.

Pré-carga e desempenho cardíaco

No coração intacto, o volume nos ventrículos ao final da diástole é a força que estira o músculo em repouso a um novo comprimento. Portanto, o volume diastólico final dos ventrículos é a força de pré-carga do coração intacto (3).

A influência do volume diastólico final sobre o desempenho cardíaco é demonstrada na Figura 9.1. A curva inferior mostra as alterações na pressão diastólica final, que é um reflexo da complacência do ventrículo, e a curva superior mostra a pressão máxima desenvolvida durante a sístole. Para qualquer volume diastólico final, o aumento a partir da pressão diastólica final até a pressão sistólica máxima é um reflexo da força de contração ventricular. Esse incremento na pressão aumenta à medida que o volume diastólico final aumenta, indicando que a força da pré-carga aumenta a força de contração ventricular. A relação entre a pré-carga e a força de contração ventricular foi descoberta independentemente por Otto Frank (um engenheiro alemão) e Ernest Starling (um fisiologista inglês). A sua descoberta é chamada comumente de *Relação de Frank-Starling do coração* (3). Essa relação pode ser expressa da seguinte maneira: no coração normal, o volume diastólico é a principal força que determina a magnitude da contração ventricular (3).

Medidas clínicas

O volume diastólico final ventricular não é medido facilmente à beira do leito, e a pressão diastólica final é usada como a medida clínica da pré-carga ventricular. A pressão diastólica final nos ventrículos direito e esquerdo é medida da seguinte forma:

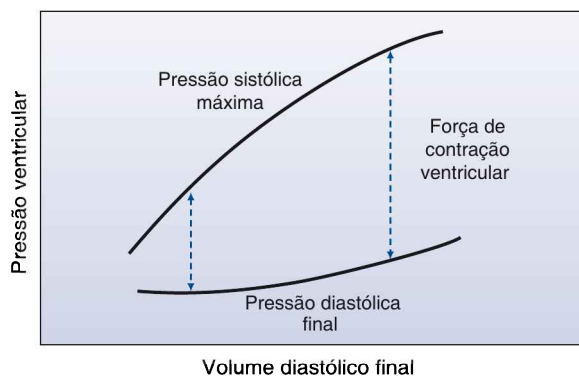


FIGURA 9.1 A influência do volume diastólico final ventricular (pré-carga) sobre a pressão diastólica final e pressão sistólica máxima. Para qualquer volume diastólico final, o aumento a partir da pressão diastólica final até a pressão sistólica máxima é um reflexo da força de contração ventricular durante a sístole.

1. A pressão na veia cava superior (VCS), também chamada de pressão venosa central (PVC), é equivalente à pressão atrial direita (P_{AD}). Na ausência de disfunção da válvula tricúspide, a P_{AD} é equivalente à pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD); ou seja

$$PVC = P_{AD} = PDFVD.$$

Portanto, a PVC pode ser usada como a pressão de enchimento do ventrículo direito quando a função da válvula tricúspide é normal.

2. A pressão de cunha da artéria pulmonar (PAWP, do inglês *pulmonar artery wedge pressure*), que foi descrita no capítulo anterior, é equivalente à pressão atrial esquerda (P_{AE}). Na ausência de disfunção da válvula mitral, a P_{AE} é equivalente à pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PDFVE); ou seja,

$$PAWP = P_{AE} = PDFVE.$$

Portanto, a pressão de cunha pode ser usada como a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo quando a função da válvula mitral é normal.

Os valores de referência para a PVC e as pressões de cunha são apresentados na Tabela 9.1 (4, 5). Observam-se os valores muito baixos para a PVC, o que ajuda a promover o retorno venoso para o coração. Observa-se também que a pressão de cunha é discretamente mais alta do que a PVC. A pressão mais alta no átrio esquerdo fecha a membrana sobre o forame oval e impede o *shunt* direita-esquerda em pacientes com um forame oval patente (cerca de 30% dos adultos).

Curvas de função ventricular

A relação entre pressão diastólica final ventricular e o desempenho sistólico é descrita com *curvas de função ventricular* como as apresentadas na Figura 9.2 (6).

Medidas do desempenho ventricular direito e esquerdo		
Parâmetro	Abreviatura	Valores normais
Ventrículo direito		
Pressão diastólica final	PDFVD	0-5 mmHg
Volume diastólico final	VDFVD	45-90 mL/m ²
Volume de ejeção sistólico	VE	20-40 mL/m ²
Fração de ejeção	FE	≥ 44%
Ventrículo esquerdo		
Pressão diastólica final	PDFVE	6-12 mmHg
Volume diastólico final	VDFVE	35-75 mL/m ²
Volume de ejeção sistólico	VE	20-40 mL/m ²
Fração de ejeção	FE	≥ 55%

Os volumes diastólicos finais e volumes de ejeção sistólica são expressos em relação à superfície de área corporal. Das Referências 4 e 5.

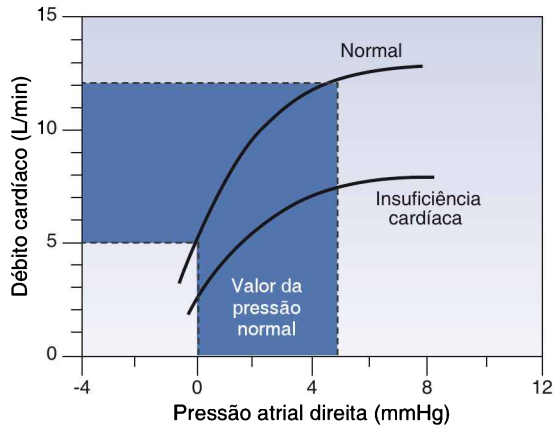


FIGURA 9.2 As curvas de função ventricular descrevendo a relação entre a pressão atrial direita e o débito cardíaco (DC). A curva normal é redesenhada da Referência 6.

A principal característica da curva normal é a ascensão aguda, que resulta em um aumento de 2,5 vezes no débito cardíaco (DC) em relação aos valores normais da pressão atrial direita (0-5 mmHg). Isso demonstra o profundo efeito do enchimento ventricular sobre a força de contração ventricular, como previsto pela relação de Frank-Starling. A curva de função ventricular é deslocada para baixo em pacientes com insuficiência cardíaca, indicando que a força da contração ventricular está reduzida com qualquer pressão de enchimento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca.

Pressão diastólica final vs. volume diastólico final

Embora a pressão diastólica final seja a medida clínica da pré-carga, os estudos clínicos têm mostrado uma fraca correlação entre a pressão diastólica final e o volume diastólico final (pré-carga) (7-9). Isso é demonstrado na Figura 9.3, que mostra os resultados de um estudo que comparou medidas da pressão diastólica final do ventrículo direito (isto é, da PVC) e do volume diastólico final do ventrículo direito (VDFVD) antes e após um desafio hídrico com salina isotônica (9). O gráfico da esquerda mostra as medidas correspondentes da PVC e VDFVD antes da infusão de volume, e o da direita mostra as alterações correspondentes na PVC e no VDFVD em resposta à infusão de volume. A distribuição dos pontos dos dados em ambos os gráficos não mostra relação entre a PVC e o VDFVD, ou entre as alterações na PVC e no VDFVD. Isso é confirmado pelos coeficientes de correlação (r) no canto superior esquerdo de cada gráfico. Resultados similares foram relatados para o ventrículo esquerdo (8, 9). Esses estudos indicam que *as pressões de enchimento ventricular (ou seja, PVC e pressões de cunha) não são confiáveis como medidas substitutas do enchimento ventricular.*

A fraca correlação entre as pressões e os volumes diastólicos finais na Figura 9.3 é particularmente notável, porque os indivíduos eram adultos saudáveis com função cardíaca normal. Quando a compalcência ventricular está comprometida (ou seja, há disfunção diastólica), que é comum em pacientes

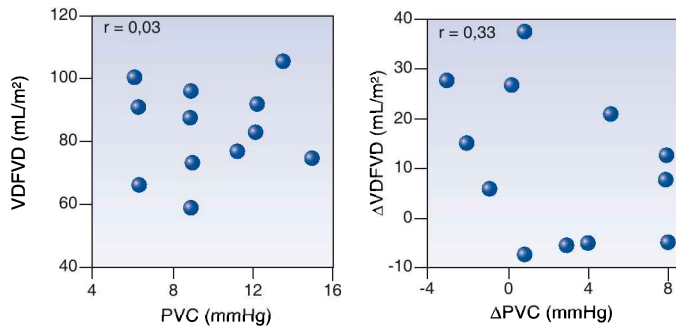


FIGURA 9.3 Gráficos mostrando as relações entre a pressão diastólica final do ventrículo direito (PVC) e o volume diastólico final do ventrículo direito (VDFVD) em adultos saudáveis que receberam uma infusão de volume com solução salina isotônica (três litros em três horas). O gráfico da esquerda mostra as medidas basais da PVC e do VDFVD, e o da direita mostra as alterações na PVC e VDFVD em resposta à infusão de volume. Os coeficientes de correlação (r) são mostrados no canto superior esquerdo de cada gráfico. Os gráficos foram redesenhados da Referência 9.

críticos (10), a discrepância entre as pressões e os volumes diastólicos finais será maior do que o usual. A influência da complacência ventricular nas relações pressão-volume diastólico é descrita a seguir.

Complacência ventricular

O enchimento ventricular é influenciado pela tendência de as paredes ventriculares se distenderem durante a diástole (ou seja, a distensibilidade). O termo mais popular para distensibilidade é *complacência*. A complacência ventricular é derivada usando-se a seguinte relação entre as alterações na pressão diastólica final (PDF) e volume diastólico final (VDF):

$$\text{Complacência} = \text{DVDF}/\text{DPDF}. \quad (9.1)$$

Uma diminuição na complacência ventricular resultará em uma maior alteração na PDF para uma determinada alteração no VDF, ou uma menor alteração no VDF para uma alteração na PDF.

A influência da complacência ventricular sobre a relação entre a pressão e o volume diastólicos é mostrada na Figura 9.4 (11). A curva inferior nesta figura é de um indivíduo controle sem doença cardíaca, e a curva superior é de um paciente com miocardiopatia hipertrófica. Observa-se o aumento da inclinação da curva da miocardiopatia hipertrófica, indicando uma redução na complacência ventricular. A comparação da posição das duas curvas mostra que, para qualquer volume diastólico final, a pressão diastólica final é maior no ventrículo não complacente. Portanto, *quando a complacência ventricular está reduzida, a pressão diastólica final irá superestimar o volume diastólico final.*

Insuficiência cardíaca diastólica

Nos estágios iniciais da doença cardíaca nos quais a complacência está comprometida (isto é, há disfunção diastólica), o volume diastólico final perma-

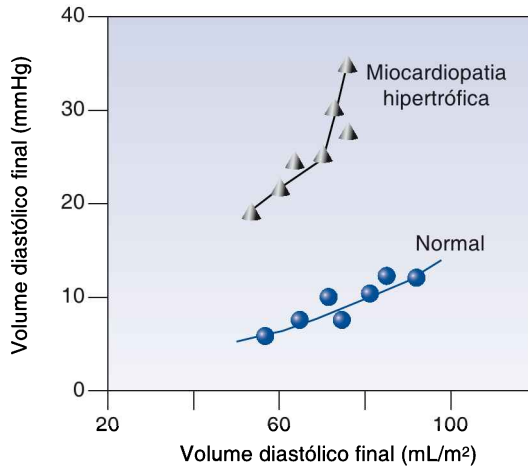


FIGURA 9.4 Curvas de pressão-volume diastólicas no ventrículo esquerdo em um indivíduo controle e em um paciente com miocardiopatia hipertrófica. Dados da Referência 11.

nece inalterado, mas a pressão diastólica final se eleva. À medida que a condição progride, o aumento progressivo na PDF resulta em redução no retorno venoso, e isto leva a uma diminuição no enchimento ventricular e a uma subsequente diminuição no débito cardíaco (DC). Quando a complacência ventricular comprometida interfere no enchimento ventricular, a condição é conhecida como *insuficiência cardíaca diastólica* (11, 12).

A insuficiência cardíaca diastólica pode ser difícil de distinguir da insuficiência cardíaca por disfunção contrátil (*insuficiência cardíaca sistólica*), porque ambas as condições estão associadas com pressões diastólicas finais aumentadas e um desvio para baixo na curva de função ventricular. (Na Figura 9.2, a curva inferior de “insuficiência cardíaca” pode representar insuficiência cardíaca diastólica ou sistólica.) As alterações na pressão diastólica final (PDF), no volume diastólico final (VDF) e na fração de ejeção ventricular (FE) nos dois tipos de insuficiência cardíaca são mostradas a seguir (12):

Insuficiência sistólica: PDF alta/VDF alto/FE baixa.

Insuficiência diastólica: PDF alta/VDF baixo/FE normal.

O VDF e a FE podem distinguir a insuficiência cardíaca diastólica da sistólica. (A FE, que é o coeficiente do volume de ejeção sistólica e o volume diastólico final, é uma característica padrão de distinção. A Tabela 9.1 inclui a FE normal para os ventrículos direito e esquerdo.) O fato de que a PDF e o VDF se alteram em direções opostas na insuficiência cardíaca diastólica destaca a discrepância entre a PDF e a pré-carga ventricular (VDF) quando a complacência ventricular está reduzida.

(Nota: os termos “insuficiência cardíaca diastólica” e “insuficiência cardíaca sistólica” foram abandonados recentemente. A insuficiência diastólica é chamada atualmente de “insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal”, e a insuficiência sistólica é chamada de “insuficiência cardíaca com fra-

ção de ejeção reduzida”. Essas duas condições serão descritas em mais detalhes no Capítulo 13.)

PRESSÃO VENOSA CENTRAL

Independentemente das desvantagens da PDF como uma medida do enchimento ventricular, a monitoração da PVC continua a ser uma prática popular em UTIs. Contudo, erros na medida da PVC são comuns (13), e essa seção destaca as fontes potenciais de erro.

O circuito cateter-transdutor

Os cateteres usados para monitoração da PVC são cateteres venosos centrais (CVCs de múltiplos lúmens (15 a 20 cm de comprimento), que são inseridos nas veias subclávia ou jugular interna, e avançados até a veia cava superior (VCS). Os cateteres centrais de inserção periférica (CCIPs) não são usados para monitoração da PVC, porque há preocupação de que o comprimento dos cateteres (até 70 cm) irá atenuar o sinal da pressão. Contudo, há um estudo mostrando que os CCIPs podem fornecer medidas acuradas da PVC quando uma infusão contínua de salina (em velocidades comparáveis às usadas para cateteres arteriais) é usada para manter a patência do cateter (14). A monitoração com CCIPs é atraente porque elimina os riscos (i.e., punção arterial e pneumotórax) associados com a canulação das veias jugular interna (VII) e subclávia.

O nível de referência

A PVC é uma pressão hidrostática, de modo que é importante que o transdutor cheio de líquido esteja ao mesmo nível do átrio direito. O ponto de referência tradicional para o átrio direito é a interseção da linha axilar média (metade da distância entre as pregas axilares anterior e posterior) e o quarto espaço intercostal, com o paciente em posição supina. Um ponto de referência alternativo que pode ser usado em posição semirrecumbente (cabeceira elevada até 60°) está localizado 5 cm diretamente abaixo do ângulo esternal (o ângulo de Louis), onde o esterno encontra a segunda costela (15).

Pressões venosas no tórax

As medidas da PVC e da pressão de cunha podem ser ilusórias, pois a pressão registrada difere da pressão fisiologicamente relevante. Isso é demonstrado na ilustração na Figura 9.5. A pressão na VCS (a PVC) é registrada como uma *pressão intravascular*; ou seja, a pressão no vaso sanguíneo relativa a uma pressão atmosférica (zero). Contudo, a pressão que distende os ventrículos para permitir o enchimento ventricular é a *pressão transmural*, que é a diferença entre a pressão intravascular e a pressão intratorácica circunjacente. Portanto, a pressão registrada (intravascular) irá refletir a pressão relevante (transmural) apenas quando a pressão intratorácica for equivalente à pressão atmosférica. Isso ocorre normalmente ao final da expiração. Portanto, a PVC e a pressão de cunha devem ser medidas ao final da expiração.

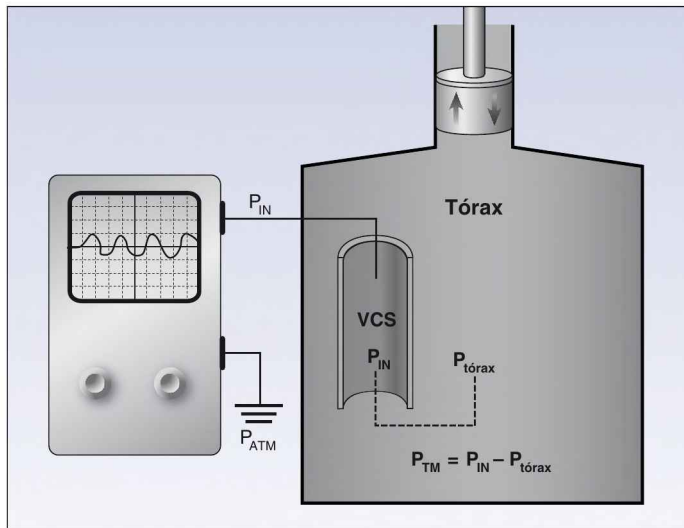


FIGURA 9.5 Ilustração mostrando a diferença entre a pressão intravascular (P_{IN}), registrada eletronicamente, e a pressão transmural (P_{TM}), que é responsável pela distensão dos ventrículos durante a diástole. P_{ATM} , pressão atmosférica; $P_{tórax}$, pressão intratorácica; VCS, veia cava superior.

Influência da pressão intratorácica

Quando a pressão intratorácica se altera (isto é, durante a respiração espontânea ou ventilação com pressão positiva), a alteração de pressão pode ser transmitida para dentro do lúmen das veias dentro do tórax, resultando em uma alteração na pressão medida (intravascular) sem alteração na pressão relevante (transmural). Um exemplo desse fenômeno é apresentado no traçado de PVC na Figura 9.6. As ondulações nesse traçado são o resultado de alterações respiratórias na pressão intratorácica que são transmitidas para dentro da VCS. Embora a pressão registrada (intravascular) esteja se alterando, a pressão relevante (transmural) é inalterada. Portanto, *variações respiratórias na PVC (e pressão de cunha) não representam alterações na pressão de enchimento ventricular*. Quando as variações respiratórias são evidentes, a pressão de enchimento cardíaco deve ser medida ao final da expiração, quando a pressão intratorácica está normalmente ao nível atmosférico (zero). Para o traçado de PVC na Figura 9.6, que foi registrada durante a ventilação com pressão positiva, a pressão expiratória final é a menor pressão no traçado,



FIGURA 9.6 Variações respiratórias na pressão venosa central (PVC).

então a PVC é de 0 a 3 mmHg. Quando ocorrem variações respiratórias durante a respiração espontânea (pressão negativa), a pressão expiratória final será a maior pressão no traçado.

Pressão positiva ao final da expiração

A pressão positiva ao final da expiração (PEEP) pode elevar falsamente as pressões de enchimento cardíaco ao final da expiração, porque a pressão intratorácica é mais alta do que a pressão atmosférica. Quando a PEEP é aplicada durante a ventilação mecânica (VM) (que é uma prática de rotina), o paciente pode ser desconectado brevemente do ventilador para medir a PVC (16). Para pacientes com "PEEP intrínseca" (causada por esvaziamento incompleto dos pulmões), medidas acuradas das pressões de enchimento cardíaco podem ser difíceis (17). O Capítulo 28 inclui uma descrição da PEEP intrínseca, e um método para a correção do efeito da PEEP intrínseca sobre as pressões de enchimento registradas.

Variabilidade

A PVC e a pressão de cunha podem variar espontaneamente em até 4 mmHg (18), de modo que alterações nessas pressões devem exceder 4 mmHg para serem consideradas clinicamente significativas.

PÓS-CARGA VENTRICULAR

Definição de pós-carga

Quando um peso é conectado a uma ponta de um músculo em contração, a força da contração muscular deve ser suficiente para elevar o peso antes que o músculo comece a encurtar. O peso nessa situação representa uma força chamada pós-carga, que é definida como a carga imposta ao músculo após o início da contração muscular. Ao contrário da força da pré-carga, que facilita a contração muscular, a força da pós-carga se opõe à contração muscular. No coração intacto, a força da pós-carga é equivalente ao pico de tensão desenvolvido através da parede dos ventrículos durante a sístole (3). A pós-carga é, então, o estresse da parede associado com a ejeção do volume sistólico.

Lei de Laplace

Os determinantes da tensão da parede ventricular foram derivados de observações em bolhas de sabão feitas pelo Marquês de Laplace em 1820. Suas observações são expressas na Lei de Laplace, que afirma que a tensão (T) em uma esfera de parede fina está diretamente relacionada com a pressão (P) da câmara e o raio (r) da esfera: uma versão modificada da Lei de Laplace é apresentada abaixo.

$$\text{Tensão da parede} = (\text{pressão} \times \text{raio}) / (2 \times \text{espessura da parede}) \quad (9.2)$$

Quando a relação de Laplace é aplicada ao coração, a pressão relevante é a pressão transmural máxima através do ventrículo durante a sístole,

e o raio relevante é o raio diastólico final da câmara ventricular. As relações na equação 9.2 permitem as seguintes afirmativas:

1. Quanto maior a pressão transmural máxima durante a sístole, maior o estresse da parede.
2. Quanto maior o tamanho da câmara ventricular, maior o estresse da parede.
3. Quanto maior a hipertrofia ventricular, menor o estresse da parede.

Componentes da pós-carga

As forças que contribuem para a pós-carga ventricular podem ser identificadas por sua relação com as variáveis na equação de Laplace. Isso é demonstrado no fluxograma na Figura 9.7. As forças componentes da pós-carga ventricular incluem volume diastólico final (pré-carga), pressão pleural, impedância vascular e resistência vascular periférica. Cada uma dessas forças é descrita brevemente nesta seção.

Pressão pleural

Como a pós-carga é uma força transmural, ela é influenciada pela pressão pleural na superfície externa do coração.

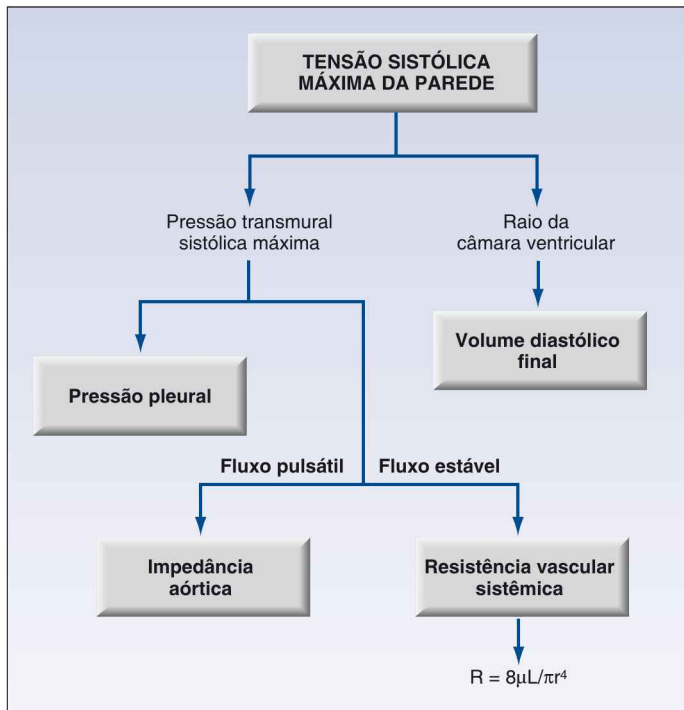


FIGURA 9.7 As forças que contribuem para a pós-carga ventricular. Ver texto para explicação.

PRESSÃO PLEURAL NEGATIVA: as pressões negativas em torno do coração irão impedir o esvaziamento ventricular por se oporem ao deslocamento da parede ventricular para dentro durante a sístole (19, 20). Esse efeito é responsável pela diminuição transitória na pressão sanguínea sistólica que ocorre durante a fase inspiratória da respiração espontânea. Quando a queda inspiratória na pressão sistólica é maior do que 15 mmHg, a condição é chamada de “pulso paradoxal” (que é uma denominação errada, já que a resposta não é paradoxal, mas sim um exagero da resposta normal).

PRESSÃO PLEURAL POSITIVA: as pressões positivas em torno do coração irão promover o esvaziamento ventricular por facilitarem o deslocamento da parede ventricular para dentro durante a sístole (19, 20). Esse efeito é responsável pelo fenômeno mostrado na Figura 9.8. Os traçados nesta figura mostram o efeito da insuflação pulmonar com pressão positiva sobre a pressão arterial (PA). Observa-se que, quando a pressão intratorácica se eleva durante uma respiração com pressão positiva, há uma elevação transitória na pressão arterial sistólica (PAS) (refletindo um aumento no volume sistólico ventricular). A elevação inspiratória na PA durante a VM é conhecida como “pulso paradoxal reverso”. O efeito de “descarregar” da pressão intratorácica positiva é a base para o uso da respiração com pressão positiva como uma manobra de “assistência ventricular” em pacientes com insuficiência cardíaca avançada (21, 22). Os efeitos cardiovasculares da VM são discutidos com mais detalhes no Capítulo 25.

Componentes vasculares

A ejeção sistólica do ventrículo esquerdo produz pressão pulsátil e padrões de fluxo na aorta e nas principais artérias, mas as alterações fásicas na

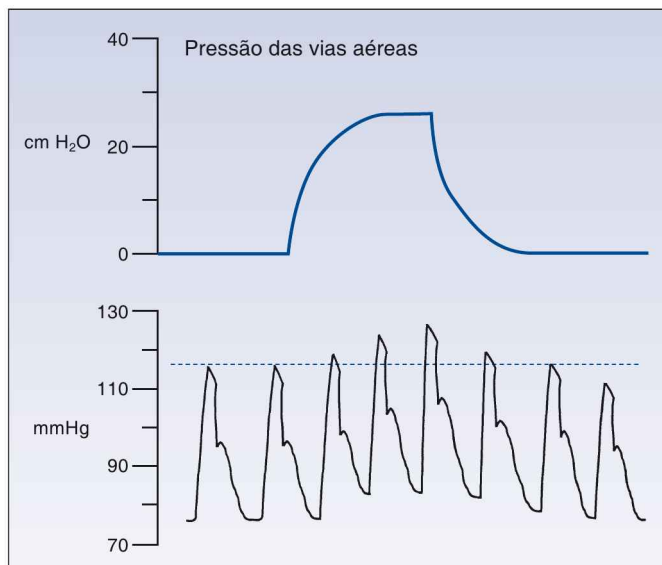


FIGURA 9.8 Variações respiratórias na pressão arterial (PA) durante respiração com pressão positiva.

pressão e no fluxo são atenuadas progressivamente à medida que o sangue se move periféricamente. Quando o sangue atinge as pequenas arteríolas periféricas, a pressão e o fluxo são estáveis e não pulsáteis. A força que se opõe ao fluxo pulsátil é conhecida como *impedância*, e a força que se opõe ao fluxo estável é a *resistência*.

IMPEDÂNCIA: impedância vascular é a força que se opõe à velocidade de alteração na pressão e fluxo e é expressa primariamente nas grandes artérias próximas ao coração, onde o fluxo pulsátil é predominante. A impedância na aorta ascendente é considerada a principal força da pós-carga para o ventrículo esquerdo, e a impedância da artéria pulmonar (AP) faz o mesmo papel para o ventrículo direito (23). A impedância vascular é uma força dinâmica que se altera frequentemente durante um único ciclo cardíaco e não é medida facilmente em condições clínicas.

RESISTÊNCIA: a resistência vascular é a força que se opõe ao fluxo não pulsátil ou estável e é expressa primariamente nas pequenas artérias terminais, onde o fluxo não pulsátil é predominante. Cerca de 75% da resistência vascular estão nas arteríolas e capilares (24). A resistência vascular é calculada do modo descrito a seguir, mas a relevância desses cálculos é questionada.

Resistência vascular

A resistência (R) ao fluxo estável em um circuito hidráulico é diretamente relacionada com o gradiente de pressão através do circuito ($P_{IN} - P_{OUT}$) e inversamente relacionada com a velocidade do fluxo estável (Q) no circuito:

$$R = (P_{IN} - P_{OUT}) / Q. \quad (9.3)$$

A aplicação dessa relação às circulações sistêmica e pulmonar produz as seguintes equações para a resistência vascular sistêmica (RVS) e a resistência vascular pulmonar (RVP):

$$RVS = PAM - P_{AD}/DC \quad (9.4)$$

$$RVP = PAP - P_{AE}/DC \quad (9.5)$$

em que PAM é a pressão arterial média, P_{AD} é a pressão média no átrio direito, PAP é a pressão média na artéria pulmonar, P_{AE} é a pressão média no átrio esquerdo e DC é o débito cardíaco. Os valores normais de RVS e RVP estão incluídos na Tabela 8.1 no Capítulo 8. Como citado naquele capítulo, a RVP e a RVS não são representações acuradas da resistência ao fluxo nas circulações pulmonar e sistêmica, em que a resistência real ao fluxo é uma mistura incomensurável de resistências ao fluxo em múltiplos leitos vasculares.

Resistência vascular e pós-carga

Como a impedância vascular não é medida facilmente, a resistência vascular frequentemente é usada como medida clínica da pós-carga ventricular. Contudo, estudos em animais mostraram uma fraca correlação entre as medidas diretas da tensão na parede ventricular (pós-carga verdadeira) e a resistên-

cia vascular calculada (26). Isso é consistente com a noção de que a impedância vascular (isto é, a força que se opõe ao fluxo pulsátil) é a principal força pós-carga para o esvaziamento ventricular (25). Contudo, a contribuição da resistência vascular para a pós-carga não pode ser determinada com a RVS e a RVP, porque esses parâmetros não representam a resistência real ao fluxo no sistema circulatório. Na próxima seção, o papel da resistência vascular como uma força que se opõe ao DC é descrita usando os fatores que determinam a resistência vascular.

FLUXO SANGUÍNEO PERIFÉRICO

Como mencionado, o formato do coração como uma bomba de ejeção intermitente resulta em um padrão fásico ou pulsátil de pressão e fluxo nas grandes artérias proximais. A medida que o sangue se distancia do coração, o circuito arterial atenua progressivamente o padrão pulsátil da pressão e fluxo, culminando em uma velocidade de fluxo estável ou não pulsátil no momento em que o sangue atinge a microcirculação. (O fluxo estável permite uma troca mais eficiente na microcirculação.) As pulsações nas artérias proximais representam o trabalho cardíaco desperdiçado (ou seja, não envolvido na promoção do fluxo e das trocas capilares), e a manutenção do fluxo estável nos vasos sanguíneos periféricos representa a porção de energia eficiente do trabalho cardíaco.

Resistência ao fluxo estável

Como o fluxo na circulação periférica é predominantemente não pulsátil, ele pode ser descrito com a equação de Hagen-Poiseuille, que identifica os determinantes do fluxo estável por meio de pequenos tubos rígidos (27). Essa equação é mostrada abaixo e também está incluída no Capítulo 1, para descrever o fluxo por meio dos cateteres vasculares.

$$Q = \Delta P \times (\pi r^4 / 8 \mu L) \quad (9.6)$$

De acordo com essa equação, o fluxo constante (Q) através de um tubo rígido é diretamente relacionado ao gradiente de pressão ao longo do comprimento do tubo (DP) e à quarta potência do raio (r) do tubo, e é inversamente relacionado ao comprimento (L) do tubo e à viscosidade (μ) do líquido. O termo final na equação é a recíproca da resistência (1/R), de modo que a resistência ao fluxo pode ser descrita como:

$$R = \pi r^4 / 8 \mu L. \quad (9.7)$$

A equação identifica o raio dos vasos sanguíneos como o fator único mais importante na determinação da resistência ao fluxo estável na circulação periférica; ou seja, um aumento de duas vezes no raio do vaso irá resultar em um aumento de 16 vezes no fluxo: ($r^4 \times r^4 = r^{16}$). Isso destaca a importância da terapia vasodilatadora na promoção do DC em pacientes com insuficiência cardíaca.

Viscosidade sanguínea

De acordo com as Equações 9.6 e 9.7, o fluxo estável irá variar inversamente com as alterações na viscosidade (μ) do sangue. A resistência do líquido a alterações na velocidade de fluxo é uma propriedade conhecida como *viscosidade* (28), que também tem sido chamada de “adesividade” de um líquido (29). A viscosidade do sangue total é o resultado da adesão dos eritrócitos pelo fibrinogênio plasmático, e o principal determinante da viscosidade do sangue total é a concentração de eritrócitos (o hematócrito). A influência do hematócrito sobre a viscosidade sanguínea é mostrada na Tabela 9.2. Observe que a viscosidade sanguínea pode ser expressa em termos absolutos ou relativos (em relação à água). A viscosidade do plasma (hematócrito zero) é apenas discretamente maior do que a da água, e a viscosidade do sangue total com um hematócrito normal (45%) é de cerca de três vezes maior do que o plasma e quatro vezes maior do que a água. A influência do hematócrito sobre a viscosidade sanguínea é o fator único mais importante na determinação dos efeitos hemodinâmicos da anemia e das transfusões sanguíneas (ver adiante).

Afinamento por cisalhamento

A viscosidade de alguns líquidos varia inversamente à alteração na velocidade de fluxo (28). O sangue é um desses líquidos. (O outro é o catchup, que é espesso e tem dificuldade para sair da embalagem, mas quando começa a fluir ele se afina e flui mais facilmente.) A velocidade de fluxo sanguíneo aumenta à medida que os vasos sanguíneos se estreitam (como o funcionamento do bocal de uma mangueira de jardim), e a velocidade do plasma aumenta mais do que a velocidade dos eritrócitos. Isso resulta em um aumento relativo no volume plasmático (e diminuição na viscosidade sanguínea) nos pequenos vasos sanguíneos periféricos. Este processo é chamado de *afinamento*

Viscosidade sanguínea como função do hematócrito		
Hematócrito (%)	Viscosidade relativa (água = 1)	Viscosidade absoluta (centipoise)
0	1,4	–
10	1,8	1,2
20	2,1	1,5
30	2,8	1,8
40	3,7	2,3
50	4,8	2,9
60	5,8	3,8

Dados de Documenta Geigy Scientific Tables. 7ª Ed. Basileia. Documenta Geigy, 1966:557-558.

por cisalhamento (cisalhamento é uma força tangencial que influencia a velocidade de fluxo) e facilita o fluxo nos pequenos vasos.

Influência sobre o débito cardíaco

A influência da viscosidade sanguínea sobre o DC é apresentada na Figura 9.9. Os dados neste gráfico são de um paciente com policitemia que foi tratado com flebotomia para atingir uma redução terapêutica no hematócrito e na viscosidade sanguínea (30). A diminuição progressiva do hematócrito está associada com uma elevação contínua no DC, e a alteração no DC é proporcionalmente maior do que a alteração no hematócrito. O aumento desproporcional no DC pode ser explicado pela relação inversa entre a viscosidade sanguínea e a velocidade do fluxo; isto é, à medida que o DC aumenta em resposta à hemodiluição, o aumento na velocidade de fluxo resultará em maior redução na viscosidade, que levará a aumento no DC, e assim por diante. Esse processo aumenta a influência da viscosidade sanguínea sobre o DC.

Relevância clínica

A viscosidade raramente é medida em condições clínicas devido ao consenso de que as medidas da viscosidade *in vitro* não levam em consideração condições *in vivo* como o afinamento por cisalhamento que influencia a viscosidade e o fluxo sanguíneo. Independentemente da ausência de medidas significativas, a viscosidade é uma consideração importante na compreensão dos efeitos hemodinâmicos de condições como anemia, transfusões sanguíneas e desidratação.

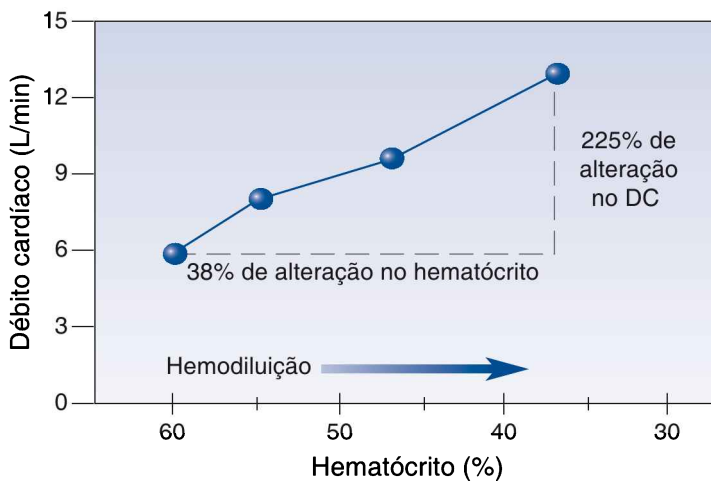


FIGURA 9.9 A influência da hemodiluição progressiva sobre o débito cardíaco em um paciente com policitemia. DC, débito cardíaco. Dados da Referência 30.

PALAVRA FINAL

Uma das características distintas da medicina intensiva é a oportunidade de aplicar princípios básicos de fisiologia cardiovascular e respiratória ao cuidado do paciente à beira do leito. Isso, é claro, requer um conhecimento prático dos conceitos desse capítulo (e daqueles nos Capítulos 10, 20 e 25). Alguns dos pontos importantes neste capítulo são resumidos a seguir.

1. O coração é uma bomba de ejeção regulada por volume, e o volume diastólico final ventricular (pré-carga) é o principal determinante da força de contração ventricular.
2. As pressões de enchimento ventricular (i.e., a PVC e a pressão de cunha) são usadas como medida substituta dos volumes de enchimento ventricular, mas não são confiáveis.
3. Quando a complacência ventricular é reduzida, o que é comum em pacientes críticos, as pressões de enchimento ventricular irão superestimar os volumes de enchimento ventricular.
4. A pressão pleural pode ter um efeito significativo sobre o esvaziamento ventricular. A pressão pleural negativa impede o esvaziamento ventricular, e a pressão pleural positiva promove o esvaziamento ventricular.
5. A pós-carga tem várias forças componentes, e não é mensurável.

REFERÊNCIAS

1. Vogel S. Vital circuits. New York: Oxford University Press, 1992:1–17.
2. Aristotle. De Partibus Animalum. circa 350 B.C.: p 645, first column, line 16.

Pré-carga ventricular

3. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:509–539.
4. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685–713.
5. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Working Group, in conjunction with the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440–1463.
6. Guyton AC, Jones CE, Coleman TH. Patterns of cardiac output curves. In *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation*. 2nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders, 1973:158–172.
7. Nahouraii RA, Rowell SE. Static measures of preload assessment. *Crit Care Clin* 2010; 26:295–305.
8. Hansen RM, Viquerat CE, Matthay MA, et al. Poor correlation between pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end-diastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 1986; 64:764–770.
9. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004; 32:691–699.
10. Saleh M, Viellard-Baron A. On the role of left ventricular diastolic dysfunction in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2012; 38:189–191.

11. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45:813–825.
12. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J* 2007; 28:2539–2550.

Pressão venosa central

13. Figg KK, Nemergut EC. Error in central venous pressure measurement. *Anesth Analg* 2009; 108:1209–1211.
14. Black IH, Blosser SA, Murray WB. Central venous pressure measurements: peripherally inserted catheters versus centrally inserted catheters. *Crit Care Med* 2000; 28:3833–3836.
15. Magder S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224–2227.
16. Pinsky M, Vincent J-L, De Smet J-M. Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:25–31.
17. Teboul J-L, Pinsky MR, Mercat A, et al. Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation. *Crit Care Med* 2000; 28:3631–3636.
18. Nemens EJ, Woods SL. Normal fluctuations in pulmonary artery and pulmonary capillary wedge pressures in acutely ill patients. *Heart Lung* 1982; 11:393–398.

Pós-carga ventricular

19. Pinsky MR. Cardiopulmonary interactions: the effects of negative and positive changes in pleural pressures on cardiac output. In Dantzger DR (ed). *Cardiopulmonary critical care*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991:87–120.
20. Hausnecht N, Brin K, Weisfeldt M, Permutt s, Yin F. Effects of left ventricular loading by negative intrathoracic pressure in dogs. *Circ Res* 1988; 62:620–631.
21. Yan AT, Bradley TD, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest* 2001; 120:1675–1685.
22. Boehmer JP, Popjes E. Cardiac failure: Mechanical support strategies. *Crit Care Med* 2006; 34(Suppl):S268–S277.
23. Nichols WW, O'Rourke MF. Input impedance as ventricular load. In: McDonald's *Blood Flow in Arteries*, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990:330–342.
24. Nichols WW, O'Rourke MF. The nature of flow of a fluid. In: McDonald's *Blood Flow in Arteries*, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990:27.
25. Pinsky MR. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2003; 24:549–560.
26. Lang RM, Borrow KM, Neumann A, et al. Systemic vascular resistance: an unreliable index of left ventricular afterload. *Circulation* 1986; 74:1114–1123.

Fluxo sanguíneo periférico

27. Chien S, Usami S, Skalak R. Blood flow in small tubes. In Renkin EM, Michel CC (eds). *Handbook of Physiology*. Section 2: The cardiovascular system. Volume IV. The microcirculation. Bethesda: American Physiological Society, 1984:217–249.
28. Merrill EW. Rheology of blood. *Physiol Rev* 1969; 49:863–888.
29. Vogel S. *Life in Moving Fluids*. Princeton: Princeton University Press, 1981:11–24.
30. LeVeen HH, Ahmed N, Mascardo T, et al. Lowering blood viscosity to overcome vascular resistance. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150:139–149.
31. Lowe GOD. Blood rheology in vitro and in vivo. *Baillieres Clin Hematol* 1987; 1:597.
32. Reggiori G, Occhipinti G, de Gasperi A, et al. Early alterations of red blood cell rheology in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37:3041–3046.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

OXIGENAÇÃO SISTÊMICA

O oxigênio pode ser necessário para a vida, mas não impede a morte.

P. L. M.

O manejo de pacientes críticos é dominado por intervenções que promovem a oxigenação tecidual, mas não há uma medida direta da tensão de oxigênio nos tecidos. Em vez disso, são utilizadas várias medidas indiretas globais da oxigenação tecidual para orientar a oferta de oxigênio. Este capítulo descreve tais medidas indiretas e como elas são obtidas. Devido à natureza global dessas medidas, o termo *oxigenação sistêmica* parece mais adequado para o que é medido.

OXIGÊNIO NO SANGUE

A oxigenação do sangue venoso e arterial está envolvida frequentemente na avaliação da oxigenação sistêmica. As medidas relevantes do oxigênio no sangue incluem a pressão parcial de O_2 (PO_2), a saturação da hemoglobina (SO_2), as concentrações de oxigênio dissolvido e ligado à hemoglobina (Hb) e a concentração total de O_2 (também chamado de conteúdo de O_2). Os valores normais dessas medidas são apresentados na Tabela 10.1

Oxigenação da hemoglobina

A oxigenação da Hb é avaliada pela fração de Hb no sangue que está completamente saturada com O_2 . Isso é chamado de *saturação de O_2* (SO_2) e é o coeficiente entre a Hb completamente oxigenada em relação à Hb total sanguínea.

$$SO_2 = \text{Hb oxigenada} / \text{Hb total} \quad (10.1)$$

Essa proporção geralmente é relatada como uma porcentagem (o *percentual de saturação* da Hb). A SO_2 pode ser medida usando-se espectrofotometria.

metria (denominada oximetria, descrita no Capítulo 21), ou pode ser estimada usando-se a PO_2 sanguínea, como descrito a seguir.

Curva de dissociação da oxiemoglobina

A SO_2 é determinada pela PO_2 no sangue e pela tendência das moléculas de ferro na Hb de se ligarem ao O_2 . A relação entre a SO_2 e a PO_2 é descrita pela *curva de dissociação da oxiemoglobina* como a que é mostrada na Figura 10.1. A forma em "S" da curva oferece duas vantagens. Primeiro, a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) está normalmente na parte superior, achatada da curva, indicando que uma grande queda na PaO_2 (para 60 mmHg) resulta apenas em pequenas alterações na saturação arterial de O_2 (SaO_2). Segundo, a PO_2 capilar (que é equivalente à PO_2 venosa, ou PvO_2 após o equilíbrio com os tecidos) está na parte inclinada da curva, o que facilita a troca de oxigênio nos capilares pulmonares e sistêmicos.

DESVIOS NA CURVA: inúmeras condições podem alterar a afinidade da Hb pelo O_2 e desviar a posição da curva de dissociação da oxiemoglobina. Estas estão listadas nas caixas da Figura 10.1. Um desvio da curva para a direita facilita a liberação de oxigênio nos capilares sistêmicos, ao passo que um desvio para a esquerda facilita a captação de oxigênio nos capilares pulmonares. A posição da curva é indicada pelo P_{50} , que é o PO_2 que corresponde a uma saturação de oxigênio de 50%. O P_{50} é, normalmente, em torno de 27 mmHg (1) e aumenta quando a curva se desvia para a direita, diminuindo quando a curva desvia para a esquerda. Uma diminuição na P_{50} para 15 mmHg foi relatada no sangue que é armazenado em conservante à base de ácido-citrato-dextrose (ACD) por três semanas, devido a um desvio para a esquerda na curva de dissociação da oxiemoglobina por depleção de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) nas hemácias (2).

Desvios na curva de dissociação da oxiemoglobina têm efeitos opostos nos capilares pulmonares e sistêmicos que parecem anular um ao outro. Por exemplo, um desvio para a direita na curva causado por acidemia (o efeito Bohr) facilitará a liberação de O_2 nos capilares sistêmicos, mas impedirá

Medidas normais do oxigênio no sangue arterial e venoso

Medida	Sangue arterial	Sangue venoso
PO_2	90 mmHg	40 mmHg
SO_2 da Hb	98%	73%
O_2 ligado à Hb	19,7 mL/dL	14,7 mL/dL
O_2 dissolvido	0,3 mL/dL	0,1 mL/dL
Conteúdo total de O_2	20 mL/dL	14,8 mL/dL
Volume sanguíneo†	1,25 L	3,75 L
Volume total de O_2	250 mL	555 mL

Os valores mostrados são para uma temperatura corporal de 37 °C e uma concentração de Hb de 15 g/dL. † Estimativas de volume baseadas em um volume sanguíneo total (VST) de cinco litros, volume sanguíneo arterial = 25% do VST e volume sanguíneo venoso = 75% do VST. Hb, hemoglobina; dL, decilitro (100 mL), PO_2 , pressão parcial de oxigênio; SO_2 , saturação de oxigênio.

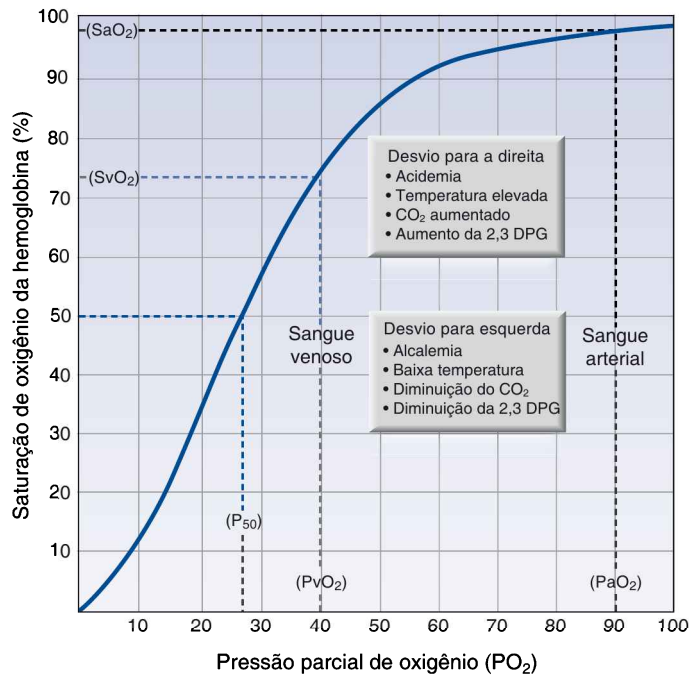


FIGURA 10.1 Curva de dissociação da oxiemoglobina mostrando a relação normal entre o PO_2 no sangue e a saturação de O_2 da hemoglobina. A P_{50} é a PO_2 que corresponde a uma saturação de 50% da hemoglobina com O_2 . PaO_2 , pressão parcial arterial de oxigênio; PvO_2 , pressão parcial venosa de oxigênio; SaO_2 , saturação arterial de oxigênio; SvO_2 , saturação venosa de oxigênio.

a captação de O_2 nos capilares pulmonares. Então, qual é o efeito da acidemia na oxigenação tecidual? A resposta baseia-se na influência dos desvios da curva de dissociação da oxiemoglobina nas diferentes porções da curva; isto é, desvios na curva causam menor alteração na porção achatada da curva (na qual a PO_2 e a SO_2 arteriais residem) do que na porção inclinada da curva (na qual a PO_2 e a SO_2 capilares residem). Portanto, um desvio para a direita na curva por acidemia facilitará a liberação de O_2 nos capilares sistêmicos mais do que impedirá a captação de O_2 nos capilares pulmonares, e o efeito global beneficia a oxigenação tecidual.

Conteúdo de oxigênio

A concentração de O_2 no sangue (chamado de *conteúdo de O_2*) é a soma das contribuições de O_2 ligado à Hb e do O_2 dissolvido no sangue.

Oxigênio ligado à hemoglobina

A concentração de oxigênio ligado à Hb (HbO_2) é descrito pela seguinte equação (3):

$$HbO_2 = 1,34 \times [Hb] \times SO_2 \text{ (mL/dL)} \tag{10.2}$$

em que [Hb] é a concentração de hemoglobina em g/dL (gramas por 100 mL), 1,34 é a capacidade de ligação de O₂ da Hb em mL/g (ou seja, um grama de hemoglobina irá se ligar a 1,34 mL de O₂ quando completamente saturada), e SO₂ é a saturação de O₂, expressa como um coeficiente.

Oxigênio dissolvido

O oxigênio não se dissolve prontamente no plasma (e, por isso, a Hb é necessária como um meio de transporte). A solubilidade do O₂ no plasma é dependente da temperatura e varia inversamente com a alteração na temperatura corporal. Na temperatura corporal normal (37 °C), cada aumento na PO₂ de 1 mmHg irá aumentar a concentração do O₂ dissolvido em 0,03 mL/L (4). Essa relação é expressa como um *coeficiente de solubilidade* de 0,03 mL/L/mmHg. A concentração de O₂ dissolvido no plasma a 37 °C é descrita da seguinte forma:

$$\text{O}_2 \text{ dissolvido} = 0,003 \times \text{PO}_2 \text{ (mL/dL)}. \quad (10.3)$$

(Observa-se que o coeficiente de solubilidade é reduzido por um fator de 10, de modo que as unidades do O₂ dissolvido são as mesmas para o O₂ ligado à Hb.) Essa equação destaca a limitada solubilidade do oxigênio no plasma (ver a seguir).

Conteúdo arterial de oxigênio

O conteúdo de oxigênio no sangue arterial (CaO₂) é determinado pela combinação das equações 10.2 e 10.3 e inserção da SO₂ e da PO₂ do sangue arterial (SaO₂ e PaO₂).

$$\text{CaO}_2 = (1,34 \times [\text{Hb}] \times \text{SaO}_2) + (0,003 \times \text{PaO}_2) \quad (10.4)$$

Como mostrado na Tabela 10.1, o conteúdo arterial normal de O₂ é 20 mL/dL (ou 200 mL/L), e apenas 1,5% (0,3 mL/dL) representa o O₂ dissolvido. Observa-se também que o volume total de O₂ no sangue arterial é menos da metade do volume de O₂ no sangue venoso (!). Isso é um reflexo da distribuição irregular do volume sanguíneo no sistema circulatório, com 75% do volume nas veias.

Conteúdo venoso de oxigênio

O conteúdo venoso de oxigênio (CvO₂) representa o conteúdo de O₂ no sangue venoso "misto" (do coração direito ou artéria pulmonar [AP]). A equação que descreve o CvO₂ é similar à equação 10.4, mas a SO₂ e a PO₂ são para o sangue venoso misto (SvO₂ e PvO₂).

$$\text{CvO}_2 = (1,34 \times [\text{Hb}] \times \text{SvO}_2) + (0,003 \times \text{PvO}_2) \quad (10.5)$$

Como mostrado na Tabela 10.1, o CvO₂ misto normal é de cerca de 15 mL/dL, e menos de 1% (0,1 mL/dL) representa o O₂ dissolvido. Observa-se também que a diferença entre o CaO₂ e o CvO₂ (CaO₂ – CvO₂) é de 5 mL/dL, ou 50 mL/L, indicando que 50 mL de O₂ são extraídos de cada litro de sangue que flui pelos capilares. Com um débito cardíaco (DC) normal de 5 L/min,

o O_2 extraído do sangue capilar seria $5 \times 50 = 250$ mL/min, que é o consumo normal de O_2 em um adulto em repouso. Isso demonstra como a *oxigenação do sangue pode fornecer informações sobre a oxigenação tecidual*.

Equação do conteúdo de oxigênio simplificada

O oxigênio dissolvido no plasma é uma fração tão pequena do conteúdo total de O_2 que geralmente é eliminada da equação que descreve o conteúdo de oxigênio, como mostrado a seguir.

$$\text{Conteúdo de } O_2 = 1,34 \times [\text{Hb}] \times \text{SO}_2 \quad (10.6)$$

O conteúdo de O_2 no sangue é então considerado equivalente à fração de O_2 ligada à Hb, como descrito na equação 10.2.

Anemia versus hipoxemia

Há uma tendência ao uso da PaO_2 como uma indicação de quanto oxigênio há no sangue. Contudo, como indicado na equação 10.6, a concentração de Hb é o principal determinante do CaO_2 . A influência da diminuição proporcional na concentração da Hb e da PaO_2 no CaO_2 é apresentada na Figura 10.2. Uma redução de 50% na concentração de Hb (de 15 para 7,5 g/dL) é acompanhada por uma redução equivalente de 50% no CaO_2 (de 20 para 10 mL/dL), ao passo que uma redução similar de 50% na PaO_2 (de 90 para 45 mmHg, que corresponde a uma diminuição na SaO_2 de 98 a 78%) resulta em uma diminuição de apenas 20% no CaO_2 (de 20 para 16 mL/dL). Isso demonstra que a *anemia tem um efeito muito mais profundo sobre a oxigenação arterial do que a hipoxemia*. A medida da PaO_2 é útil para avaliar as trocas gaso-

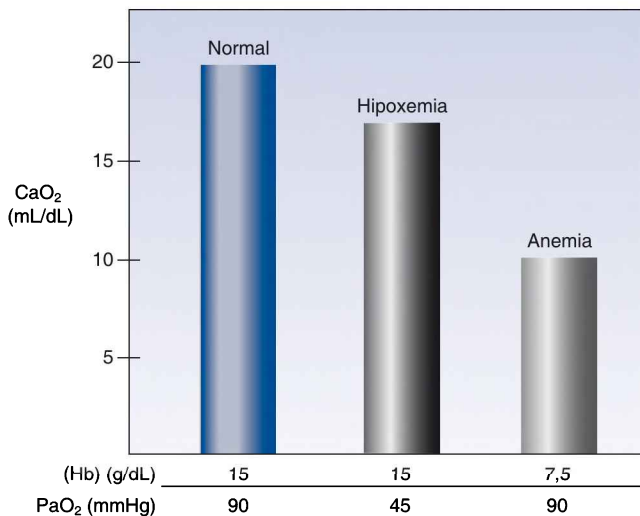


FIGURA 10.2 Os efeitos de reduções equivalentes (50%) na concentração de hemoglobina (Hb) e PO_2 arterial (PaO_2) sobre o conteúdo de oxigênio no sangue arterial (CaO_2).

nas nos pulmões (como descrito no Capítulo 20), não para avaliar a oxigenação do sangue.

BALANÇO DO OXIGÊNIO SISTÊMICO

Transporte de oxigênio e metabolismo energético

A função do metabolismo de nutrientes é extrair a energia armazenada nos combustíveis nutrientes (que é obtida pela ruptura de ligações de carbono de alta energia) e transferir essa energia para moléculas de armazenamento, como a adenosina-trifosfato (ATP). A produção de energia por esse processo é determinada pelo equilíbrio entre a taxa de transporte do O_2 para os tecidos e a taxa do metabolismo. Esse equilíbrio é ilustrado na Figura 10.3. O transporte de oxigênio tem dois componentes: a taxa de oferta de oxigênio para a microcirculação (DO_2) e a taxa de consumo de oxigênio pelos tecidos (VO_2). Quando o VO_2 é equivalente à taxa metabólica (TM), a glicose é completamente oxidada para produzir 36 moléculas de ATP (673 kcal) por mol de glicose. Quando o VO_2 não acompanha a TM (isto é, quando o $VO_2 < TM$), parte da glicose é desviada para formar lactato, e a produção de energia cai para duas moléculas de ATP (47 kcal) por mol de glicose.

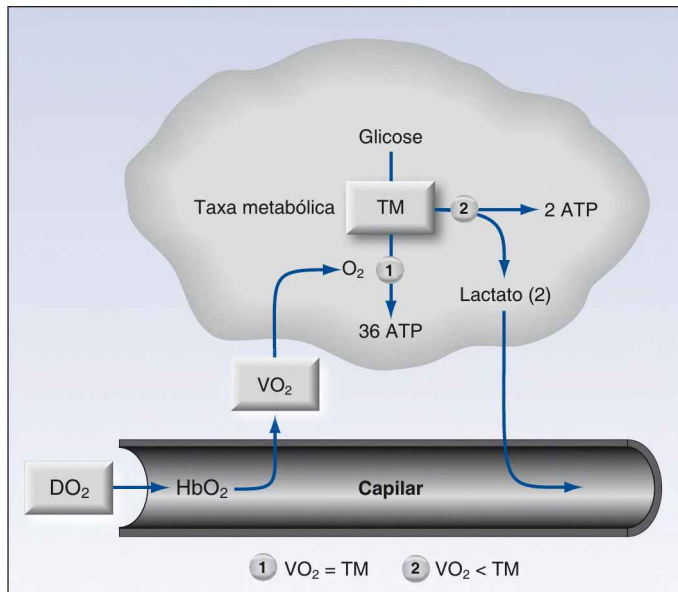


FIGURA 10.3 Ilustração dos fatores que determinam a produção de energia a partir do metabolismo da glicose. Quando a taxa de consumo do oxigênio (VO_2) para os tecidos é incapaz de atender a taxa metabólica (TM), o metabolismo da glicose é desviado para a produção de lactato, e a produção de energia cai drasticamente.

Tipos de hipóxia

A condição na qual a produção metabólica de energia é limitada pela disponibilidade de oxigênio é chamada *disóxia* (5), e a expressão clínica dessa condição é a disfunção múltipla de órgãos progredindo para falência múltipla de órgãos. A disóxia pode ser o resultado de uma oferta inadequada de oxigênio, que resulta em *hipóxia* tecidual, ou pode ser causada por um defeito na utilização mitocondrial de oxigênio, que é chamado de *hipóxia citopática* (6, 7). A hipóxia tecidual é o mecanismo de disfunção orgânica no choque hipovolêmico e cardiogênico (6), e a lesão citopática é o mecanismo na sepse grave e no choque séptico (7).

Como demonstrado na Figura 10.3, a DO₂ e o VO₂ têm papel importante na determinação da produção de energia no metabolismo de nutrientes. O restante desta seção irá descrever como a DO₂ e o VO₂ são derivados, e como a relação entre a DO₂ e o VO₂ pode ser utilizada para avaliar o estado da oxigenação tecidual. Esses parâmetros requerem a medida do DC, que pode ser obtido usando a técnica de termodiluição (descrita no Capítulo 8) ou uma variedade de técnicas não invasivas (descritas na Referência 8). As faixas normais para os valores dos parâmetros de transporte de O₂ são mostrados na Tabela 10.2.

Oferta de oxigênio

A taxa de transporte de O₂ a partir do coração para os capilares sistêmicos é chamada *oferta de oxigênio* (DO₂) e é uma função do DC e CaO₂ (9).

$$DO_2 = DC \times CaO_2 \times 10 \text{ (mL/min)} \tag{10.7}$$

(O multiplicador de 10 é usado para converter o CaO₂ de mL/dL para mL/L.) Se o CaO₂ for decomposto em seus componentes (1,34 x [Hb] x SaO₂), a equação 10.7 pode ser reescrita como:

$$DO_2 = DC \times 1,34 \times [Hb] \times SaO_2 \times 10 \tag{10.8}$$

Três medidas são necessárias para calcular a DO₂: o DC, a concentração de Hb e a SaO₂. A DO₂ em adultos saudáveis em repouso é de 900 a

Parâmetros de transporte de oxigênio e faixa de valores normais		
Parâmetros	Valores absolutos	Valores ajustados por tamanho [†]
DC	5-6 L/min	2,4-4,0 L/min/m ²
Oferta de O ₂	900-1.100 mL/min	520-600 mL/min/m ²
Consumo de O ₂	200-270 mL/min	110-160 mL/min/m ²
Taxa de extração de O ₂	0,20-0,30	

[†] Os valores ajustados por tamanho são valores absolutos divididos pela área de superfície corporal (ASC) do paciente em metros quadrados (m²). DC, débito cardíaco; O₂, oxigênio.

1.100 mL/min, ou de 500 a 600 mL/min/m² quando ajustada para o tamanho corporal (ver Tabela 10.2).

Consumo de oxigênio

A taxa de transporte de oxigênio a partir dos capilares sistêmicos para os tecidos é chamada *consumo de oxigênio* (VO₂). Como o oxigênio não é armazenado nos tecidos, o VO₂ também é uma medida global do *consumo de oxigênio* do metabolismo tecidual. O VO₂ pode ser descrito como o produto do DC e a diferença entre o CaO₂ e o CvO₂.

$$VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10 \text{ (mL/min)} \quad (10.9)$$

(O multiplicador de 10 é incluído pelo mesmo motivo explicado para a DO₂.) Essa equação é uma versão modificada da equação de Fick para o DC (DC = VO₂/CaO₂ - CvO₂). O uso dessa equação para calcular o VO₂ é chamado *método de Fick reverso* (10). O CaO₂ e o CvO₂ na Equação 10.9 compartilham um termo comum (1,34 × [Hb]), de modo que a equação pode ser reescrita como:

$$VO_2 = DC \times 1.34 \times [Hb] \times (SaO_2 - SvO_2) \times 10. \quad (10.10)$$

Quatro medidas são necessárias para se calcular o VO₂: as três medidas usadas para o cálculo da DO₂, mais a SvO₂ "mista" na AP, que requer um cateter de artéria pulmonar (CAP). O VO₂ em adultos saudáveis em repouso é de 200 a 300 mL/min, ou 110 a 160 mL/min/m² quando ajustado para o tamanho corporal (ver Tabela 10.2).

Variabilidade

Cada uma das quatro medidas usadas para derivar o VO₂ tem uma variabilidade inerente, que são mostradas na Tabela 10.3 (10-12). A variabilidade do VO₂ calculado é ±18%, que é equivalente à soma da variabilidade dos seus componentes. Portanto, o VO₂ que é calculado a partir da equação de Fick modificada deve se alterar em pelo menos 18 a 20%, para que a alteração seja considerada significativa.

Método de fick vs. VO₂ corporal total

O VO₂ calculado a partir da equação de Fick modificada não é o VO₂ corporal total, porque *não inclui o consumo de O₂ nos pulmões* (10, 13, 14). Normalmente, o VO₂ dos pulmões responde por menos de 5% do VO₂ corporal total (13), mas pode representar até 20% do VO₂ corporal total quando há inflamação dos pulmões (que é comum em pacientes críticos) (14).

VO₂ CORPORAL TOTAL: o VO₂ corporal total é medido pela mensuração da concentração de O₂ no gás inalado e expirado. Isso requer um instrumento especializado equipado com um analisador de oxigênio (como os carros metabólicos usados pelos serviços de suporte nutricional). O instrumento é conectado à via aérea proximal (geralmente em pacientes intubados) e regis-

tra o VO_2 como o produto da ventilação-minuto (V_E) e a concentração fracional de oxigênio no gás inalado e exalado (F_{iO_2} e F_{eO_2}).

$$VO_2 = VE \times (F_{iO_2} - F_{eO_2}) \quad (10.11)$$

O VO_2 medido (corporal total) tem uma variabilidade de $\pm 5\%$ (10, 12), que é muito menos do que a variabilidade do VO_2 calculado, como mostra a Tabela 10.3. A principal desvantagem da medida direta da VO_2 é a necessidade de equipamento especializado e de pessoal treinado, que é dispendioso e limita a capacidade de utilização da medição.

Uso da medida de consumo sistêmico de oxigênio

As duas condições associadas com um VO_2 baixo são uma diminuição da TM (hipometabolismo) e oxigenação tecidual inadequada resultando em metabolismo anaeróbio. Como o hipometabolismo é incomum em pacientes críticos, *um VO_2 anormalmente baixo (< 200 mL/min ou < 110 mL/min/m²) pode ser usado como evidência de oxigenação tecidual inadequada.* Um exemplo disso é mostrado na Figura 10.4, que mostra medidas seriadas do índice cardíaco (IC), consumo sistêmico de O_2 (VO_2) e níveis de lactato sérico durante o primeiro dia de pós-operatório em um indivíduo submetido a um reparo de aneurisma de aorta abdominal. Observa-se que o VO_2 é anormalmente baixo durante o período em estudo, e o lactato sérico começa a se elevar acima do normal (> 4 mM/L) na oitava hora pós-operatória. O VO_2 anormalmente baixo representa oxigenação tecidual inadequada, como confirmado pela eventual elevação nos níveis de lactato sanguíneo. Contudo, há um intervalo de tempo de seis horas entre a primeira evidência de um VO_2 baixo até a primeira evidência de um nível elevado de lactato. Isso indica que o VO_2 *pode ser um marcador mais sensível de comprometimento da oxigenação tecidual do que o nível de lactato sérico.* Observe que o IC permanece na faixa normal independente da evidência de comprometimento da oxigenação tecidual,

Tabela 10.3	
Variabilidade das medidas relacionadas à velocidade de captação de oxigênio	
Medida	Variabilidade
Termodiluição	$\pm 10\%$
Concentração de Hb	$\pm 2\%$
% de SO_2 da Hb	$\pm 2\%$
CaO ₂	$\pm 4\%$
CaO ₂ – CvO ₂	$\pm 8\%$
VO_2 calculado	$\pm 18\%$
VO_2 medido	$\pm 5\%$

Hb, hemoglobina; SO_2 , saturação de oxigênio; CaO₂, conteúdo arterial de oxigênio; CvO₂, conteúdo venoso de oxigênio; VO_2 , consumo de oxigênio. Baseada nas Referências 10-12.

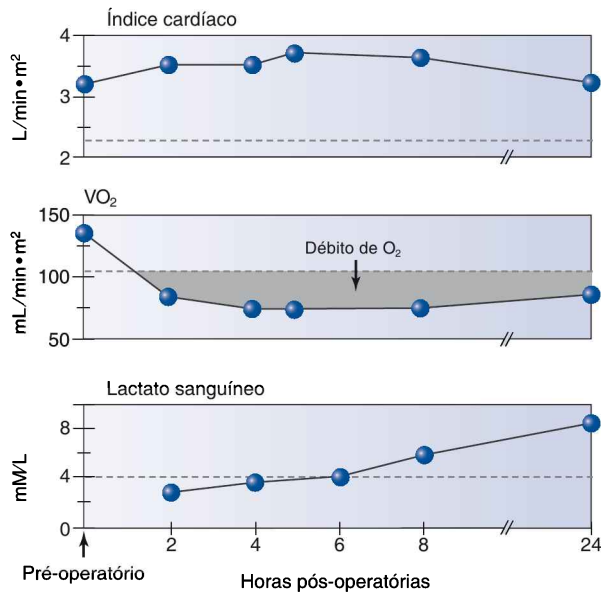


FIGURA 10.4 Medidas seriadas do índice cardíaco (IC), consumo sistêmico de oxigênio (VO₂) e níveis de lactato sanguíneo no período pós-operatório em um paciente submetido a reparo de aneurisma de aorta abdominal. As linhas pontilhadas indicam os limites normais superiores e inferiores para cada medida. A área sombreada representa o débito de oxigênio.

demonstrando a ausência de valor da monitoração do DC na avaliação da oxigenação tecidual.

DÉBITO DE OXIGÊNIO: a área sombreada na curva de VO₂ na Figura 10.4 mostra a magnitude do déficit de VO₂ ao longo do tempo. O déficit cumulativo na oxigenação tecidual é chamado *débito de oxigênio*. Estudos clínicos têm mostrado relação direta entre a magnitude do débito de oxigênio e o risco de falência multiorgânica (15, 16).

Taxa de extração de oxigênio

A captação fracional de O₂ para os tecidos é determinada com a taxa de extração de oxigênio (TEO₂), que é a relação entre o consumo de O₂ (VO₂) e a oferta de O₂ (DO₂).

$$TEO_2 = VO_2 / DO_2 \tag{10.12}$$

Esta taxa pode ser multiplicada por 100 e expressa como uma porcentagem. Como o VO₂ e a DO₂ compartilham termos comuns ($Q \times 1,34 \times [Hb] \times 10$), a equação 10.12 pode ser reescrita da seguinte forma:

$$TEO_2 = (SaO_2 - SvO_2) / SaO_2 \tag{10.13}$$

A manutenção de uma SaO₂ acima de 0,9 (90%) é uma prática comum, então o denominador da equação 10.13 pode ser eliminado; ou seja,

$$TEO_2 = (SaO_2 - SvO_2). \tag{10.14}$$

Quando o sangue arterial está completamente oxigenado ($SaO_2 = 1$), a TEO_2 é determinada por uma única variável, como mostrado a seguir:

$$TEO_2 = 1 - SvO_2. \tag{10.15}$$

O VO_2 normalmente é em torno de 25% da DO_2 ; então, a TEO_2 normal é de 0,25 (faixa = 0,2-0,3), como mostrado na Tabela 10.2. Assim, apenas 25% do oxigênio fornecido aos capilares sistêmicos são captados pelos tecidos quando as condições são normais. Isso se modifica quando a oferta de O_2 estiver reduzida, como descrito a seguir.

Controle do consumo de oxigênio

O sistema de transporte de oxigênio opera para manter um VO_2 constante diante de alterações na oferta de O_2 (DO_2), e isso é obtido por alterações compensatórias na extração de O_2 (17). Esse sistema de controle é descrito pela reorganização dos termos na equação 10.12 para tornar o VO_2 a variável dependente:

$$VO_2 = DO_2 \times TEO_2. \tag{10.16}$$

Essa equação prevê que o VO_2 se manterá constante quando a DO_2 for reduzida, se houver aumento equivalente na extração de O_2 . Contudo, se a extração de O_2 se mantiver fixa, a diminuição na DO_2 será acompanhada por reduções equivalentes no VO_2 .

O controle do VO_2 é demonstrado pela relação entre a DO_2 e o VO_2 na Figura 10.5 (17). A extração de O_2 é representada pela diferença ($SaO_2 - SvO_2$) porque a SaO_2 está acima de 90%. No ponto normal da curva, a ($SaO_2 - SvO_2$)

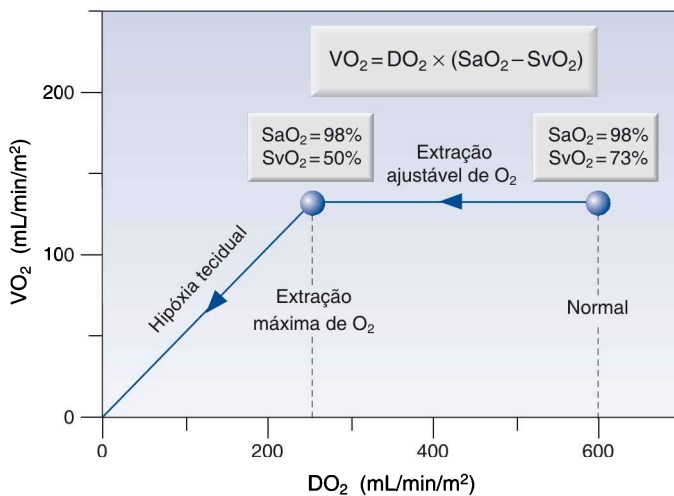


FIGURA 10.5 Gráfico mostrando a relação entre a oferta de O_2 (DO_2) e o consumo de O_2 (VO_2). A extração de O_2 é representada por ($SaO_2 - SvO_2$). Ver texto para explicação.

é de 25%. À medida que a DO_2 começa a cair abaixo do normal (movendo-se para a esquerda ao longo da curva), o VO_2 inicialmente permanece constante, indicando que a TEO_2 está aumentando. Contudo, eventualmente, atinge-se um ponto no qual o VO_2 começa a diminuir; nesse ponto, a SvO_2 caiu 50%, resultando em um aumento na (SaO_2-SvO_2) de quase 50%. O ponto no qual o VO_2 começa a diminuir é o ponto no qual a extração de O_2 é máxima (cerca de 50%) e é incapaz de aumentar ainda mais. Além desse ponto, decréscimos adicionais na DO_2 irão resultar em diminuições equivalentes no VO_2 , indicando a instalação de hipóxia tecidual. Assim, o ponto no qual a extração de O_2 é máxima é o limiar anaeróbio.

Monitoração da extração de oxigênio

A extração de O_2 pode ser monitorada como (SaO_2-SvO_2) desde que SaO_2 esteja acima de 90%. A SaO_2 é monitorada por oximetria de pulso (descrita no Capítulo 21), e a SvO_2 é monitorada por cateteres de artéria pulmonar (ou cateteres venosos centrais [CVC], como descrito mais adiante). As seguintes regras gerais podem ser aplicadas à interpretação da (SaO_2-SvO_2) . Estas interpretações são baseadas na hipótese de que a TM é normal ou inalterada.

1. A (SaO_2-SvO_2) normal é de 20 a 30%.
2. Um aumento na (SaO_2-SvO_2) acima de 30% indica uma diminuição na oferta de O_2 (isto é, geralmente anemia ou um baixo DC).
3. Um aumento na (SaO_2-SvO_2) próximo de 50% indica oxigenação tecidual ameaçada ou inaequada.
4. Um aumento na (SaO_2-SvO_2) próximo de 50% indica oxigenação dos tecidos ameaçada ou inadequação.
5. Uma diminuição na (SaO_2-SvO_2) abaixo de 20% indica um defeito na utilização do O_2 pelos tecidos, que geralmente é o resultado de lesão inflamatória celular na sepse grave ou choque séptico.

Quando a SaO_2 se aproxima de 100%, a extração de O_2 pode ser monitorada usando-se apenas a SvO_2 , como descrito a seguir.

Saturação venosa de oxigênio

A equação de Fick modificada (isto é, a equação 10.1) pode ser modificada novamente, de modo que a variável derivada seja a SvO_2 . Isso resulta na seguinte equação, que identifica os determinantes de SvO_2 .

$$SvO_2 = SaO_2 - (VO_2/DC \times 1,34 \times [Hb]) \quad (10.17)$$

Se o sangue arterial estiver completamente oxigenado ($SaO_2 = 1$), o denominador entre os parênteses é equivalente à DO_2 , e a equação pode ser reescrita como:

$$SvO_2 = 1 - VO_2/DO_2 \quad (10.18)$$

Essa equação prevê que a SvO_2 irá variar inversamente (ou seja, na direção oposta) com as alterações na extração de O_2 (VO_2/DO_2).

Monitoração da saturação venosa de oxigênio

A SvO₂ é medida idealmente no sangue venoso misto nas artérias pulmonares, o que requer um cateter de artéria pulmonar. A SvO₂ pode ser medida periodicamente em amostras de sangue coletadas por meio do CAP, ou pode ser monitorada continuamente usando-se CAP de fibra ótica. (A medida de SvO₂ com cateteres de fibra ótica é descrita no Capítulo 21.) A faixa normal para a SvO₂ no sangue da artéria pulmonar é de 65 a 75% (18). A monitoração contínua da SvO₂ está associada com flutuações espontâneas de em média 5%, mas podem ser de até 20% (19). Uma alteração na SvO₂ deve exceder 5% e persistir por mais de 10 minutos para ser considerada uma alteração significativa (20).

As regras seguintes para interpretação da SvO₂ são baseadas nas relações das Equações 10.16 e 10.18 e são similares em princípio às regras descritas para interpretar a (SaO₂-SvO₂).

1. A SvO₂ normal é de 65 a 75%.
2. Uma diminuição na SvO₂ abaixo de 65% indica uma diminuição na oferta de O₂ (isto é, geralmente, anemia ou baixo DC).
3. Uma diminuição na SvO₂ que se aproxima de 50% indica uma oxigenação tecidual ameaçada ou inadequada.
4. Um aumento na SvO₂ acima de 75% indica um defeito na utilização de O₂ nos tecidos, que geralmente é o resultado de lesão inflamatória celular na sepse grave ou choque séptico.

Saturação venosa central de oxigênio

A SO₂ na veia cava superior (VCS), conhecida como saturação “venosa central” de oxigênio (SvcO₂) foi recomendada como uma alternativa à SvO₂, porque elimina a necessidade de um CAP. Contudo, a SvcO₂ é mais alta do que a SvO₂ em uma média de 7 ± 4% (diferença absoluta) em pacientes críticos (18, 21). Discrepâncias nas duas medidas são maiores em pacientes com insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e sepse. A SvcO₂ mais alta nos estados de baixo DC é atribuída à vasoconstrição periférica com preservação do fluxo sanguíneo cerebral, e a SvcO₂ mais alta na sepse é atribuída a um aumento no consumo esplâncnico de O₂ (21).

Independentemente dessa discrepância, alterações na SvcO₂ geralmente espelham aquelas na SvO₂ (21), e as tendências na SvcO₂ são consideradas mais informativas do que as medidas individuais (22). A faixa normal da SvcO₂ em um estudo foi pré-selecionada em 70 a 89% (23), que é consistente com o uso de uma SvcO₂ > 70% como uma das metas iniciais de manejo em pacientes com sepse grave ou choque séptico (24).

A SvcO₂ é monitorada com CVCs, mas a ponta do cateter deve estar na VCS. Medidas periódicas da SvcO₂ podem ser obtidas em amostras de sangue coletadas com o cateter, ou a SvcO₂ pode ser monitorada continuamente usando-se cateteres de fibra ótica desenhados especificamente para essa finalidade (Cateter PreSep, Edwards Life Sciences, Irvine, CA). Os critérios para uma alteração significativa na SvcO₂ são os mesmos mencionados para a SvO₂.

Um resumo das medidas relacionadas ao oxigênio, as quais podem ser usadas como marcadores da oxigenação tecidual comprometida, é mostrado na Tabela 10.4. O valor dos marcadores relacionados ao oxigênio é melhorado se eles forem usados em combinação com os marcadores químicos descritos a seguir.

Marcadores de oxigenação tecidual inadequada	
I. Marcadores de oxigênio	
1.	$VO_2 < 200 \text{ mL/min}$ ou 110 mL/min/m^2
2.	$(SaO_2 - SvO_2) \geq 50\%$
3.	$SvO_2 \leq 50\%$
II. Marcadores químicos	
1.	Lactato sérico $> 2 \text{ mM/L}$ (ou $\geq 4 \text{ mM/L}$)
2.	Déficit de base arterial $> 2 \text{ mM/L}$

VO_2 , consumo de oxigênio; SaO_2 , saturação arterial de oxigênio; SvO_2 , saturação venosa de oxigênio.

MARCADORES QUÍMICOS

O lactato sérico e o déficit de base arterial são medidas prontamente disponíveis que têm valor tanto diagnóstico quanto prognóstico. O nível de lactato é a medida superior, como será mostrado.

Lactato

(Nota: há várias condições que elevam os níveis de lactato sanguíneo sem um desarranjo associado na oxigenação tecidual, e estas são descritas no Capítulo 32. A descrição a seguir está ligada apenas a condições nas quais os níveis de lactato elevado estão associados com anormalidades na disponibilidade de O_2 ou utilização de O_2 nos tecidos.)

O lactato é bem adequado para a detecção das condições anaeróbias, porque ele é o produto final da glicólise anaeróbia. (O produto final é, na verdade, o ácido láctico, um ácido fraco que se dissocia imediatamente para formar o lactato.) Uma possível desvantagem é a carga negativa da molécula de lactato, que irá impedir o movimento através das membranas celulares e pode retardar o aparecimento do lactato no sangue. Isso é consistente com a observação na Figura 10.4, que mostra um retardo de várias horas a partir da primeira evidência de metabolismo anaeróbio (VO_2 baixo) até a primeira evidência de um nível elevado de lactato sanguíneo.

Lactato sanguíneo

A produção de lactato é o principal desfecho do metabolismo nos eritrócitos (porque eles não têm mitocôndrias), e os eritrócitos circulantes só perdem para os músculos esqueléticos na produção diária de lactato (25). A produção de lactato nos eritrócitos não cria, contudo, uma diferença na concentra-

ção de lactato entre o sangue total e o plasma (26). Os neutrófilos ativados são uma fonte significativa de produção de lactato em condições inflamatórias como a síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) (descrita no Capítulo 23), mas a liberação de lactato a partir da inflamação pulmonar não cria uma diferença nos níveis de lactato entre o sangue venoso e o arterial (25). Portanto, os níveis de lactato podem ser medidos no plasma, no sangue total, no sangue venoso ou no sangue arterial com resultados similares. A concentração normal de lactato no sangue é ≤ 2 mmol/L, mas níveis de lactato acima de 4 mM/L têm mais valor prognóstico, como descrito a seguir.

Valor prognóstico

O nível de lactato sérico é mais do que uma ferramenta diagnóstica, pois também tem implicações prognósticas. Estudos com pacientes críticos têm mostrado que a probabilidade de sobrevivência está relacionada com o nível inicial de lactato (antes do tratamento), e com o tempo necessário para um lactato elevado retornar ao normal (*clearance* do lactato). Isso é mostrado na Figura 10.6.

NÍVEL INICIAL DE LACTATO: o gráfico da esquerda na Figura 10.6 é de um estudo envolvendo pacientes sépticos (28) que mostra um aumento na taxa de mortalidade hospitalar à medida que o nível inicial de lactato sérico se eleva acima de 2 mmol/L. Também é mostrado um aumento drástico na taxa de mortalidade nos primeiros três dias (como indicado pelas linhas horizontais em cada coluna) quando o nível inicial de lactato é ≥ 4 mM/L. Isso é consistente com outros estudos (25, 26) mostrando que *um nível inicial de lactato ≥ 4 mM/L indica um risco significativo de um desfecho fatal durante a permanência na UTI.*

CLEARANCE DO LACTATO: o gráfico da direita na Figura 10.6 é de um estudo que incluiu medidas seriadas do lactato sérico em um grupo de pacientes hemodinamicamente instáveis com níveis de lactato elevados (29). A menor taxa de mortalidade ocorreu quando os níveis de lactato se normalizaram dentro de 24 horas, e a taxa de mortalidade aumentou drasticamente quando os níveis de lactato não se normalizaram dentro de 48 horas. Essa relação entre o *clearance* do lactato e a taxa de mortalidade tem sido observada em vários estudos (25, 27, 29, 30), ocorrendo predominantemente em pacientes com sepse grave e choque séptico. O *clearance* do lactato nesses pacientes tem maior valor prognóstico do que o nível inicial de lactato (25, 30). O *clearance* do lactato pode ser incorporado nos objetivos iniciais do manejo em pacientes com sepse grave e choque séptico (que são descritos no Capítulo 14) devido à observação de que um *clearance* de lactato $> 10\%$ nas primeiras seis horas após o diagnóstico está associada com uma melhora na sobrevivência (30).

Lactato na sepse

O acúmulo de lactato da sepse *não é o resultado de um suprimento inadequado de O_2* , mas, em vez disso, parece estar relacionado com o acúmulo de piruvato como um resultado da inibição da piruvato desidrogenase (a enzima que converte o piruvato em acetilcoenzima A e move a glicólise do citoplasma

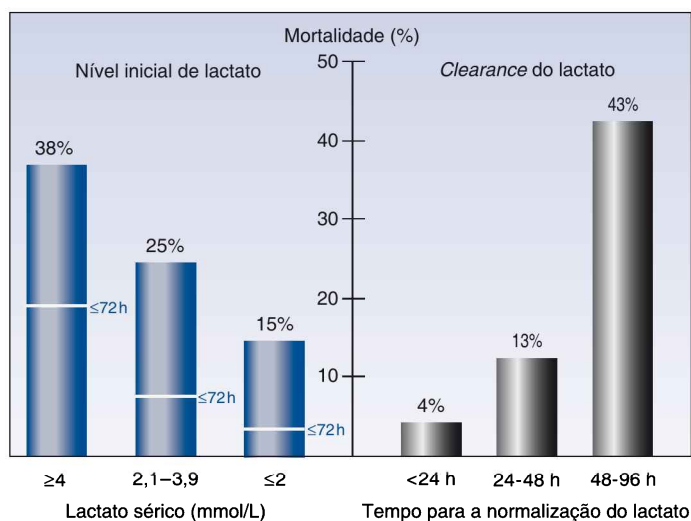


FIGURA 10.6 Os gráficos mostram o valor prognóstico dos níveis de lactato sérico. À esquerda (a partir de Referência 28), o gráfico mostra a associação entre os níveis iniciais de lactato e a taxa de mortalidade intra-hospitalar, incluindo a taxa de mortalidade nos primeiros três dias após o lactato inicial. À direita (a partir de Referência 29), o gráfico mostra a associação entre o tempo necessário para a normalização dos níveis de lactato (*clearance* do lactato) e a taxa de mortalidade intra-hospitalar.

para o ciclo de Krebs na mitocôndria) (31). Endotoxinas e outros componentes das paredes da célula bacteriana foram implicadas na inibição dessa enzima (31). Esse mecanismo de acúmulo de lactato é consistente com a noção de que um defeito na utilização de O_2 na mitocôndria (ou seja, hipóxia citopática) é a causa de lesão celular na sepse grave e no choque séptico (7), como mencionado. A noção de que os níveis de O_2 tecidual não são deficientes em pacientes com sepse grave e choque séptico tem implicações importantes para o manejo desses pacientes (que é descrito no Capítulo 14).

Lactato como um combustível adaptativo

A associação de níveis elevados de lactato sérico com maus resultados criou uma percepção de que a molécula de lactato tem um efeito deletério. Isso não foi comprovado, e é possível que o lactato possa ter um papel benéfico como um “combustível adaptativo” em pacientes críticos (32). A produção de energia a partir do metabolismo oxidativo do lactato é equivalente ao da glicose, como mostrado na Tabela 10.5. A densidade calórica (kcal/g) de lactato e glicose são equivalentes e, como uma molécula de glicose produz duas moléculas de lactato, a produção de energia da oxidação completa (kcal/mol) de lactato e glicose são equivalentes. Há evidência de que a oxidação de lactato no coração está aumentada em pacientes com choque séptico (33), bem como a oxidação do lactato é uma fonte importante de energia nos tecidos neuronais submetidos a hipóxia e isquemia (34). Portanto, é possível que o lactato seja mais um aliado do que um inimigo em pacientes críticos.

Glicose vs. lactato como combustível oxidativo			
Substrato	Peso molecular	Calor da combustão	Valor calórico
Glicose	180	673 kcal/mol	3,74 kcal/g
Lactato	90	326 kcal/mol	3,26 kcal/g
Lactato x 2	180	673 kcal/mol	3,74 kcal/g

Déficit de base arterial

O “déficit de base” é considerado um marcador mais específico da acidose metabólica do que o bicarbonato sérico (35), sendo definido como a quantidade (em milimol) de base que deve ser adicionada a um litro de sangue para elevar o pH para 7,40 (com uma PCO_2 de 40 mmHg). A maioria dos analisadores de gás sanguíneo determina o déficit de base rotineiramente usando um nomograma de PCO_2/HCO_3 , e os resultados são incluídos no resultado da gasometria. O déficit de base arterial normal é ≤ 2 mmol/L; aumentos acima de 2 mmol/L são classificados como leves (2 a 5 mmol/L), moderados (6 a 14 mmol/L) e graves (≥ 15 mmol/L).

O déficit de base arterial tem sido um marcador popular do comprometimento da oxigenação tecidual em emergências cirúrgicas agudas, especialmente traumas. Estudos com vítimas de trauma mostram uma correlação entre a magnitude da perda sanguínea aguda e a magnitude da elevação no déficit de base arterial (36). A ressuscitação aguda do trauma que normaliza o déficit de base arterial dentro de horas está associado com um desfecho favorável (36). Com base nessas observações, a normalização do déficit de base arterial é um dos objetivos da ressuscitação do trauma (37).

Excesso de base vs. lactato

Quando usado como um marcador da oxigenação tecidual, o déficit de base arterial é uma medida substituta dos níveis de lactato sérico. Contudo, o déficit de base não é específico para o lactato, porque é influenciado por outras causas de acidose metabólica (p. ex., cetose, insuficiência renal). Em um estudo, comparando déficit de base e níveis de lactato em pacientes admitidos em uma UTI cirúrgica (38), ambos eram similares em valor preditivo na admissão, mas o lactato foi superior ao déficit de base para prever o desfecho quando medidas seriadas de ambos eram acompanhadas após a admissão à UTI. Essa observação, combinada com a ausência de especificidade do déficit de base como uma medida do lactato, indica que o *déficit de base arterial não oferece vantagem em relação aos níveis de lactato sanguíneo na avaliação da oxigenação tecidual*.

ESPECTROSCOPIA POR INFRAVERMELHO PRÓXIMO

A espectroscopia por infravermelho próximo (NIRS, do inglês *near infrared spectroscopy*) é um método não invasivo de medir a saturação de O_2 veno-

so nos tecidos usando as propriedades ópticas da Hb no estado oxigenado (HbO₂) e desoxigenado (Hb). Isso é descrito no Capítulo 21 em relação à oximetria de pulso. NIRS é essencialmente uma oximetria tecidual sem o componente de “pulso”. Uma fonte de luz é colocada na pele e emite luz com comprimentos de onda específicos para HbO₂ (990 nm) e Hb (660 nm), e a luz de cada comprimento de onda que é refletido de volta pelos tecidos subjacentes (tecido subcutâneo e músculo) é captada por um fotodetector e processada para mostrar a *saturação tecidual de O₂* (StO₂):

$$\text{StO}_2 = \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb}). \quad (10.19)$$

A StO₂ inclui a saturação de O₂ nas artérias, capilares e veias dentro do tecido, mas a maior parte do sangue nos tecidos (70-75%) está nas veias, logo se assume que StO₂ seja uma medida da SvO₂ no tecido subjacente, que então é usada como uma medida do equilíbrio entre a oferta de O₂ e o consumo de O₂ naquele tecido (isto é, Equação 10.18 para tecidos, em vez do corpo todo). A StO₂ tem sido usada principalmente no cérebro e nos músculos esqueléticos (39) e não é isenta de problemas. Por exemplo, vários outros fatores podem influenciar a StO₂, como a cor da pele, a espessura e a composição do tecido e mioglobina (para o músculo). Alguns estudos indicam que 50 a 100% do sinal de NIRS do músculo esquelético é da mioglobina (40). Esse é um problema com NIRS, isto é, não há certeza do que está sendo medido.

Citocromo-oxidase

A característica mais excitante da NIRS é o potencial de monitorar o consumo de O₂ mitocondrial (41). Isso é possível devido às propriedades ópticas da citocromo-oxidase a enzima responsável pela conversão do O₂ em água ao final da cadeia de transporte de elétrons. A citocromo-oxidase (CytOx) é a “unidade de coleta de resíduos” da cadeia de transporte de elétrons; ou seja, ela recebe elétrons que foram gastos na produção de ATP e dispõe desses elétrons doando-os para o oxigênio (quatro elétrons por molécula de O₂). Isso reduz o oxigênio em água, sendo responsável por cerca de 90% do consumo celular de O₂.



A perda de elétrons converte CytOx de um estado reduzido para um estado oxidado. Em uma condição estável, CytOx é um equilíbrio de formas oxidadas e reduzidas e absorve a luz em 830 nm nesse estado equilibrado redox. Essa banda de absorção é perdida quando CytOx está na forma reduzida, o que ocorre quando CytOx não está mais doando elétrons para O₂ (e, portanto, o consumo mitocondrial de O₂ cessa). Assim, a presença ou ausência da banda de absorção de 830 nm é um marcador potencial para a presença ou ausência de produção mitocondrial de ATP.

Infelizmente, a citocromo-oxidase está presente em quantidades minúsculas comparada com a Hb, dificultando a detecção da banda de absorção. A ausência de uma banda de absorção de 830 nm pode significar que CytOx está no estado reduzido (e o metabolismo é anaeróbico), ou que não é possível captar o sinal de CytOx em um estado balanceado redox (e o meta-

bolismo é aeróbio). Mais uma vez, a compreensão do objeto da monitoração pode ser problemática com NIRS.

O primeiro contato do autor com NIRS ocorreu na metade dos anos 1970 (no laboratório de Britton Chance, que descobriu a citocromo-oxidase). Nos quase 40 anos desde então, NIRS tem sido sempre uma tecnologia excitante, porém não realizada. Os próximos anos serão, provavelmente, iguais.

PALAVRA FINAL

A importância da monitoração da oxigenação sistêmica ou tecidual baseia-se na premissa de que a oxigenação tecidual inadequada é responsável por lesão celular, falência multiorgânica e desfechos fatais em pacientes críticos. Essa premissa é difícil de ser avaliada devido à incapacidade de medir diretamente os níveis teciduais de O₂. Níveis aumentados de lactato sérico têm sido usados como evidência de oxigenação tecidual inadequada em pacientes críticos, porém níveis elevados de lactato no choque séptico não são o resultado de disponibilidade limitada do O₂ nos tecidos (31), como descrito neste capítulo. De fato, a opinião de consenso é de que a *lesão celular inflamatória* é a responsável pela falência multiorgânica e desfechos fatais no choque séptico (ver Capítulo 14). Como o choque séptico é a principal causa de morte nas UTIs, parece que a oxigenação tecidual inadequada não é tão importante quanto se pensa em pacientes críticos. Isso, é claro, tem implicações óbvias para a ênfase atual na promoção da oxigenação tecidual no manejo de cuidados críticos.

REFERÊNCIAS

Oxigênio no sangue

1. Nunn JF. Oxygen. In Nunn's Applied Respiratory Physiology. 4th ed. London: Butterworth-Heinemann Ltd, 1993:247–305.
2. McConn R, Derrick JB. The respiratory function of blood: transfusion and blood storage. *Anesthesiology* 1972; 36:119–127.
3. Zander R. Calculation of oxygen concentration. In: Zander R, Mertzluft F, eds. The oxygen status of arterial blood. Basel: S. Karger, 1991:203–209.
4. Christoforides C, Laasberg L, Hedley-Whyte J. Effect of temperature on solubility of O₂ in plasma. *J. Appl Physiol* 1969; 26:56–60.

Balanco do oxigênio sistêmico

5. Connert RJ, Honig CR, Gayeski TEJ, Brooks GA. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracellular PO₂. *J Appl Physiol* 1990; 68:833–842.
6. Loiacono LA, Shapiro DS. Detection of hypoxia at the cellular level. *Crit Care Clin* 2010; 26:409–421.
7. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as a mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001; 17:219–237.
8. Mohammed I, Phillips C. Techniques for determining cardiac output in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2010; 26:353–364.
9. Hameed SM, Aird WC, Cohn SM. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl): S658–S667.

10. Schneeweiss B, Druml W, Graninger W, et al. Assessment of oxygen-consumption by use of reverse Fick-principle and indirect calorimetry in critically ill patients. *Clin Nutr* 1989; 8:89–93.
11. Sasse SA, Chen PA, Berry RB, et al. Variability of cardiac output over time in medical intensive care unit patients. *Chest* 1994; 22:225–232.
12. Bartlett RH, Dechert RE. Oxygen kinetics: Pitfalls in clinical research. *J Crit Care* 1990; 5:77–80.
13. Nunn JF. Non respiratory functions of the lung. In: Nunn JF (ed). *Applied Respiratory Physiology*. Butterworth, London, 1993:306–317.
14. Jolliet P, Thorens JB, Nicod L, et al. Relationship between pulmonary oxygen consumption, lung inflammation, and calculated venous admixture in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 1996; 22:277–285.
15. Dunham CM, Seigel JH, Weireter L, et al. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:231–243.
16. Shoemaker WC, Appel PL, Krom HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure, sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992; 102:208–215.
17. Leach RM, Treacher DF. The relationship between oxygen delivery and consumption. *Disease-a-Month* 1994; 30:301–368.
18. Maddirala S, Khan A. Optimizing hemodynamic support in septic shock using central venous and mixed venous oxygen saturation. *Crit Care Clin* 2010; 26:323–333.
19. Noll ML, Fountain RL, Duncan CA, et al. Fluctuations in mixed venous oxygen saturation in critically ill medical patients: a pilot study. *Am J Crit Care* 1992; 3:102–106.
20. Krafft P, Stelzer H, Heismay M, et al. Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. *Chest* 1993; 103:900–906.
21. Reinhart K, Kuhn H-J, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572–1578.
22. Dueck MH, Kilmek M, Appenrodt S, et al. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005; 103:249–257.
23. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, et al. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010; 55:40–46.
24. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327.

Marcadores químicos

25. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin* 2011; 27:299–326.
26. Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, et al. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA* 1994; 272:1678–1685.
27. Vernon C, LeTourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin* 2010; 26:255–283.
28. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:970–977.
29. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, et al. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am J Surg* 2001; 182:481–485.
30. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1637–1642.
31. Thomas GW, Mains CW, Slone DS, et al. Potential dysregulation of the pyruvate dehydrogenase complex by bacterial toxins and insulin. *J Trauma* 2009; 67:628–633.

32. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millenium. *J Physiol* 2004; 558.1:5–30.
33. Dhainaut J-F, Huyghebaert M-F, Monsallier JF, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75:533–541.
34. Schurr A. Lactate, glucose, and energy metabolism in the ischemic brain. *Int J Mol Med* 2002; 10:131–136.
35. Severinghaus JW. Case for standard-base excess as the measure of non-respiratory acid-base imbalance. *J Clin Monit* 1991; 7:276–277.
36. Davis JW, Shackford SR, Mackersie RC, Hoyt DB. Base deficit as a guide to volume resuscitation. *J Trauma* 1998; 28:1464–1467.
37. Tisherman SA, Barie P, Bokhari F, et al. Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma* 57:898–912.
38. Martin MJ, Fitzsullivan E, Salim A, et al. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *Am J Surg* 2006; 191:625–630.

Espectroscopia por infravermelho próximo

39. Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scandinav* 2000; 168:615–622.
40. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, et al. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technological review. *Resuscitation* 2006; 27–64.
41. Cooper CE, Springett R. Measurement of cytochrome oxidase and mitochondrial energetics by near-infrared spectroscopy. *Phil Trans R Soc Lond* 1997; 352:669–676.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

DISTÚRBIOS DO FLUXO CIRCULATÓRIO

A variabilidade é a lei da vida... não há dois indivíduos que reajam da mesma forma ou que tenham o mesmo comportamento sob condições anormais conhecidas como doenças.

Sir William Osler
On the Educational Value
of the Medical Society
1903

HEMORRAGIA E HIPOVOLEMIA

Na doença aguda, é um mau sinal quando as extremidades ficam frias.

Hipócrates

O sistema circulatório opera com um pequeno volume e uma bomba responsiva a volume. Este parece ser um formato eficiente em energia que limita a carga de trabalho do coração, mas o sistema falha rapidamente quando o volume é removido. A maioria dos órgãos internos, como pulmões, fígado e rins, pode perder até 75% da sua massa funcional sem falência orgânica com risco à vida, ao passo que a perda de apenas 35 a 40% do volume sanguíneo pode ser fatal. *Essa intolerância do sistema circulatório à perda sanguínea é a preocupação dominante no paciente com hemorragia.*

Este capítulo descreve a avaliação e manejo da hipovolemia, com ênfase na perda sanguínea aguda, e inclui uma seção sobre ressuscitação de controle de danos para o paciente gravemente doente.

LÍQUIDOS CORPORAIS E PERDA SANGUÍNEA

Distribuição dos líquidos corporais

O volume dos líquidos corporais em adultos é apresentado na Tabela 11.1. O volume de líquido corporal total é equivalente a 60% do peso corporal magro em homens (600 mL/kg) e a 50% do peso corporal magro em mulheres (500 mL/kg). Um homem adulto saudável médio que pese 75 kg, terá $0,6 \times 75 = 45$ litros de líquidos corporais totais, e uma mulher adulta saudável média que pese 60 kg terá $0,5 \times 60 = 30$ litros de líquidos corporais totais. O volume sanguíneo responde por 6 a 7% do peso corporal (66 mL/kg para homens e 60 mL/kg para mulheres) (1). Como mostrado na Tabela 11.1, o volume sanguíneo é de cinco litros em um homem médio e de apenas 3,6 litros em uma mulher média. Comparando-se os volumes de sangue e de líquidos corporais totais, o sangue representa apenas 11 a 12% dos líquidos corporais totais. A es-

cassa distribuição do líquido corporal total no compartimento vascular é um fator importante na intolerância à perda sanguínea.

Plasma vs. líquido intersticial

O líquido extracelular responde por cerca de 40% do líquido corporal total e é composto por compartimentos de líquido extravascular (intersticial) e intravascular (plasma). A comparação dos volumes de líquido intersticial e de plasma na Tabela 11.1 mostra que o volume plasmático é em torno de 25% do volume de líquido intersticial. Essa relação é importante na compreensão dos efeitos do volume de líquidos à base de sódio (solução salina). Ou seja, como o sódio se equilibra por todo o líquido extracelular, 75% das soluções salinas infundidas se distribuirão no líquido intersticial, e 25% se distribuirão no plasma. Assim, o principal efeito das soluções salinas é aumentar o volume de líquido intersticial, não o volume plasmático (2).

Perda sanguínea

Respostas compensatórias

A perda aguda de sangue desencadeia duas respostas compensatórias direcionadas a restaurar os déficits de volume (3). A primeira resposta envolve a movimentação de líquido intersticial para a corrente sanguínea. Esse *abastecimento transcápilar* pode suprir cerca de um litro ao volume plasmático, mas deixa um déficit de líquido intersticial. A segunda resposta envolve a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (pela redução da perfusão renal), resultando em conservação de sódio pelos rins. O sódio retido aumentará primariamente o volume intersticial, ajudando, assim, a repor o déficit de líquido intersticial criado pelo abastecimento transcápilar. Essas duas respostas podem compensar completamente a perda de 15 a 20% de volume sanguíneo (3).

Gravidade da perda sanguínea

O American College of Surgeons propôs o seguinte sistema de classificação para perda sanguínea aguda (4).

Volume de líquidos corporais em adultos				
Líquido corporal	Homens		Mulheres	
	mL/kg	75 kg [†]	mL/kg	60 kg [†]
Líquido corporal total	600	45 L	500	30 L
Líquido intersticial	150	11,3 L	125	7,5 L
Sangue	66	5 L	60	3,6 L
Hemácias	26	2 L	24	1,4 L
Plasma	40	3 L	36	2,2 L

[†]Peso corporal magro para um adulto médio, homem e mulher. Volume de sangue, hemácias e plasma (em mL/kg) são da Referência 1.

CLASSE I. perda de 15% ou menos do volume sanguíneo total (ou ≤ 10 mL/kg). Esse grau de perda sanguínea em geral é totalmente compensado pelo abastecimento transcáptilar. Como o volume sanguíneo é mantido, os achados clínicos são mínimos ou ausentes e não é necessária reposição de volume.

CLASSE II. perda de 15 a 30% do volume sanguíneo (ou 10-20 mL/kg). Isso representa a fase compensada de hipovolemia, na qual a pressão arterial (PA) é mantida pela vasoconstrição sistêmica (5). Alterações ortostáticas na frequência cardíaca e na PA podem ser evidentes, mas esses achados clínicos são inconsistentes (ver mais adiante), e a hipovolemia pode ser clinicamente silenciosa. A resposta de vasoconstrição à hipovolemia é mais intensa na circulação esplâncnica, e a hipoperfusão esplâncnica pode levar à ruptura da mucosa intestinal e invasão da corrente sanguínea com patógenos entéricos (6).

CLASSE III. perda de 30 a 40% do volume sanguíneo (ou 20-30 mL/kg). Isso marca o início da perda sanguínea descompensada ou *choque hemorrágico*, no qual a resposta vasoconstritora não é mais capaz de manter a PA e a perfusão orgânica. As consequências clínicas incluem hipotensão supina, evidência de comprometimento da perfusão orgânica (p. ex., extremidades frias, oligúria, depressão da consciência) e evidência de metabolismo anaeróbio (ou seja, acúmulo de lactato no sangue).

CLASSE IV. perda de mais de 40% do volume sanguíneo (ou > 30 mL/kg). Esse grau de perda sanguínea resulta em choque hemorrágico grave, que pode ser irreversível. As manifestações clínicas incluem falência múltipla de órgãos e acidose metabólica (láctica) grave. Essa categoria inclui *perda maciça de sangue*, que é descrita mais adiante neste capítulo.

AVALIAÇÃO DA PERDA SANGUÍNEA

A importância de uma avaliação acurada do volume intravascular é equiparada às dificuldades encontradas, e a avaliação clínica do volume intravascular é tão falha que tem sido chamada de “uma comédia de erros” (7).

Sinais vitais

As alterações na frequência cardíaca (FC) e na PA que ocorrem na hipovolemia aguda são listadas na Tabela 11.2, bem como as sensibilidades e especificidades relatadas nos dois níveis de perda sanguínea (8, 9). Taquicardia em posição supina e hipotensão estão ausentes na grande maioria dos pacientes com déficit de volume sanguíneo de até 1,1 litros (até 25% de perda de volume sanguíneo em um homem médio). A ausência de taquicardia é contrária à crença tradicional, embora a bradicardia possa ser mais prevalente em pacientes com perda sanguínea aguda (8).

Alterações posturais

A movimentação de uma posição supina para ortostase causa um desvio de sangue de 7 a 8 mL/kg para as extremidades inferiores (8). Em indivíduos

Tabela 11.2 Características operacionais dos sinais vitais na detecção da hipovolemia		
Achado anormal	Sensibilidade/Especificidade	
	Perda sanguínea moderada (450-630 mL) [†]	Perda sanguínea grave (630-1.150 mL) [‡]
Taquicardia supina ¹	0-96%	12-96%
Hipotensão supina ²	13-97%	33-97%
Incremento postural do pulso ³	22-98%	97-98%
Hipotensão postural ⁴	9-94% 27-86%	Não estudado Não estudado

¹ Frequência de pulso ≥ 100 batimentos/min. ² Pressão sistólica < 95 mmHg; ³ Aumento na frequência de pulso ≥ 30 batimentos/min; ⁴ Diminuição na pressão sistólica > 20 mmHg. [†] Equivalente à perda de volume sanguíneo de 10 a 12,5% em um homem adulto médio. [‡] Equivalente à perda de volume sanguíneo de 12,5 a 25% em um homem adulto médio. Das Referências 8 e 9.

saudáveis, essa alteração na posição corporal está associada com um pequeno aumento na FC (cerca de 10 bpm) e uma pequena redução na pressão arterial sistólica (PAS) (cerca de 3-4 mmHg). Tais alterações podem ser exageradas no paciente hipovolêmico. A alteração postural (ortostática) esperada na hipovolemia inclui um aumento na FC de pelo menos 30 bpm, uma diminuição da PAS > 20 mmHg. Como mostrado na Tabela 11.2, essas alterações posturais são incomuns quando a perda sanguínea é inferior a 630 mL ($\leq 12\%$ de redução no volume sanguíneo), mas, acima desse nível, o incremento postural no pulso é um marcador sensível e específico de perda sanguínea aguda (como indicado nos números destacados na Tabela 11.2).

Em resumo, os sinais vitais fornecem pouco benefício na avaliação de hipovolemia, particularmente na exclusão do diagnóstico. A hipotensão supina pode sugerir a presença de hipovolemia profunda, mas essa condição deve ser acompanhada por outros marcadores mais confiáveis de perda grave de volume (p. ex., diminuição do débito urinário, aumento dos níveis de lactato sérico).

Hematócrito

O uso do hematócrito (e da concentração de hemoglobina [Hb] no sangue) para avaliar a presença e a gravidade da perda sanguínea aguda é comum e inadequado. Alterações no hematócrito mostram uma fraca correlação com déficit de volume sanguíneo e déficit eritrocitário na hemorragia aguda (10), e o motivo dessa discrepância é demonstrado na Figura 11.1. A perda sanguínea aguda envolve a perda de sangue total, com diminuição proporcional no volume de plasma e de eritrócitos. Como resultado, a perda sanguínea resulta em diminuição no volume sanguíneo, mas não uma diminuição no hematócrito. (Há um pequeno efeito dilucional pelo abastecimento transcapilar na perda sanguínea aguda, mas isso geralmente não é suficiente para causar uma redução significativa no hematócrito.) Na ausência de reposição de volume, o hematócrito eventualmente diminuirá, porque a hipovolemia

ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, e a retenção renal de sódio e água que se segue terá um efeito dilucional no hematócrito. Esse processo começa 8 a 12 horas após a perda sanguínea aguda e pode levar alguns dias para se tornar totalmente estabelecido.

Influência da reposição de líquidos

A influência da reposição de líquidos sobre o hematócrito é demonstrada na Figura 11.1. A infusão de solução salina isotônica aumenta o volume plasmático, mas não o volume de hemácias, resultando em uma redução dilucional do hematócrito. Todos os líquidos de reposição não sanguíneos (isto é, líquidos coloides e cristaloides) têm um efeito dilucional similar sobre o hematócrito (11), e o volume de líquido infundido determinará a magnitude da redução no hematócrito. A reposição com líquidos contendo eritrócitos terá um efeito diferente. Isso é demonstrado na Figura 11.1 usando o sangue total como líquido de reposição. Nesse caso, os volumes de plasma e de hemácias são aumentados proporcionalmente, então não há alteração no hematócrito. Isso demonstra como, *nas primeiras horas após uma hemorragia aguda, o hematócrito é um reflexo do esforço da ressuscitação (o tipo de líquido de infusão e o volume infundido), e não da gravidade da perda sanguínea.*

Medidas invasivas

Pressões de enchimento cardíaco

As pressões de enchimento cardíaco (isto é, a pressão venosa central [PVC] e a pressão de oclusão da artéria pulmonar [POAP]) têm tido, tradicionalmente, um papel proeminente na avaliação do volume ventricular e no vo-

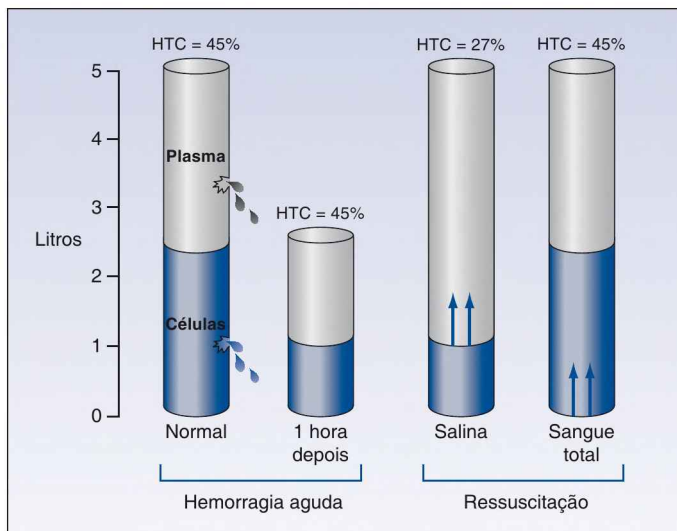


FIGURA 11.1 Influência da hemorragia aguda e da reposição de fluidos sobre o volume sanguíneo e o hematócrito (HCT). Ver texto para explicação.

lume de sangue circulante. Contudo, nenhum papel é justificado porque os estudos experimentais mostraram uma fraca correlação entre as pressões de enchimento cardíaco e o volume diastólico final ventricular (ver Figura 9.3 no Capítulo 9) (12), e uma correlação menor ainda entre as pressões de enchimento cardíaco e o volume de sangue circulante (13-15). A última observação é demonstrada na Figura 11.2, que mostra a relação entre as medidas combinadas da PVC e o volume de sangue circulante em um grupo de pacientes em pós-operatório. A distribuição difusa dos pontos dos dados ilustra a ausência de uma relação significativa entre as duas medidas, que é confirmada pelo coeficiente de correlação (r) e o valor de p no canto superior esquerdo do gráfico. Resultados similares foram relatados em outros estudos clínicos (13, 15). A falta consistente de correlação entre a PVC e as medidas de volume sanguíneo estimulou a recomendação de que a PVC nunca deve ser usada para tomar decisões a respeito do manejo de líquidos (13).

Transporte sistêmico de oxigênio

Os parâmetros de transporte sistêmico de oxigênio são descritos em detalhes no Capítulo 10. O padrão típico com hemorragia ou hipovolemia é um declínio na oferta sistêmica de O_2 (DO_2) com aumento na extração de O_2 ($SaO_2 - SvO_2$). O consumo sistêmico de O_2 (VO_2) é normal em casos de hipovolemia compensada (quando o aumento na extração de O_2 compensa completamente a redução na DO_2 , como mostrado na Figura 10.5), e o VO_2 é anormalmente baixo nos casos de choque hipovolêmico. Em geral, não é possível monitorar esses parâmetros nos casos de hemorragia aguda, e os marcadores quí-

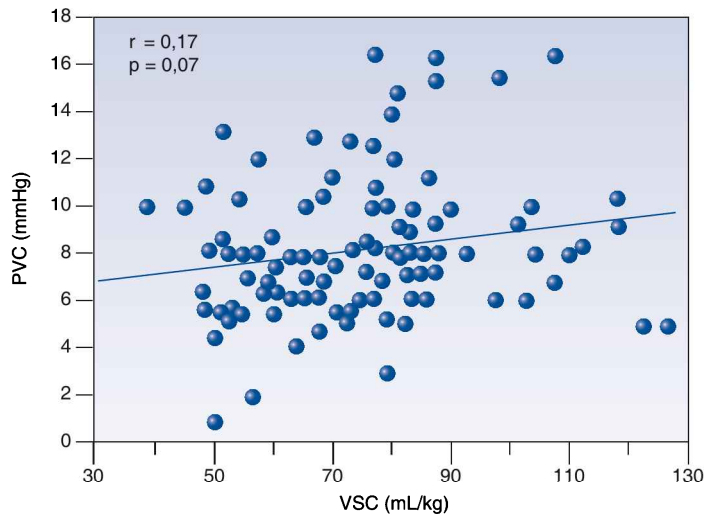


FIGURA 11.2 Gráfico de dispersão mostrando 112 medidas combinadas do volume de sangue circulante (VSC) e da pressão venosa central (PVC), em um grupo de pacientes em pós-operatório. (O coeficiente de correlação [R] e o valor de p não indicam uma relação significativa entre a PVC e o volume sanguíneo.) Redesenhado da Referência 14.

micos de disóxia tecidual são usados para determinar se a perda sanguínea aguda resulta em choque hemorrágico.

Marcadores químicos de disóxia

A hemorragia ativa pode reduzir a oferta sistêmica de O_2 a níveis que são incapazes de sustentar o metabolismo aeróbio energético. O resultante metabolismo limitado em energia, também chamado de *disóxia*, é acompanhado por aumento da produção de ácido láctico por meio da glicólise anaeróbia. A expressão clínica dessa condição é o choque hemorrágico, que é caracterizado por uma elevada concentração de lactato no sangue. Como essa condição pode aparecer após a perda de apenas 30% do volume sanguíneo (1,5 litros em um homem de médio porte), casos de hemorragia ativa são monitorados de rotina para evidência de choque hemorrágico usando concentrações de lactato sérico ou déficit de base arterial. Esses dois marcadores de comprometimento da oxigenação tecidual são descritos detalhadamente no Capítulo 10 e são mencionados apenas brevemente aqui.

Lactato sérico

Como citado, um nível de lactato sérico elevado diante de uma perda sanguínea aguda é uma evidência presuntiva de choque hemorrágico. A possibilidade de que o acúmulo de lactato nos estados de baixo fluxo seja o resultado de uma redução no *clearance* de lactato não é apoiada por estudos clínicos mostrando taxas equivalentes de remoção de lactato em adultos saudáveis e pacientes com choque cardiogênico (16). Embora o limite para um nível de lactato ser considerado elevado seja 2 de mM/L, níveis de lactato ≥ 4 mM/L são mais preditivos de aumento da mortalidade (17), de modo que *um limiar de 4 mM/L frequentemente é usado para identificar elevações de lactato sérico com risco à vida.*

CLEARANCE DO LACTATO: de acordo com o gráfico de barras na Figura 10.6 (Capítulo 10), a taxa de mortalidade em pacientes críticos não apenas está relacionada com o nível inicial de lactato, mas também é uma função da taxa de declínio no nível de lactato após o início do tratamento (*clearance* do lactato). O painel à direita na Figura 10.6 indica que a mortalidade é menor quando os níveis de lactato retornam ao normal dentro de 24 horas. Em um estudo com vítimas de trauma com choque hemorrágico, não houve mortes quando os níveis de lactato retornaram ao normal dentro de 24 horas, e 86% dos pacientes morreram quando os níveis de lactato permaneceram elevados após 48 horas (18). Portanto, a normalização dos níveis de lactato dentro de 24 horas pode ser usada como um objetivo da ressuscitação no choque hemorrágico (ver adiante).

Déficit de base arterial

O déficit de base é um marcador inespecífico de acidose metabólica que foi adotado como uma medida substituta da acidose láctica devido à sua disponibilidade nos relatos da gasometria. Todavia, analisadores específicos de lactato estão disponíveis rotineiramente na atualidade e fornecem medidas

do lactato dentro de alguns minutos. Isso torna desnecessário o uso do déficit de base arterial na avaliação e no manejo do choque hemorrágico.

Responsividade aos líquidos

A preocupação com o uso liberal de líquidos no manejo dos cuidados em pacientes críticos (que cria riscos sem aparente recompensa) levou à prática de avaliar pacientes para a sua resposta aos líquidos antes de infundir líquidos empiricamente. Essa prática não é dirigida a descobrir hipovolemia oculta, mas é uma tentativa de limitar a terapia de volume aos que são prováveis de responder. Ela é dirigida primariamente a pacientes que tenham um volume intravascular incerto e sejam hemodinamicamente instáveis. Os métodos mecânicos de modulação da pré-carga cardíaca foram propostos para a avaliação da responsividade aos líquidos (19), mas esses métodos podem ser problemáticos, e os desafios hídricos permanecem o método recomendado para avaliação da responsividade aos líquidos (20).

Desafios hídricos

Não há um protocolo-padrão para os desafios hídricos. A principal preocupação é garantir que o desafio hídrico aumente a pré-carga ventricular (i.e., o volume diastólico final), e a velocidade de infusão é mais importante do que o volume infundido para atingir esse objetivo (21). O desafio hídrico preferido em estudos clínicos é feito com 500 mL de solução salina isotônica infundido durante 10 a 15 minutos (22). A responsividade aos líquidos é avaliada pela resposta do débito cardíaco (DC) (que pode ser medida de forma não invasiva usando técnica de ultrassom Doppler). Um aumento no DC de, pelo menos, 12 a 15% após o desafio hídrico é usado como evidência de responsividade aos fluidos (23). Cerca de 50% dos pacientes críticos são responsivos aos fluidos quando testados dessa forma (21, 23). Essa porcentagem é muito mais baixa do que o esperado, indicando que os desafios hídricos frequentemente não chegam a aumentar a pré-carga ventricular.

ELEVAÇÃO PASSIVA DAS PERNAS: a elevação das pernas acima de 45 graus no plano horizontal em posição supina irá mover 150 mL a 750 mL de sangue para fora das pernas e em direção ao coração (19), servindo, assim, como um desafio hídrico “embutido”. Essa manobra aumenta o fluxo sanguíneo aórtico dentro de 30 segundos (22), e um aumento na velocidade de fluxo de 10 a 15% prevê responsividade aos fluidos com sensibilidade e especificidade de 90% (23). A elevação passiva das pernas é recomendada como uma alternativa aos desafios hídricos quando a restrição de volume é desejável. Não é aconselhada em pacientes com aumento da pressão intra-abdominal, porque os efeitos hemodinâmicos são atenuados ou perdidos (24).

Mensuração do volume sanguíneo

As mensurações do volume sanguíneo têm requerido, tradicionalmente, um tempo muito longo para realização, o que é uma desvantagem em um ambiente de UTI. Porém, isso se alterou com a introdução de um analisador de

volume semiautomático (Daxor Corporation, Nova Iorque, NY) que fornece a medida do volume sanguíneo em menos de uma hora. A informação na Figura 11.3 foi fornecida por medidas obtidas com esse equipamento em uma UTI cirúrgica (25). Nesse caso, medidas às cegas dos volumes de sangue, hemácias e plasma foram realizadas em pacientes com choque circulatório que foram manejados com cateter de artéria pulmonar (CAP), e os resultados mostram que os volumes de sangue e plasma eram consideravelmente mais altos do que o normal. Quando medidas do volume sanguíneo foram disponibilizadas para o cuidado dos pacientes, 53% das medidas levaram a uma alteração no manejo de líquidos, e isso foi associado com uma redução significativa na taxa de mortalidade (de 24 para 8%) (25). Esses resultados irão necessitar corroboração, mas eles destacam as limitações da avaliação clínica do volume sanguíneo e o potencial para melhoras no desfecho quando as medidas do volume sanguíneo são utilizadas para manejo de líquidos.

INFUSÃO DE LÍQUIDOS

O fluxo estável de líquidos por meio de pequenos tubos rígidos é descrito pela *equação de Hagen-Poiseuille*, mostrada a seguir (26).

$$Q = \Delta P (\pi r^4 / 8 \mu L) \quad (11.1)$$

Esta equação afirma que o fluxo estável (Q) através de um tubo rígido é diretamente relacionada ao gradiente de pressão (ΔP) para o fluxo e à quarta potência do raio interno (r) do tubo, sendo inversamente relacionado ao comprimento (L) do tubo e à viscosidade (μ) do líquido infundido. Essas relações também descrevem o fluxo de líquidos através de cateteres vasculares, como mostrado a seguir.

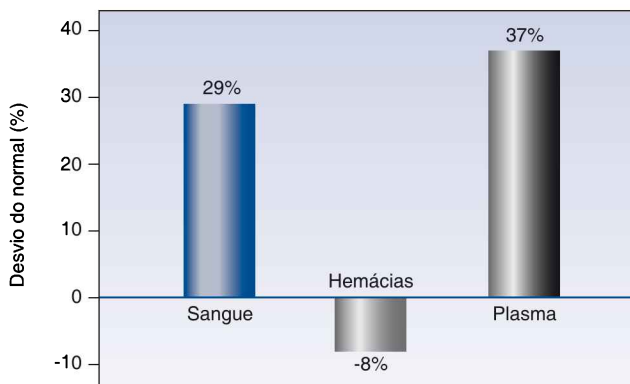


FIGURA 11.3 Desvios do normal do volume de sangue, de plasma e de hemácias em pacientes com choque circulatório que são manejados com cateteres de artéria pulmonar (CAP). Dados da Referência 25.

Canulação de veia central vs. periférica

Há uma tendência à canulação de grandes veias centrais para reposição de volume, porque há uma percepção de que as grandes veias permitem uma infusão mais rápida de líquidos. Contudo, a velocidade de infusão de volume é determinada pelas dimensões do cateter vascular, não pelo tamanho da veia. A influência do comprimento do cateter sobre a velocidade de infusão é descrita em detalhes no Capítulo 1. De acordo com a equação de Hagen-Poiseuille, a velocidade de infusão será maior nos cateteres mais curtos e de maior calibre. Isso é demonstrado na Figura 11.4, que mostra o fluxo de água impulsionado pela gravidade através de cateteres periféricos curtos e através de um CVC de triplo lúmen mais longo. O fluxo nos cateteres periféricos é pelo menos quatro vezes maior do que o fluxo em CVCs de diâmetro equivalente. Isso demonstra porque os cateteres periféricos curtos, de grande calibre, são preferidos aos CVCs para reposição agressiva de volume.

Cateteres introdutores

A reposição de volume em pacientes vítimas de trauma às vezes requer infusão de mais de cinco litros na primeira hora (> 83 mL/min) (27); e a ressuscitação usando mais de 50 litros em uma hora já foi relatada (28). Como o fluxo aumenta com a quarta potência do raio do cateter, infusões muito rápidas são melhor obtidas com os cateteres introdutores de grande calibre, como os que são usados como condutos para os cateteres da artéria pulmonar (CAPs) (ver Figura 8.1, Capítulo 8). Esses cateteres podem ser usados sozinhos como cateteres de infusão e estão disponíveis em tamanho 8,5 French (diâmetro externo de 2,7 mm) e 9 French (diâmetro externo de 3 mm). O fluxo por esses cateteres pode atingir 15 mL/s (900 mL/min ou 54 L/h), que é apenas

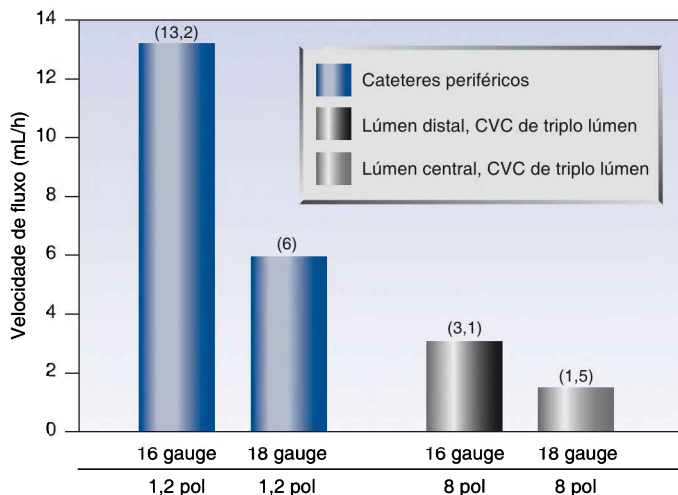


FIGURA 11.4 A influência das dimensões do cateter sobre a velocidade de infusão impulsionada por gravidade da água. O cateter venoso central (CVC) de triplo lúmen é um tamanho popular (7 French, 20 cm de comprimento). Velocidades de fluxo das Tabelas 1.2 e 1.3, no Capítulo 1.

discretamente menor do que o fluxo máximo (18 mL/s) através dos tubos intravenosos-padrão (29). Alguns cateteres introdutórios têm uma porta de infusão paralela adicional na base (ver Figura 8.1), mas a capacidade de fluxo dessa porta é de apenas 25% da capacidade de fluxo do cateter introdutor (29), portanto, ela deve ser contornada para infusão rápida. Os cateteres de infusão estão disponíveis sem as portas de infusão lateral (p. ex., Cook Access Plus, Cook Critical Care), e estes são preferidos para velocidades de infusão rápidas.

Infusão de concentrado de hemácias

O sangue total não está disponível para reposição de perda sanguínea, e as perdas de eritrócitos são repostas com unidades armazenadas de eritrócitos chamadas de *concentrados de hemácias*. Cada unidade de concentrado de hemácias tem um hematócrito de 55 a 60%, que transmite uma elevada viscosidade (ver Tabela 9.2 para a relação entre o hematócrito e a viscosidade sanguínea). Como resultado, o concentrado de hemácias pode fluir muito lentamente, a não ser que seja diluído com solução salina (como previsto pela equação de Hagen-Poiseuille).

A influência da diluição com salina isotônica na velocidade de infusão do concentrado de hemácias é mostrada na Figura 11.5 (30). Quando infundido isoladamente, a velocidade do concentrado de hemácias por meio de um cateter periférico de tamanho médio (18 ou 20 gauge) é de 3 a 5 mL/min, já que uma unidade de concentrado de hemácias não diluído (que tem um volume de cerca de 350 mL) pode ser infundida durante 70 a 117 minutos (uma a duas horas). Isso é suficiente para repor as perdas de eritrócitos em pacientes hemodinamicamente estáveis, mas um fluxo mais rápido pode ser necessário com hemorragia ativa. A Figura 11.5 mostra que a diluição do concentrado de hemácias com 100 mL de salina isotônica resulta em aumentos de sete a oito vezes na velocidade de infusão, e a diluição com 250 mL de salina aumenta a velocidade em mais de 10 vezes. Na maior velocidade de infusão de 96 mL/min com um cateter 16 gauge, uma unidade de concentrado de hemácias (350 mL mais 250 mL de salina) pode ser infundida em seis a sete minutos. Velocidades mais rápidas requerem infusões pressurizadas, que podem aumentar a velocidade de infusão para 120 mL/min usando um cateter 16 gauge (30).

ESTRATÉGIAS DE RESSUSCITAÇÃO

O objetivo imediato da ressuscitação para a perda sanguínea aguda é a manutenção da oferta de oxigênio (DO_2) aos órgãos vitais. Os determinantes da oferta de oxigênio são identificados na seguinte equação (a derivação desta equação é descrita no Capítulo 10):

$$DO_2 = DC \times (1,34 \times [Hb] \times SaO_2) \times 10 \quad (11.2)$$

A perda sanguínea aguda afeta dois componentes desta equação: DC e concentração de Hb no sangue. Portanto, promover o DC e corrigir o déficit de Hb são os dois objetivos imediatos da ressuscitação na perda san-

guínea aguda. (Outros objetivos surgirão à medida que se discorre sobre o assunto.)

Promoção de débito cardíaco

As conseqüências de um baixo DC são muito mais danosas do que as conseqüências da anemia; portanto, a maior prioridade no paciente com hemorragia é manter o DC.

Líquidos de reposição

Os diferentes tipos de líquido de reposição são apresentados na Tabela 11.3. Os líquidos usados para promover o DC são líquidos cristaloides e coloides. O plasma é usado para fornecer fatores de coagulação e não é usado como expander de volume. A distinção entre líquido cristalóide e colóide é descrita de forma resumida a seguir.

1. Os líquidos cristaloides são soluções ricas em eletrólitos que se distribuem por todo o espaço extracelular e expandem o volume extracelular.
2. Líquidos coloides são soluções eletrolíticas ricas em sódio que contêm grandes moléculas que não saem rapidamente da corrente sanguínea. As moléculas retidas seguram a água no compartimento intravascular; como resultado, os fluidos coloides expandem primariamente o volume intravascular (plasma).

A influência dos diferentes tipos de líquidos de reposição sobre o DC é mostrada na Figura 11.6 (31). O volume de infusão de cada líquido (exceto

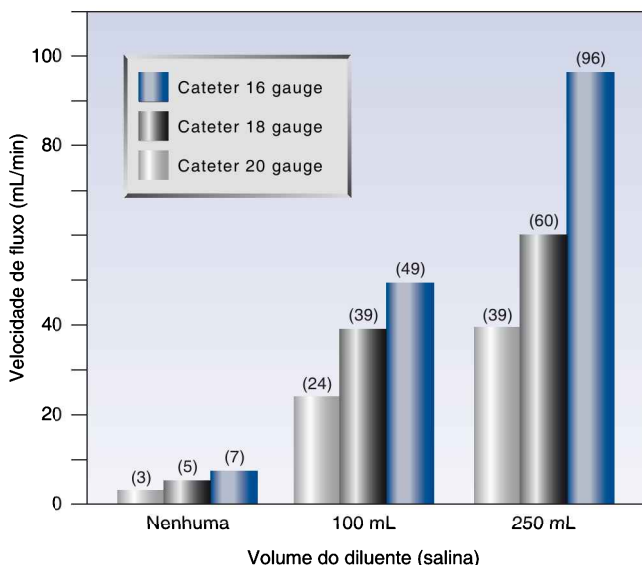


FIGURA 11.5 Influência da diluição com salina isotônica sobre a velocidade infusão impulsivada por gravidade de concentrados de hemácias através de cateteres periféricos. Dados da Referência 26.

Tipos diferentes de líquidos para reposição		
Tipo de líquidos	Produtos	Uso principal ou resultado
Líquido colóide	Albumina (5%, 25%) Hetastarch (6%) Dextranos	Expandir o volume plasmático
Líquido cristalóide	Salina isotônica Ringer lactato Normosol	Expandir o volume extracelular
Eritrócitos	Concentrado de hemácias	Aumenta o conteúdo de O ₂ do sangue
Plasma armazenado	PFC	Fornecer fatores de coagulação
Mistura pró-coagulante	Crioprecipitado	Fonte de fibrinogênio de baixo volume
Concentrado de plaquetas	Plaquetas acumuladas Aférese de plaquetas	Restaura as plaquetas circulantes

PFC, plasma fresco congelado; O₂, oxigênio.

o Ringer lactato) é aproximadamente o mesmo. O líquido colóide (dextrano-40) é claramente o líquido mais eficaz para aumentar o DC, ao passo que o líquido cristalóide (Ringer lactato) tem apenas 25% de eficácia, independentemente de ter duas vezes o volume de infusão. O concentrado de hemácias é o menos eficaz para promover o DC, isto é, ele mostrou *reduzi-lo* (32). Isso se deve ao efeito da viscosidade do concentrado de eritrócitos, e esse efeito da viscosidade também explica porque o sangue total é menos eficaz do que os colóides para aumentar o DC.

A Figura 11.6 demonstra que os líquidos colóides são muito mais efetivos do que os cristalóides para promover o DC.

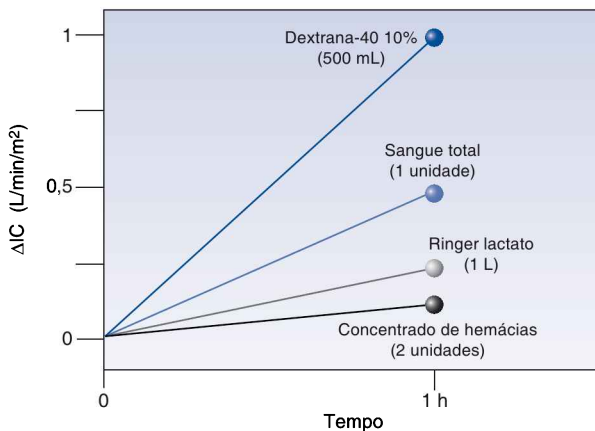


FIGURA 11.6 Alteração no índice cardíaco (IC) após uma infusão de uma hora de diferentes líquidos de reposição de volume. Os volumes são aproximadamente equivalentes (500 mL), exceto pelo Ringer lactato (1 litro). Da Referência 31.

Distribuição dos líquidos infundidos

A superioridade dos coloides sobre os cristaloides para aumentar o DC é explicada pela distribuição de cada líquido. Os líquidos cristaloides são primariamente soluções de cloreto de sódio, e o sódio é distribuído uniformemente no líquido extracelular. Como o plasma representa apenas 25% do líquido extracelular, *apenas 25% do volume infundido de líquidos cristaloides permanecerá no espaço vascular e se somarão ao volume plasmático*, e os 75% restantes se somarão ao volume de líquido intersticial (33). Os líquidos coloides, por outro lado, têm grandes moléculas que não escapam imediatamente da corrente sanguínea, e essas moléculas retidas mantêm a água no compartimento vascular. Como resultado, *até 100% do volume infundido de líquidos coloides permanecerá no espaço vascular e aumentará o volume plasmático* (33), pelo menos nas primeiras horas após a infusão. O aumento no volume plasmático aumenta o DC não apenas pela elevação da pré-carga ventricular (efeito de volume), mas também pela redução da pós-carga ventricular (efeito dilucional sobre a viscosidade sanguínea).

O líquido preferido

Apesar da superioridade dos líquidos coloides sobre os cristaloides para aumentar o volume plasmático e promover o DC, os cristaloides continuam sendo os líquidos preferidos de reposição para ressuscitação do choque hemorrágico nos últimos 50 anos. A origem dessa preferência será descrita no próximo capítulo; o principal motivo para essa preferência é o baixo custo dos cristaloides e a ausência de benefícios documentados na sobrevivência com a reposição de coloides (34). O cristalóide preferido é o *Ringer lactato*, que não produz acidose metabólica que acompanha a ressuscitação de alto volume com solução salina isotônica (ver Figura 12.3, Capítulo 12).

Os coloides permanecem sendo uma escolha razoável na hipovolemia que não está associada com perda sanguínea aguda, particularmente porque os pacientes de UTI frequentemente têm uma baixa pressão oncótica plasmática, que será reduzida ainda mais pelo uso de cristalóide. Há muita preocupação sobre os efeitos deletérios da ressuscitação de alto volume com cristalóide, incluindo a formação de edema nos pulmões, coração e trato intestinal e a síndrome compartimental abdominal (34). O capítulo 12 tem comparação mais detalhada da ressuscitação com líquido colóide e cristalóide.

Esquema de ressuscitação-padrão

A prática-padrão para o manejo de vítimas de trauma que apresentam hemorragia ativa ou hipotensão é a infusão de dois litros de líquidos cristaloides em 15 minutos (35). Se a hipotensão ou a hemorragia continuarem, é infundido concentrado de hemácias junto com os cristaloides para manter uma pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg. O volume de reposição para o cristalóide será cerca de três vezes o volume estimado de perda plasmática, como mostrado na Tabela 11.4 (assumir uma perda de volume sanguíneo $\geq 30\%$ no choque hemorrágico). Quando a hemorragia é controlada e o paciente está estável hemodinamicamente, o limite para novas transfusões

Estimativa do volume de reposição para líquidos não sanguíneos

Etapas	Métodos
1. Estimar o VS	VS = 66 mL/kg (homens) = 60 mL/kg (mulheres)
2. Estimar a porcentagem de perda sanguínea	Classe I: < 15% Classe II: 15-30% Classe III: 30-45% Classe IV: > 45%
3. Calcular o DVS	DVS = VS x % OS
4. Calcular o DVP	DVP = 0,6 x DVS
5. Determinar o VR	VR = DVP x 1 (coloide) DVP x 3 (cristaloide)

VS, volume sanguíneo; DVS, déficit de volume sanguíneo; DVP, déficit de volume plasmático; VR, volume de reposição.

de hemácias é uma Hb de 7 g/dL, ou ≥ 9 g/dL em pacientes com doença arterial coronariana ativa (36).

Ressuscitação com controle de danos

Como a hemorragia exsanguinante não controlada é a principal causa de morte no choque hemorrágico, as seguintes práticas estão sendo adotadas para limitar a extensão da hemorragia nos casos de perda sanguínea maciça (definida como a perda de um volume sanguíneo total em 24 horas). Estas práticas são parte de uma abordagem global conhecida como *ressuscitação com controle de danos* (37).

Ressuscitação hipotensiva

Observações com lesões de guerra e trauma penetrante têm mostrado que a reposição agressiva de volume pode exacerbar a hemorragia antes que ela seja controlada (34, 37). Isso levou a uma ênfase na permissão de uma baixa PA (ou seja, PAS = 90 mmHg ou PAM = 50 mmHg) em pacientes com trauma e choque hemorrágico até que a hemorragia seja controlada. Essa estratégia tem mostrado reduzir os volumes de ressuscitação (38, 39) e aumentar as taxas de sobrevivência (38). Níveis baixos de PA são permitidos apenas se houver evidência de uma perfusão adequada dos órgãos (p. ex., o paciente está acordado e obedece aos comandos).

Ressuscitação hemostática

PLASMA FRESCO CONGELADO: para a reposição de uma perda sanguínea maciça, a prática tradicional tem sido a administração de uma unidade de PFC para cada seis unidades de concentrado de hemácias (34). Contudo, a descoberta de que vítimas de trauma gravemente feridas frequentemente têm uma coagulopatia na apresentação (4) levou à prática de administrar uma unidade de PFC para cada uma ou duas unidades de concentrado de hemácias, e vários estudos mostraram melhora nas taxas de sobrevivência com

essa prática (34, 37, 41). A transfusão de PFC é dirigida à manutenção de um INR (do inglês, *international normalized ratio* [razão normalizada internacional]) $< 1,5$ e um tempo de tromboplastina parcial ativada (TPA) $< 1,5$ vezes o normal (42).

CRIOPRECIPITADO: embora o PFC seja uma boa fonte de fibrinogênio (2-5 g/L), o crioprecipitado fornece quantidades equivalentes de fibrinogênio em um volume muito menor (3,2-4 gramas em 150-200 mL, que é dois “acumulados” de crioprecipitados) (42). Portanto, o crioprecipitado pode ser usado para manter os níveis de fibrinogênio sérico (> 1 g/L) se o controle de volume for desejável.

PLAQUETAS: a prática-padrão de administrar uma unidade de plaquetas para cada 10 unidades de concentrado de hemácias também tem sido questionada, com melhoras nas taxas de sobrevivência quando uma unidade de plaquetas é administrada para cada duas a cinco unidades de concentrado de hemácias (34). A proporção ideal de plaquetas para concentrado de hemácias ainda precisa ser determinada, e as transfusões de plaquetas podem ser orientadas pela contagem de plaquetas. A meta-padrão é manter uma contagem de plaquetas $> 50.000/\mu\text{L}$ quando a hemorragia está ativa, mas alguns advogam uma contagem de plaquetas $> 75.000/\mu\text{L}$ até que a hemorragia esteja controlada (42).

Prevenção de hipotermia

O trauma grave é acompanhado de perda da termorregulação, e a hipotermia relacionada ao trauma (temperatura corporal < 32 °C) está associada com aumento da mortalidade, possivelmente por redução da atividade dos fatores de coagulação e das plaquetas (37). Como a hipotermia é um risco com a infusão de líquidos em temperatura ambiente e produtos sanguíneos frios (armazenados a 4 °C), aquecedores de líquido em linha são usados rotineiramente para a reposição de perda sanguínea maciça (28). O uso de mantas de aquecimento e aquecedores em linha para os líquidos tem reduzido a incidência de hipotermia para $< 1\%$ em hospitais de guerra (37).

Objetivos da ressuscitação

Um resumo das metas gerais e objetivos associados da ressuscitação no choque hemorrágico é apresentado na Figura 11.7. (Alguns desses objetivos, como o DC e os parâmetros de transporte de oxigênio, não estão disponíveis rotineiramente.) O controle da perda sanguínea e a reversão imediata da isquemia tecidual são as considerações mais importantes, e a normalização do lactato sérico dentro de 24 horas é um dos objetivos mais importantes.

LESÃO PÓS-RESSUSCITAÇÃO

A restauração da PA e dos níveis de Hb no choque hemorrágico não garante um desfecho satisfatório, pois o choque pode ser seguido em 48 a 72 horas por falência progressiva de múltiplos órgãos (43). A manifestação mais pre-

coce de lesão pós-ressuscitação é a disfunção respiratória progressiva pela síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) (descrita no Capítulo 23), e isso pode ser seguido dentro de cinco a seis dias por disfunção progressiva envolvendo os rins, o fígado, o coração e o sistema nervoso central (SNC). A taxa de mortalidade é determinada pelo número de órgãos envolvidos e é, em média, de 50 a 60% (43).

Fisiopatologia

A lesão pós-ressuscitação é uma forma de *lesão de reperfusão* (44) que, se acredita, é originada na circulação esplâncnica, em que a reperfusão de um intestino isquêmico libera citocinas pró-inflamatórias que ganham acesso à circulação sistêmica e ativam neutrófilos circulantes, que aderem às paredes dos capilares e migram para dentro do parênquima de órgãos vitais para incitar lesão inflamatória (43). (Esse é o mecanismo subjacente para a falência múltipla de órgãos associada com a sepse, como descrita no Capítulo 14.)

Vários fatores predis põem à lesão pós-ressuscitação, incluindo o tempo necessário para reverter a isquemia tecidual (p. ex., *clearance* do lactato



FIGURA 11.7 As metas gerais e os objetivos associados da ressuscitação do choque hemorrágico. IC, índice cardíaco; PAM, pressão arterial média; DO₂, oferta sistêmica de oxigênio; [Hb], concentração de hemoglobina no sangue; VO₂, consumo sistêmico de oxigênio; SvO₂, saturação venosa mista de oxigênio; INR, razão normalizada internacional; TTPA, tempo de tromboplastina parcial ativada.

> 24 horas), o volume de reposição de cristalóide (isto é, predispõe à síndrome compartimental abdominal), o número de unidades de concentrado de hemácias transfundido (> 6 unidades em 12 horas) e a idade do sangue transfundido (armazenado > 3 semanas) (43). Infecção pode estar envolvida se a instalação da falência múltipla de órgãos ocorrer mais de três dias após os esforços de ressuscitação (43).

Manejo

Não há terapia específica para lesão pós-ressuscitação, e medidas preventivas, como a reversão rápida de isquemia, o limite do volume de ressuscitação (líquidos cristalóides e hemoderivados) e evitar a transfusão de sangue velho, quando possível, são aconselhadas. Na falência múltipla de órgãos de instalação tardia (> 72 horas após a ressuscitação), o reconhecimento e o tratamento imediatos de sepse subjacente são cruciais.

PALAVRA FINAL

Os seguintes pontos neste capítulo merecem ênfase:

1. A avaliação clínica do volume intravascular, incluindo o uso de medidas da PVC, é tão falha que tem sido chamada de "comédia de erros" (7).
2. Medidas diretas do volume sanguíneo são clinicamente exequíveis, mas são subutilizadas.
3. Os líquidos colóides são muito mais efetivos do que os cristalóides para expansão do volume plasmático e promoção do DC. Ainda assim, os cristalóides são preferidos para ressuscitação do choque hemorrágico devido a considerações sobre o custo e a ausência de um benefício na sobrevida com a ressuscitação com fluidos colóides.
4. No paciente crítico, a *ressuscitação com controle de danos* incorpora estratégias alternativas, como a *ressuscitação hipotensiva* (mantendo uma PA menor do que o usual até que a hemorragia seja controlada) e a *ressuscitação hemostática* (administrando PFC e plaquetas mais frequentemente do que o usual).
5. O retorno dos níveis de lactato sérico ao normal dentro de 24 horas é o desfecho da ressuscitação mais preditivo de desfecho satisfatório.
6. A falência multiorgânica pode aparecer 48 a 72 horas após a ressuscitação de um choque hemorrágico como resultado de uma inflamação sistêmica induzida por reperfusão.

REFERÊNCIAS

Líquidos corporais e perda sanguínea

1. Walker RH (ed). Technical Manual of the American Association of Blood Banks. 10th ed., Arlington, VA: American Association of Blood Banks, 1990:650.
2. Moore FD, Dagher FJ, Boyden CM, et al. Hemorrhage in normal man: I. Distribution and dispersal of saline infusions following acute blood loss. *Ann Surg* 2966; 163:485–504.

3. Moore FD. Effects of hemorrhage on body composition. *New Engl J Med* 1965; 273:567–577.
4. American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support Manual*, 7th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons, 2004.
5. Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious animals. *Am J Physiol* 1991; 260:H305–H318.
6. Fiddian-Green RG. Studies in splanchnic ischemia and multiple organ failure. In Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG, Haglund UH, eds. *Splanchnic ischemia and multiple organ failure*. St. Louis, CV Mosby, 1989:349–364.

Avaliação do volume sanguíneo

7. Marik PE. Assessment of intravascular volume: A comedy of errors. *Crit Care Med* 2001; 29:1635.
8. McGee S, Abernathy WB, Simel DL. Is this patient hypovolemic. *JAMA* 1999; 281:1022–1029.
9. Sinert R, Spektor M. Clinical assessment of hypovolemia. *Ann Emerg Med* 2005; 45:327–329.
10. Cordts PR, LaMorte WW, Fisher JB, et al. Poor predictive value of hematocrit and hemodynamic parameters for erythrocyte deficits after extensive vascular operations. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:243–248.
11. Stamler KD. Effect of crystalloid infusion on hematocrit in nonbleeding patients, with applications to clinical traumatology. *Ann Emerg Med* 1989; 18:747–749.
12. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volumes, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004; 32:691–699.
13. Marik PE, Baram M, Wahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest* 2008; 134:172–178.
14. Oohashi S, Endoh H. Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended trans-thoracic esophagectomy? *J Anesth* 2005; 19:21–25.
15. Kuntscher MV, Germann G, Hartmann B. Correlations between cardiac output, stroke volume, central venous pressure, intra-abdominal pressure and total circulating blood volume in resuscitation of major burns. *Resuscitation* 2006; 70:37–43.
16. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2235–2240.
17. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic agent. *Crit Care Clin* 2011; 27:299–326.
18. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, et al. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993; 35:584–589.
19. Enomoto TM, Harder L. Dynamic indices of preload. *Crit Care Clin* 2010; 26:307–321.
20. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *International Consensus Conference, Paris France, 2006. Intensive Care Med* 2007; 33:575–590.
21. Cecconi M, Parsons A, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:290–295.
22. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006; 34:1402–1407.
23. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010; 36:1475–1483.
24. Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med* 2010; 36:1824–1829.
25. Yu M, Pei K, Moran S, et al. A prospective randomized trial using blood volume analysis in addition to pulmonary artery catheter, compared with pulmonary artery ca-

theter alone to guide shock resuscitation in critically ill surgical patients. *Shock* 2011; 35:220–228.

Infusão de líquidos

26. Chien S, Usami S, Skalak R. Blood flow in small tubes. In Renkin EM, Michel CC (eds). *Handbook of Physiology. Section 2: The cardiovascular system. Volume IV. The microcirculation.* Bethesda: American Physiological Society, 1984:217–249.
27. Buchman TG, Menker JB, Lipsett PA. Strategies for trauma resuscitation. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172:8–12.
28. Barcelona SL, Vilich F, Cote CJ. A comparison of flow rates and warming capabilities of the Level 1 and Rapid Infusion Systems with various-size intravenous catheters. *Anesth Analg* 2003; 97:358–363.
29. Hyman SA, Smith DW, England R, et al. Pulmonary artery catheter introducers: Do the component parts affect flow rate? *Anesth Analg* 1991; 73:573–575.
30. de la Roche MRP, Gauthier L. Rapid transfusion of packed red blood cells: effects of dilution, pressure, and catheter size. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1551–1555.

Estratégias de ressuscitação

31. Shoemaker WC. Relationship of oxygen transport patterns to the pathophysiology and therapy of shock states. *Intensive Care Med* 1987; 213:230–243.
32. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029.
33. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993; 9:313–333.
34. Dantry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and future. *Shock* 2010; 33:229–241.
35. American College of Surgeons. Shock. In *Advanced Trauma Life Support Manual*, 7th ed. Chicago: American College of Surgeons, 2004:87–107.
36. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37:3124–3157.
37. Beekley AC. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exanguinating surgical patient. *Crit Care Med* 2008; 36:S267–S274.
38. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994; 331:1105–1109.
39. Morrison CA, Carrick M, Norman MA, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma* 2011; 70:652–663.
40. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54:1127–1130.
41. Magnotti LJ, Zarzaur BL, Fischer PE, et al. Improved survival after hemostatic resuscitation: does the emperor have no clothes? *J Trauma* 2011; 70:97–102.
42. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, et al, for the British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135:634–641.

Lesão pós-ressuscitação

43. Dewar D, Moore FA, Moore EE, Balogh Z. Postinjury multiorgan failure. *Injury* 2009; 40:912–918.
44. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004; 70:71–86.

RESSUSCITAÇÃO COM COLOIDES E CRISTALOIDES

O segredo da ciência é fazer as perguntas certas.

Sir Henry Tizard

Em 1861, as investigações de Thomas Graham sobre difusão o levaram a classificar substâncias como cristaloides ou coloides com base na sua capacidade de se difundir através das membranas tipo pergaminho. Os cristaloides passavam prontamente pelas membranas, ao passo que os coloides (da palavra grega para cola) não o faziam. Os líquidos intravenosos são classificados igualmente com base na sua capacidade de passar do compartimento líquido intravascular para o extravascular (intersticial) (ver Figura 12.1). Este capítulo apresenta a variedade de líquidos cristaloides e coloides disponíveis para uso e descreve as suas características importantes, tanto individuais quanto em grupo.

FLUIDOS CRISTALOIDES

Distribuição de volume

Os líquidos cristaloides são soluções eletrolíticas com pequenas moléculas que podem se difundir livremente do espaço intravascular para os compartimentos intersticiais. O principal componente dos líquidos cristaloides é o cloreto de sódio. O sódio é o principal determinante do volume extracelular e é distribuído uniformemente no líquido extracelular. O sódio dos líquidos cristaloides também se distribui uniformemente no líquido extracelular. Como o volume plasmático é apenas 25% do volume de líquido intersticial (ver Tabela 11.1), apenas 25% de um líquido cristalóide infundido expandirá o volume plasmático, ao passo que 75% do volume infundido expandirá

o líquido intersticial. Assim, o efeito predominante da reposição de volume com líquidos cristaloides é a expansão do volume intersticial, e não do volume plasmático.

Solução salina isotônica

Um dos líquidos cristaloides mais utilizados é o cloreto de sódio a 0,9% (1), com vendas anuais de 200 milhões de litros nos Estados Unidos (dados de Baxter Healthcare). Essa solução tem inúmeros nomes, inclusive salina normal, salina fisiológica e salina isotônica, e nenhum deles é adequado (ver adiante). O termo usado neste texto para NaCl a 0,9% é *salina isotônica* para distinguir de salina hipertônica (descrita adiante).

Salina normal não é normal

O termo mais popular para NaCl a 0,9% é *salina normal*, mas essa solução não é química nem fisiologicamente normal. Não é quimicamente normal porque uma solução um-normal (1N) de cloreto de sódio contém 58 gramas de cloreto de sódio por litro (o peso molecular combinado do cloreto e do sódio), e o NaCl a 0,9% contém apenas nove gramas de NaCl por litro.

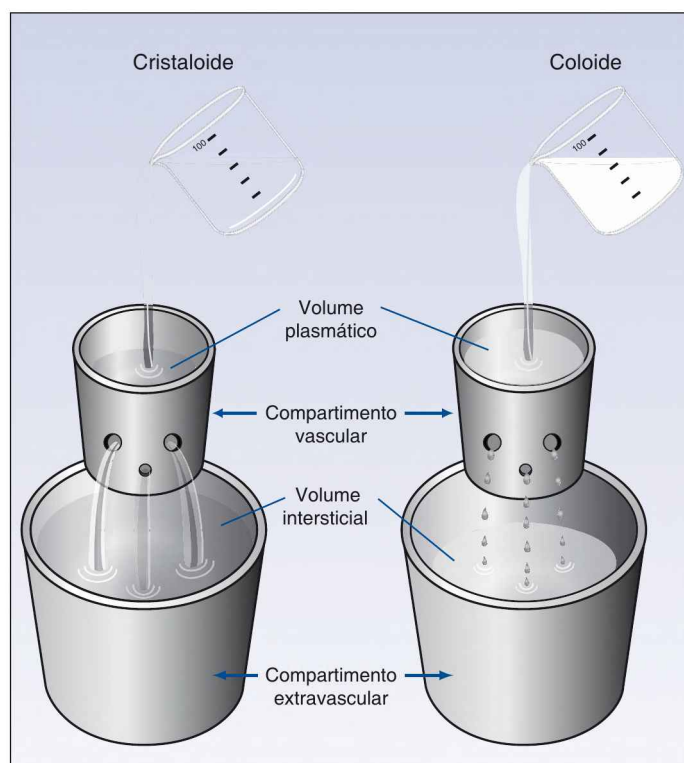


FIGURA 12.1 Ilustração mostrando as diferentes tendências dos líquidos colóide e cristalóide de expandir o volume plasmático e o volume de líquido intersticial. Ver texto para mais explicações.

Não é fisiologicamente normal porque a composição do NaCl a 0,9% difere da composição do líquido extracelular. Isso é mostrado na Tabela 12.1. Quando comparado com o plasma (líquido extracelular), o NaCl a 0,9% tem uma concentração de sódio maior (154 vs. 140 mEq/L), uma concentração de cloreto muito maior (154 vs. 103 mEq/L), a osmolalidade mais elevada (308 vs. 290 mOsm/L e um pH mais baixo (5,7 vs. 7,4). Essas diferenças podem ter um efeito deletério no equilíbrio acidobásico, como descrito a seguir.

Efeito volumétrico

Os efeitos do NaCl a 0,9% na expansão do volume plasmático e do volume do líquido intersticial são apresentados na Figura 12.2. A infusão de um litro de solução de cloreto de sódio a 0,9% acrescenta 275 mL ao volume plasmático e 825 mL ao volume intersticial (2). Essa é a distribuição esperada de um líquido cristalóide. Contudo, há um achado inesperado; isto é, o aumento total no volume extracelular (1.100 mL) é discretamente maior do que o volume infundido. Isso é o resultado de um desvio de líquidos do espaço intracelular para o extracelular, que ocorre porque o cloreto de sódio a 0,9% é discretamente mais hipertônico do que o líquido extracelular, como mostrado na Tabela 12.1.

EDEMA INTERSTICIAL: infusões de NaCl 0,9% promovem edema intersticial mais do que os líquidos cristalóides com um conteúdo menor de sódio (p. ex., Ringer lactato, Plasma-Lyte) (3). Isso está relacionado com a maior carga de sódio do NaCl 0,9%, que aumenta a “tonicidade” do líquido intersticial (como descrito) e promove a retenção de sódio pela supressão do eixo renina-angiotensina-aldosterona (4). Reduções na perfusão renal também foram observadas após a infusão de NaCl 0,9% (3), presumivelmente como resultado de vasoconstrição renal mediada pelo cloro. O aumento no edema intersticial com o NaCl 0,9% pode ter uma influência negativa no desfecho clínico (5).

Comparação entre o plasma e os líquidos cristalóides de ressuscitação

Líquido	mEq/L						pH	Osmolalidade (mOsm/L)
	Na	Cl	K	Ca [§]	Mg	Tampões		
Plasma	140	103	4	4	2	HCO ₃ ⁻ (25)	7,4	290
NaCl 0,9%	154	154	–	–	–	–	5,7	308
NaCl 7,5% [†]	1.283	1.283	–	–	–	–	5,7	2.567
Solução de Ringer (Ringer's injection)	147	156	4	4	–	–	5,8	309
Ringer lactato	130	109	4	3	–	Lactato (28)	6,5	273
Ringer acetato	131	109	4	3	–	Acetato (28)	6,7	275
Normosol Plasma-Lyte A } }	140	98	5	–	3	Acetato (27) Gluconato (23)	7,4	295

§ Concentração de cálcio ionizado em mg/dL. † Não disponível comercialmente.

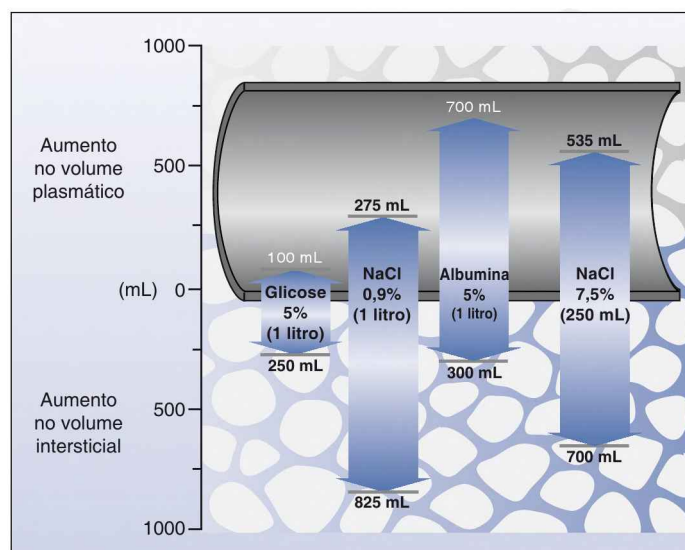


FIGURA 12.2 Os efeitos de líquidos coloides e cristaloides selecionados sobre o volume plasmático e o volume intersticial. O volume de cada líquido infundido é apresentado entre parênteses. Dados da Referência 2.

Efeito acidobásico

Infusão de grandes volumes de NaCl 0,9% produzem uma *acidose metabólica* (6, 7), como demonstrado na Figura 12.3. Nesse estudo clínico (6), a infusão de salina isotônica (NaCl 0,9%) em uma velocidade de 30 mL/kg/h foi acompanhada por um declínio progressivo no pH sanguíneo (de 7,41 para 7,28) em duas horas, e o pH ficou inalterado quando a solução Ringer lactato foi infundida com uma velocidade similar. A acidose metabólica induzida por salina é uma *acidose hiperclorêmica* e é causada por uma alta concentração de cloreto na salina a 0,9% em relação ao plasma (154 vs. 103 mEq/L). A proximidade entre a concentração da solução Ringer lactato e o plasma (ver Tabela 12.1) explica a ausência de um efeito no pH associado com a infusão de grande volume de solução Ringer lactato.

DIFERENÇA DE ÍONS FORTES: a influência dos líquidos cristaloides sobre o equilíbrio acidobásico também pode ser explicada usando-se a *diferença de íons fortes* (SID, do inglês *strong ion difference*), que é a diferença entre os cátions e ânions prontamente dissociados (fortes) no líquido extracelular (8). (SID do plasma é aproximadamente equivalente a $[Na]_{\text{plasma}} - [Cl]_{\text{plasma}}$, já que estes são os íons fortes mais prevalentes no líquido extracelular. O HCO_3 plasmático não está incluído na SID porque não é um íon forte.) O princípio de eletroneutralidade requer uma concentração igual de cátions e ânions no líquido extracelular, de modo que a relação entre SID e os íons que se dissociam da água (H^+ e OH^-) pode ser descrita da seguinte forma:

$$SID + [H^+] - [OH^-] = 0 \quad (12.1)$$

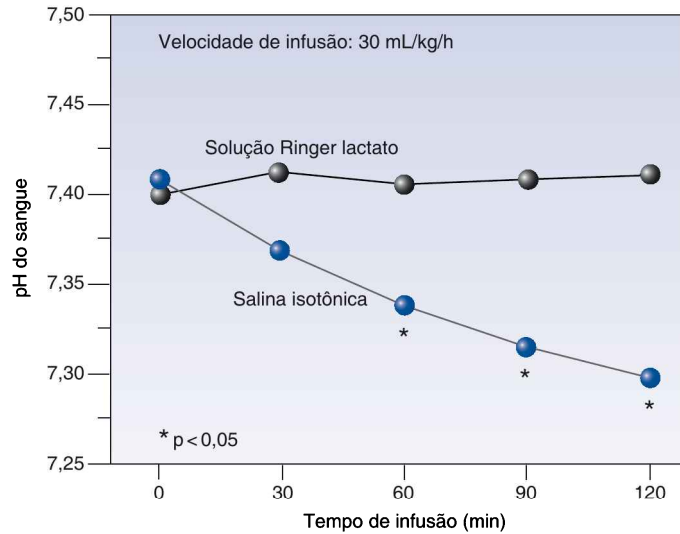


FIGURA 12.3 Os efeitos da salina isotônica (NaCl 0,9%) *versus* solução Ringer lactato sobre o pH sanguíneo em pacientes submetidos à cirurgia eletiva. O volume total infundido após duas horas foi de 5 a 6 L de cada líquido. Dados da Referência 6.

Como a $[OH^-]$ é negligenciável na faixa do pH fisiológico, a equação 12.1 pode ser reescrita como:

$$SID + [H^+] = 0 \quad (12.2)$$

De acordo com essa relação, uma alteração na SID deve ser acompanhada por uma alteração recíproca na $[H^+]$ (ou uma alteração proporcional no pH) para manter a eletroneutralidade. A relação entre a SID e o pH do plasma é apresentada na Figura 12.4 (9). Observa-se que a SID e o pH se alteram na mesma direção (porque o pH é usado, em vez de $[H^+]$). A SID normal do plasma é 40 mEq/L (como indicado pela linha pontilhada), que é aproximadamente o equivalente à diferença $[Na^+] - [Cl^-]$ normal no plasma (140-103 mEq/L).

A SID de líquidos intravenosos determina sua capacidade de influenciar o pH do plasma. A SID do NaCl 0,9% é zero ($Na - Cl = 154 - 154 = 0$), de modo que as infusões de NaCl 0,9% irão reduzir a SID do plasma e assim reduzir o pH do plasma. A SID da solução Ringer lactato é 28 mEq/l ($Na+K+Ca-Cl = 130+4+3-109 = 28$) se todo o lactato infundido for metabolizado. Essa SID não está longe da SID normal do plasma, então as infusões Ringer lactato terão menos influência no pH do plasma do que o NaCl 0,9%.

Líquidos de Ringer

Sydney Ringer, médico inglês que estudou os mecanismos da contração de corações isolados de sapos, introduziu uma solução de cloreto de sódio em 1880, que continha cálcio e potássio, que pretendia promover a contração

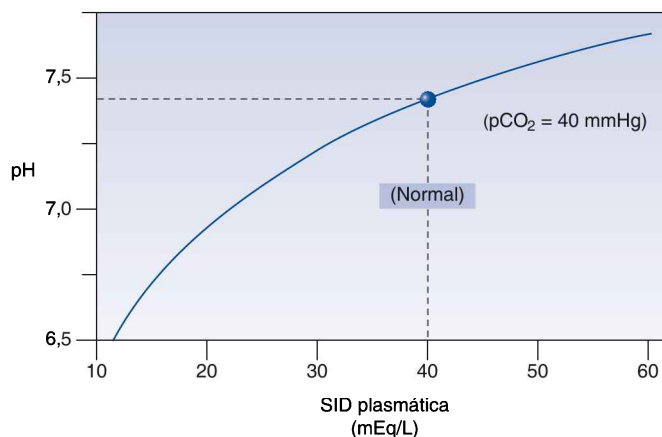


FIGURA 12.4 A relação entre a diferença de íons fortes (SID) e o pH do líquido extracelular (plasma). A SID normal do plasma é cerca de 40 mEq/L. A SID de um líquido cristalóide em relação ao plasma determina a tendência do líquido de influenciar o estado acidobásico. Ver o texto para mais explicações. Gráfico redesenhado da Referência 9.

cardíaca e a viabilidade celular (10). Essa solução é mostrada como *injeção de Ringer* na Tabela 12.1 e é essencialmente NaCl 0,9% com a adição de potássio e cálcio ionizado.

Ringer lactato

No início dos anos 1930, um pediatra americano chamado Alexis Hartmann adicionou lactato de sódio à solução de Ringer para fornecer um tampão para o tratamento de acidose metabólica (10). Essa solução foi chamada originalmente de solução de Hartmann, e agora é conhecida como *solução Ringer lactato*. A composição dessa solução é apresentada na Tabela 12.1. A concentração de sódio na solução Ringer lactato é reduzida para compensar o sódio liberado do lactato de sódio, e a concentração de cloreto é reduzida para compensar a molécula de lactato de carga negativa. Ambas as alterações resultam em uma solução salina eletricamente neutra.

Ringer acetato

Devido a preocupações de que a infusão de grandes volumes de solução de Ringer lactato poderia aumentar os níveis de lactato plasmático em pacientes com comprometimento do *clearance* do lactato (p. ex., por doença hepática), o tampão lactato foi substituído por acetato para criar uma solução de *Ringer acetato*. O acetato é metabolizado no músculo, e não no fígado (10), o que torna a solução de Ringer acetato uma alternativa razoável à solução Ringer lactato em pacientes com insuficiência hepática. (A influência da solução Ringer lactato sobre os níveis de lactato sérico é descrita a seguir.) Como mostrado na Tabela 12.1, a composição das soluções de Ringer acetato e Ringer lactato é quase idêntica, exceto pelo tampão adicionado.

Vantagens e desvantagens

A principal vantagem do Ringer lactato e do Ringer acetato sobre a salina isotônica (NaCl 0,9%) é a falta de um efeito significativo sobre o equilíbrio acidobásico. A principal desvantagem das soluções de Ringer é o conteúdo de cálcio; isto é, o cálcio ionizado nas soluções de Ringer pode se ligar ao anticoagulante citrato nas hemácias armazenadas e promover a formação de coágulo. Por esse motivo, *as soluções de Ringer estão contraindicadas como diluentes de transfusões de concentrados de hemácias* (11). Contudo, a formação de coágulos não ocorre se o volume de solução de Ringer não exceder 50% do volume do concentrado (12).

CONSIDERAÇÕES SOBRE O LACTATO: como citado, o conteúdo de lactato na solução Ringer lactato (28 mEq/L) gera preocupação em relação ao risco de hiperlactatemia espúria com a infusão de grandes volumes de líquido. Em indivíduos saudáveis, a infusão de um litro de Ringer lactato durante uma hora não eleva os níveis de lactato sérico (8). Em pacientes críticos, que podem ter um comprometimento do *clearance* do lactato por choque circulatório ou insuficiência hepática, o impacto das infusões de Ringer lactato sobre os níveis de lactato sérico não é conhecido. Contudo, se o *clearance* do lactato for zero, a adição de um litro de Ringer lactato a um volume de sangue de cinco litros (que iria requerer a infusão de três a quatro litros de líquidos) iria elevar o nível sérico de lactato em 4,6 mM/L (13). Portanto, é provável que as infusões de Ringer lactato tenham um impacto considerável sobre os níveis de lactato sérico, a não ser que sejam infundidos grandes volumes em pacientes sem capacidade de eliminar o lactato da corrente sanguínea.

Amostras sanguíneas obtidas de cateteres intravenosos que estão sendo usados para infusão de Ringer lactato podem produzir determinações espuriamente elevadas de lactato sérico (14). Portanto, em pacientes em uso de infusões de Ringer lactato, as amostras sanguíneas para dosagem de lactato devem ser obtidas de outros locais que não o cateter de infusão.

Outras soluções eletrolíticas balanceadas

Dois dos líquidos cristaloides na Tabela 12.1 (ou seja, Normosol e Plasma-Lyte) contêm magnésio, em vez de cálcio, e contêm os tampões acetato e gluconato para obter um pH de 7,4. Esses líquidos não são tão populares quanto a solução salina ou a solução Ringer lactato, mas a ausência de cálcio os torna adequados como diluentes para transfusões de hemácias, e o Plasma-Lyte tem mostrado uma menor tendência para promover edema intersticial quando comparado com a salina isotônica (3, 5).

Salina hipertônica

As soluções de salina hipertônica como o NaCl 7,5% (que tem uma osmolaridade oito a nove vezes maior do que o plasma) são muito mais efetivas na expansão do volume extracelular do que os fluidos cristaloides isotônicos. Isso é demonstrado na Figura 12.2, que mostra que a infusão de 250 mL de NaCl a 7,5% resulta em um aumento no líquido extracelular de 1.235 mL, que é cerca de cinco vezes maior do que o volume de infusão. (O volume adi-

cional vem do líquido intracelular.) Estudos com animais têm mostrado que a salina hipertônica é efetiva para ressuscitação do choque hemorrágico com volume limitado. Isso é demonstrado na Figura 12.5, que mostra que a salina hipertônica pode restaurar e manter o débito cardíaco (DC) com um quinto do volume necessário com salina isotônica (15).

Observações como a da Figura 12.5 sugerem que a salina hipertônica seria bem adequada em situações nas quais pequenos volumes de ressuscitação são vantajosos; por exemplo, a ressuscitação pré-hospitalar de vítimas de trauma, particularmente aquelas com traumatismo craniocéfálico (TCE) (16). Infelizmente, as evidências acumuladas *não mostram benefício aparente na sobrevida por salina hipertônica comparada com cristaloides isotônicos para o manejo do choque no trauma (17) ou do TCE (18)*. A adição de dextrano-70 a 6% à salina hipertônica para preparar um líquido hiperoncótico-hipertônico não melhorou os resultados (16, 18, 19). Como resultado, a ressuscitação hipertônica está atualmente no cemitério das estratégias de ressuscitação.

SOLUÇÕES DE GLICOSE A 5%

As soluções de glicose a 5% outrora populares (SG 5%) caíram em desuso, como explicado nesta seção.

Efeito poupador de proteína

Antes do uso padronizado da nutrição enteral e parenteral, a solução de glicose a 5% era usada para fornecer calorias a pacientes incapazes de

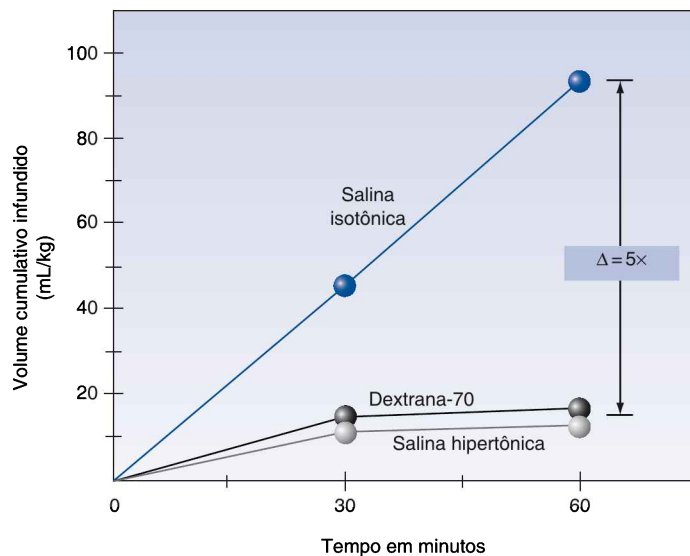


FIGURA 12.5 Uma comparação do volume cumulativo de três líquidos intravenosos necessários para manter uma velocidade normal de fluxo sanguíneo aórtico em um modelo animal de choque hemorrágico. Dados da Referência 15.

se alimentar. Um grama de glicose produz 3,4 quilocalorias (kcal) quando totalmente metabolizado; portanto, uma solução de glicose a 5% (50 g de glicose por litro) fornece 170 kcal por litro. A infusão diária de três litros de solução de glicose a 5% (125 mL/min) fornece $3 \times 170 = 510$ kcal por dia, que é o suficiente de calorias não proteicas para limitar a quebra das proteínas endógenas para atender as necessidades calóricas diárias (*efeito poupador de proteína*). Isso não é mais necessário, uma vez que a maioria dos pacientes pode tolerar a nutrição enteral; e os que não toleram, recebem NPT.

Efeitos volumétricos

A adição de glicose aos líquidos intravenosos aumenta a osmolalidade (50 g de glicose acrescenta 278 mOsm/L a um líquido intravenoso). Para uma solução de glicose a 5% em água, a glicose adicionada traz a osmolalidade para próxima à do plasma. Contudo, como a glicose é retirada pelas células e metabolizada, esse efeito da osmolalidade declina rapidamente, e a água adicionada então se move para dentro das células. Isso é mostrado na Figura 12.2. A infusão de um litro de SG 5% resulta em um aumento no líquido extracelular (plasma mais líquido intersticial) de cerca de 350 mL, indicando que os 650 mL restantes (dois terços do volume infundido) se moveram para dentro da célula. Portanto, *o efeito predominante de SG 5% é o edema celular*.

Um efeito oposto ao de SG 5% pode ocorrer quando é adicionada glicose à solução de NaCl 0,9%. Como descrito, a osmolalidade do NaCl 0,9% é discretamente mais alta do que o líquido extracelular (308 vs. 290 mOsm/L) e isso resulta em algum movimento de água para fora das células. Quando são adicionados 50 g de glicose para preparar uma solução salina normal-SG 5%, a osmolalidade do líquido aumenta para 560 mOsm/L, que é quase duas vezes a osmolalidade normal do líquido extracelular. *Se a utilização da glicose estiver comprometida (como é comum em pacientes críticos), infusões de grande volume de SG 5% podem resultar em desidratação celular*.

Aumento da produção de lactato

Em indivíduos saudáveis, apenas 5% de uma carga de glicose infundida resultará em formação de lactato, mas, nos pacientes críticos com hipoperfusão tecidual, até 85% do metabolismo da glicose são desviados para a produção de lactato (20). Esse último efeito é demonstrado na Figura 12.6. Nesse caso, a hipoperfusão tecidual foi induzida pelo clampeamento aórtico durante cirurgia de aneurisma de aorta abdominal (21). Os pacientes receberam líquidos intraoperatórios para manter pressões de enchimento cardíaco normais usando solução de Ringer ou solução de glicose a 5%. Quando o líquido com glicose foi infundido, os níveis séricos de lactato começaram a se elevar após a aorta ter sido clampeada, e o aumento nos níveis de lactato circulante persistiu por todo o restante da cirurgia. Esses resultados indicam que, *quando o fluxo circulatório está comprometido, a infusão de soluções de glicose a 5% pode resultar em produção metabólica de ácido láctico e elevações significativas no lactato sérico*.

Hiperglicemia

Cerca de 20% dos pacientes admitidos à UTI são diabéticos (22), e até 90% dos pacientes irão desenvolver hiperglicemia em algum momento da permanência em UTI (23). A hiperglicemia tem vários efeitos deletérios nos pacientes críticos, inclusive imunossupressão (22), aumento do risco de infecção (23), agravamento de lesão cerebral isquêmica (24) e aumento da mortalidade, particularmente após cirurgia cardíaca (23). Devido à associação entre hiperglicemia e aumento da morbidade e mortalidade, os níveis sanguíneos de glicose geralmente não devem ficar acima de 180 mg/dL em pacientes de UTI (25).

Considerando o elevado risco da hiperglicemia em pacientes de UTI e as inúmeras consequências adversas da hiperglicemia, a infusão de líquidos contendo glicose deve ser evitada sempre que possível. De fato, considerando-se o potencial de dano, parece que *o uso rotineiro de soluções de glicose a 5% deve ser abandonado em pacientes críticos.*

LÍQUIDOS COLOIDES

Em termos químicos, uma solução coloidal é uma solução particulada com partículas que não se dissolvem completamente. (Essas soluções também são chamadas *suspensões.*) Em termos clínicos, um líquido coloidal é uma solução salina em que grandes moléculas de soluto não passam prontamente do plasma para o líquido intersticial. As moléculas retidas em um líquido coloidal geram uma força osmótica chamada *pressão coloidosmótica* ou *pressão oncótica*, que mantém a água no compartimento vascular, como descrito a seguir.

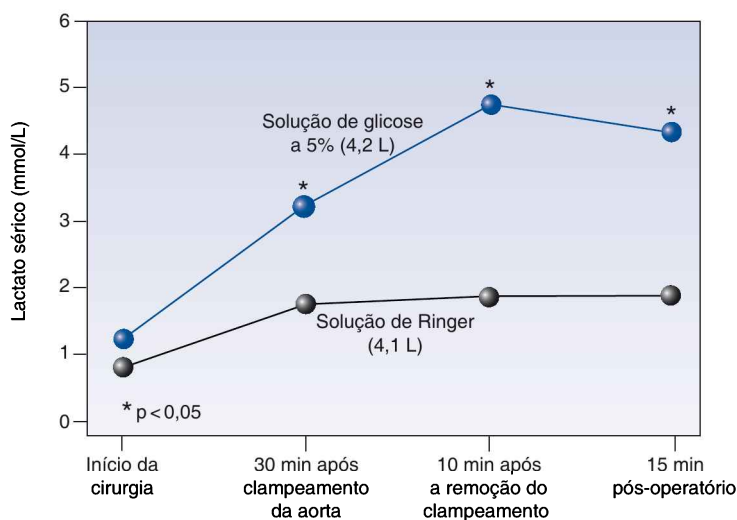


FIGURA 12.6 O efeito de terapia com líquidos intravenosos com e sem glicose sobre os níveis sanguíneos de lactato em pacientes submetidos à cirurgia de reparo de aneurisma de aorta abdominal. Cada ponto representa o nível médio de lactato em 10 pacientes do estudo. O volume médio infundido para cada líquido está indicado entre parênteses. Dados da Referência 21.

Troca capilar de líquidos

A direção e a velocidade de troca de líquidos (Q) entre o sangue capilar e o líquido intersticial são determinadas, em parte, pelo equilíbrio entre a pressão hidrostática (P_c) nos capilares, que promove o movimento de líquido para fora do capilar, e a pressão coloidosmótica do plasma (PCO), que promove o movimento de líquidos para dentro dos capilares.

$$Q \sim (P_c - PCO) \quad (12.3)$$

Em posição supina, a P_c normal é de, em média, cerca de 20 mmHg (30 mmHg no lado arterial dos capilares e de 10 mmHg no lado venoso dos capilares); a PCO do plasma é de cerca de 28 mmHg (26). Então, o balanço das forças favorece o movimento de líquidos para dentro dos capilares (o que preserva o volume plasmático). Cerca de 80% da PCO plasmática se devem à fração albumina das proteínas plasmáticas (26); logo, uma redução na concentração de albumina do plasma (hipoalbuminemia) favorece o movimento de líquidos para fora dos capilares e promove edema intersticial.

Líquidos de ressuscitação

A distribuição de volume dos líquidos colóide e cristalóide pode ser explicada por sua influência na PCO plasmática. Os líquidos cristalóides reduzem a PCO plasmática (efeito dilucional), que favorece o movimento desses líquidos para fora da corrente sanguínea. Os colóides podem preservar a PCO normal (líquidos iso-oncóticos), que mantém esses líquidos na corrente sanguínea, ou podem aumentar a PCO plasmática (líquidos colóides hiperoncóticos), que puxa o líquido intersticial para a corrente sanguínea.

Efeitos volumétricos

A distribuição de volume de um líquido colóide (quase iso-oncótico) é demonstrada na Figura 12.2. O colóide, nesse caso, é uma solução de albumina a 5%, que tem uma PCO de 20 mmHg. A infusão de um litro dessa solução resulta em um incremento de 700 mL no volume plasmático e de 300 mL no volume de líquido intersticial. Quando comparado com o aumento no volume plasmático após um litro de NaCl 0,9% (275 mL), o líquido colóide é cerca de três vezes mais efetivo na expansão do volume plasmático do que o líquido cristalóide. A maioria das observações indica que, *em volumes equivalentes, os líquidos colóides são, pelo menos, três vezes mais eficazes do que os líquidos cristalóides para o aumento do volume plasmático* (2, 27-29).

Como esperado da Figura 12.2, os líquidos colóides promovem o DC com volumes muito menores de infusão do que o necessário para os líquidos cristalóides. Isso é demonstrado na Figura 12.5 (descrita), que mostra que a restauração do DC no choque hemorrágico requer cinco vezes mais volume quando um líquido cristalóide (salina isotônica) é infundido, em vez de um líquido colóide (dextrano-70).

Comparação entre os líquidos colóides

Como citado, a capacidade de um líquido colóide aumentar o volume plasmático é determinada pela PCO do líquido em relação à PCO do plasma. Is-

so é demonstrado na Tabela 12.2, que inclui os líquidos coloides usados comumente nos Estados Unidos¹ e mostra a pressão coloidosmótica (PCO) de cada líquido (em mmHg) e o incremento no volume plasmático produzido por um certo volume de infusão. Observa-se que, quanto maior a PCO do líquido, maior o incremento no volume plasmático em relação ao volume do líquido infundido. Líquidos com uma PCO de 20 a 30 mmHg são considerados iso-oncóticos (isto é, PCO do líquido equivalente à PCO do plasma); esses líquidos produzem incrementos no volume plasmático que são aproximadamente equivalentes ao volume de infusão (faixa = 70 a 130% do volume de infusão). Líquidos coloides com uma PCO > 30 mmHg são líquidos hiperoncóticos (PCO líquido > PCO plasma). Esses líquidos produzem incrementos no volume plasmático que geralmente são maiores do que o volume de infusão. Isso é mais aparente com a albumina a 25%, que tem uma pressão coloidosmótica de 70 mmHg e produz um incremento no volume plasmático três a quatro vezes maior do que o volume infundido.

Soluções de albumina

A albumina é uma proteína plasmática versátil com várias funções. Ela é o principal determinante da PCO do plasma (26), a principal proteína de transporte no sangue (Tabela 12.3), tem uma significativa ação antioxidante (30) e também ajuda a manter a fluidez do sangue pela inibição da agregação plaquetária (31). Até dois terços da albumina no corpo estão localizados fora dos vasos sanguíneos (32). O papel da albumina extravascular é desconhecido.

Características

As soluções de albumina são preparações de albumina sérica humana tratadas ao calor que estão disponíveis em soluções a 5% (50 g/L) e 25% (250 g/L) em um diluente à base de NaCl 0,9%. A solução de albumina a 5% é administrada em alíquotas de 250 mL; a pressão coloidosmótica é de 20 mmHg, e o incremento do volume plasmático é em média 100% do volume infundido. O efeito volumétrico começa a se dissipar rapidamente em seis horas e pode se perder após 12 horas (2, 27).

Tabela 12.2		Características dos líquidos coloides		
Líquido	Peso molecular médio (quilodaltons)	Pressão oncótica (mmHg)	$\frac{\Delta \text{Volume plasmático}}{\text{Volume de infusão}}$	Duração do efeito
Albumina a 25%	69	70	3 a 4	12 h
Dextrano-40 10%	26	40	1 a 1,5	6 h
Hetastarch 6%	450	30	1 a 1,3	24 h
Albumina 5%	69	20	0,7 a 1,3	12 h

Dados das Referências 2, 27-29, 38.

¹N. de R.T. O mesmo vale para o Brasil.

Substâncias que são transportadas pela albumina	
Medicamentos	Outras
Benzodiazepínicos	Bilirrubina
Cefalosporinas	Cobre
Furosemida	Estrogênio
AINEs	Ácidos graxos
Fenitoína	Progesterona
Quinidina	Prostaglandinas
Salicilatos	Testosterona
Sulfonamidas	Zinco
Ácido valproico	
Varfarina	

A solução de albumina a 25% é um líquido hiperoncótico, com uma pressão coloidsmótica de 70 mmHg (mais que duas vezes a do plasma). Ela é administrada em alíquotas de 50 ou 100 mL, e o volume plasmático aumenta em três a quatro vezes o volume de infusão. O efeito é produzido por desvios de líquido do espaço intersticial, logo, o volume de líquido intersticial diminui à medida que o volume plasmático aumenta. Como a infusão de albumina a 25% não repõe o volume perdido, mas meramente desvia líquidos de um compartimento para outro, a albumina a 25% não deve ser usada como terapia de reposição de volume em pacientes com perda sanguínea. Esse líquido deve ser reservado para o paciente com hipovolemia resultante de hipoalbuminemia, que promove desvio de líquidos do plasma para o líquido intersticial.

Segurança

A reputação da albumina foi maculada em 1998, quando uma revisão clínica foi publicada sugerindo que um em cada 17 pacientes que recebiam infusões de albumina morria como resultado do líquido (33). Isso foi refutado em estudos subsequentes mostrando que as soluções de albumina não são mais perigosas do que qualquer outro expansor de volume (34, 35). A opinião de consenso no momento é que a albumina a 5% é segura como líquido de ressuscitação (32), exceto possivelmente no traumatismo craniano, em que um grande estudo mostrou uma maior taxa de mortalidade em pacientes que receberam albumina, em vez de salina isotônica (36). A albumina hiperoncótica (25%) tem sido associada com um risco aumentado de lesão renal e morte em pacientes com choque circulatório (37), que é similar à lesão renal relatada com outros líquidos coloides hiperoncóticos (ver adiante).

Amido hidroxietílico

O amido hidroxietílico (HES, do inglês *hydroxyethyl starch*) é um polissacárideo modificado quimicamente composto de cadeias longas de polímeros de glicose ramificados substituídos periodicamente por radicais hidroxil (OH),

que resistem à degradação enzimática. A excreção do HES envolve hidrólise pela enzima amilase na corrente sanguínea, que quebra a molécula original até que ela seja pequena o suficiente para ser eliminada pelos rins. O seguinte é um resumo das características importantes das preparações de HES (32, 38).

Características

PESO MOLECULAR: as preparações de HES têm pesos moleculares (PM) diferentes e são classificadas como de PM alto (450 quilodáltons ou kD), PM médio (200 kD) e PM baixo (70 kD). As preparações de alto PM têm duração de ação prolongada porque a clivagem pela amilase resulta em moléculas progressivamente menores que são osmoticamente ativas. Quando os produtos de clivagem atingem um peso molecular de 50 kD, eles são eliminados pelos rins (32).

COEFICIENTE DE SUBSTITUIÇÃO MOLAR: as preparações de HES também são classificadas pelo coeficiente de substituições do radical hidroxil por polímero de glicose (OH/glicose), que é chamado de *coeficiente de substituição molar* e varia de zero a um (32). Como os radicais hidroxil resistem à degradação enzimática, maiores coeficientes OH/glicose estão associadas com atividade prolongada. Maiores coeficientes de substituição molar aumentam o risco de coagulopatia associada ao HES (ver adiante).

PREPARAÇÕES INDIVIDUAIS: as preparações individuais de HES são descritas por sua concentração, PM e coeficiente de substituição molar, como mostrado na Tabela 12.4. A maioria das preparações está disponível em soluções a 6% e NaCl 0,9%. O prefixo da preparação HES indica o coeficiente de substituição molar (p. ex., *pentastarch* = 0,5, *tetrastarch* = 0,4). Hetastarch é a preparação HES mais usada nos Estados Unidos e tem um PM alto (450 kD) e um elevado coeficiente de substituição molar (0,7). O tetrastarch é a preparação HES introduzida mais recentemente nos Estados Unidos e tem o menor PM (130 kD) e o menor coeficiente de substituição molar (0,4). O tetrastarch está disponível como Voluven® (Hospira).

Efeito volumétrico

O desempenho do amido hidroxietílico a 6% como expansor de volume plasmático é muito similar ao da albumina a 5%. A pressão oncótica é maior do que a da albumina 5%, e o incremento no volume plasmático também

Características das preparações hidroxietilamido

Nome	Concentração	PM	(OH/Glicose)
Hetastarch	6%	450 kD	0,7
Hexastarch	6%	200 kD	0,6
Pentastarch	6%, 10%	200 kD	0,5
Tetrastarch	6%	130 kD	0,4

pode ser mais alto (ver Tabela 12.2). O efeito sobre o volume plasmático pode durar até 24 horas com as preparações de alto PM como o hetastarch (38). A duração de ação das preparações de menor PM é de, pelo menos, seis horas, mas o efeito começa a se dissipar dentro de uma hora (4).

Alteração da hemostasia

O HES pode comprometer a hemostasia pela inibição do fator VII e do fator de Von Willebrand e comprometimento da adesividade plaquetária (32, 39). Esse efeito foi atribuído originalmente a preparações com alto PM, mas coeficientes (OH/glicose) altos são considerados mais importantes na determinação do risco de alteração da hemostasia (32). Coagulopatias clinicamente significativas são incomuns, a não ser que sejam infundidos grandes volumes de HES (p. ex., > 50 mL/kg para o tetrastarch) (28).

Nefrotoxicidade

Vários estudos têm mostrado uma associação entre infusões de HES e um risco aumentado de lesão renal e morte; essa associação foi relatada com hetastarch (40), pentastarch (41) e tetrastarch (42). A pressão coloidosmótica das preparações HES (30 mmHg para hetastarch e 36 mmHg para tetrastarch) foi implicada na lesão renal, embora o mecanismo exato não seja claro. A lesão renal associada ao HES tem sido relatada principalmente em pacientes com condições ameaçadoras à vida, como a sepse grave e o choque circulatório (32, 41, 42). Em pacientes que estão menos doentes, não há associação entre HES e lesão renal (32), e alguns estudos mostram uma resposta favorável ao HES em tais pacientes (43).

Hiperamilasemia

A enzima amilase envolvida na hidrólise do HES se liga às moléculas de amido hidroxietílico, reduzindo, assim, a eliminação da amilase pelos rins. O resultado é uma elevação no nível sérico da amilase duas a três vezes acima do normal (38, 44). Os níveis de amilase geralmente retornam ao normal dentro de uma semana após o amido hidroxietílico ser descontinuado. Os níveis de lipase séricos não são afetados pelas infusões de HES (44).

Os dextranos

Os dextranos são polímeros de glicose produzidos por uma bactéria (*Leuconostoc*) incubada em um meio de sucrose. Introduzidos nos anos 1940, esses coloides não são populares (pelo menos nos Estados Unidos) devido ao risco de reações adversas. Os dois tipos mais comuns de preparações de dextrano são o dextrano-40 10% e o dextrano-70 6%, cada um usando a solução salina isotônica como diluente. As características do dextrano-40 10% são apresentadas na Tabela 12.2.

Características

Ambas as preparações do dextrano têm pressão coloidosmótica de 40 mmHg e causam maior aumento no volume plasmático do que a albumina 5%

e amido hidroxietílico 6% (ver Tabela 12.2). O dextrano-70 pode ser preferido devido à duração da ação (12 horas) ser maior do que a do dextrano-40 (seis horas) (27).

Desvantagens

1. Os dextransos produzem uma tendência à sangramento relacionado com a dose que envolve o comprometimento da agregação plaquetária, a diminuição dos níveis do fator VIII e o fator de von Willebrand e o aumento da fibrinólise (39, 44). Os defeitos hemostáticos são minimizados limitando-se a dose diária de dextrano a 20 mL/kg.
2. O dextrano reveste a superfície das hemácias e pode interferir na capacidade de reação cruzada do sangue. As preparações de hemácias devem ser lavadas para eliminar esse problema. Os dextransos também aumentam a velocidade de sedimentação eritrocitária como resultado da sua interação com as hemácias (44).
3. Os dextransos foram associados com lesão renal mediada osmoticamente, similar ao que é observado com as preparações de HES (44, 45). Contudo, essa complicação ocorre apenas raramente com as infusões de dextrano. As reações anafiláticas, antes comuns com os dextransos, atualmente são relatadas em apenas 0,03% das infusões (44).

A QUESTÃO COLOIDES-CRISTALOIDES

Há um debate prolongado a respeito do tipo de líquido que é mais adequado para reposição de volume, e cada líquido tem seus adeptos que defendem de forma apaixonada as suas qualidades. Os seguintes aspectos estão envolvidos no debate e são um compromisso sugerido.

Foco inicial nos cristaloides

Os estudos iniciais sobre perda sanguínea nos anos de 1960 mostraram que o choque hemorrágico estava associado com um déficit de líquido intersticial, parcialmente por um desvio do líquido intersticial para dentro da corrente sanguínea (46). Em um modelo animal de choque hemorrágico, a reposição do sangue perdido era quase universalmente fatal, e a sobrevivência melhorava substancialmente quando a solução Ringer lactato era adicionada à reposição do sangue perdido (47). Esses resultados foram interpretados como indicadores de que a reposição do déficit de líquido intersticial (com Ringer lactato) era o fator crítico na ressuscitação bem-sucedida do choque hemorrágico. Isso levou à popularidade dos líquidos cristaloides para a ressuscitação da perda sanguínea. Portanto, *líquidos cristaloides foram popularizados para ressuscitação de volume devido à sua capacidade de repor o volume intersticial, não o volume plasmático.*

Preocupações mais recentes

Desde aqueles estudos iniciais, a importância de promover o DC e a oferta sistêmica de oxigênio surgiu como o foco primário de ressuscitação de volu-

me. Até então, os coloides se mostraram superiores aos cristaloides, como demonstrado na Figura 11.6 (Capítulo 11). Independentemente dessa superioridade, os líquidos cristaloides permanecem a opção mais popular para reposição de volume (pelo menos nos Estados Unidos). O principal argumento em favor dos cristaloides é a ausência de benefício comprovado na sobrevivência na ressuscitação com coloides (48, 49) e o menor custo dos cristaloides (ver Tabela 12.5). O problema com a ressuscitação com cristaloides é a necessidade de volumes relativamente grandes para expandir o volume plasmático (pelo menos três vezes maior do que o volume de líquidos coloides), que promove a formação de edema e um balanço de líquidos positivo, ambos associados com maior morbidade e mortalidade em pacientes críticos (5, 50).

Abordagem com base no problema

A controvérsia coloide-cristaloide é alimentada pela premissa de que um tipo de líquido é ideal em todos os casos de hipovolemia. Isso parece irracional, já que nenhum líquido de ressuscitação isolado irá agir de forma ideal em todas as condições associadas com hipovolemia. Os seguintes são exemplos de hipovolemia nos quais diferentes líquidos de ressuscitação seriam mais eficazes.

1. Nos casos de hipovolemia com risco à vida por perda sanguínea (nos quais é necessário um aumento imediato no volume plasmático), um líquido coloide iso-oncótico (p. ex., albumina a 5%) seria mais efetivo.
2. Nos casos de hipovolemia secundária à desidratação (nos quais há uma perda uniforme de líquido extracelular), um líquido cristaloides (p. ex., Ringer lactato) é adequado.
3. Nos casos de hipovolemia nos quais a hipoalbuminemia é implicada (causando desvios de líquido do plasma para o líquido intersticial), um líquido hiperoncótico (p. ex., albumina a 25%) é uma escolha apropriada.

Como demonstrado nesses exemplos, a adequação do tipo de líquido de ressuscitação à causa específica e à gravidade da hipovolemia é uma abordagem mais razoável do que usar o mesmo tipo de líquido para todos

Custo relativo dos líquidos intravenosos			
Líquido	Fabricante	Tamanho da unidade	Preço médio [†] (US\$)
Cristaloides			
NaCl 0,9%	Baxter	1.000 mL	1,95
Ringer lactato	Baxter	1.000 mL	2,06
Coloides			
Albumina 5%	Grifols	250 mL	43,92
Albumina 25%	Grifols	50 mL	43,92
Hetastarch 6%	Hospira	500 mL	41,72
Tetrastarch 6% [‡]	Hospira	500 mL	60,27

[†] Custo hospitalar em 2012. [‡] Disponível como Voluven.

os casos de hipovolemia. Assim, para aplicar a citação introdutória de Sir Henry Tizard aos líquidos de ressuscitação, seria possível dizer que *o segredo de selecionar o líquido de ressuscitação adequado é fazer a pergunta: qual é a causa e a gravidade da hipovolemia nesse paciente?*

PALAVRA FINAL

As seguintes informações deste capítulo merecem ênfase:

1. A solução salina normal (NaCl 0,9%) não é normal, nem química nem fisiologicamente, e infusões desse líquido geralmente resultam em acido-se metabólica. Isso não ocorre com as soluções Ringer lactato ou Ringer acetato.
2. Líquidos cristaloides isotônicos expandem o volume de líquido intersticial mais do que o volume plasmático, e a infusão de grande volume de líquido cristalóide pode levar à formação de edema preocupante.
3. Líquidos colóides são superiores aos cristaloides para expansão do volume plasmático.
4. Líquidos colóides hiperoncóticos, particularmente os amidos hidroxietílicos, estão associados com risco aumentado de lesão renal em pacientes com condições ameaçadoras à vida (p. ex., sepse grave e choque séptico). Essa complicação em geral não é observada em pacientes menos críticos (p. ex., pacientes pós-operatórios).
5. O debate colóide-cristalóide é equivocado porque não há um único líquido de ressuscitação que seja ideal para todos os casos de hipovolemia.

REFERÊNCIAS

Líquidos cristaloides

1. Awad S, Allison S, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr* 2008; 27:179–188.
2. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993; 9:313–333.
3. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte 148 on renal blood flow and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256:18–24.
4. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al. Effect of volume loading 1 liter intravenous infusions of 0.9% NaCl, 4% succinated gelatine (Gelofusine), and hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med* 2010; 38:464–470.
5. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012; 255:821–829.
6. Scheingraber S, Rehm M, Schmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:1265–1270.

7. Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology* 1999; 90:1247–1249.
8. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1444–1461.
9. Kellum JA, Elbers PWG, eds. *Stewart's Textbook of Acid Base*, 2nd ed. Amsterdam: Acidbase.org, 2009, pg 140.
10. Griffith CA. The family of Ringer's solutions. *J Natl Intravenous Ther Assoc* 1986; 9:480–483.
11. American Association of Blood Banks Technical Manual. 10th ed. Arlington, VA: American Association of Blood Banks, 1990:368.
12. King WH, Patten ED, Bee DE. An in vitro evaluation of ionized calcium levels and clotting in red blood cells diluted with lactated Ringer's solution. *Anesthesiology* 1988; 68:115–121.
13. Didwania A, Miller J, Kassel; D, et al. Effect of intravenous lactated Ringer's solution infusion on the circulating lactate concentration: Part 3. Result of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1997; 25:1851–1854.
14. Jackson EV Jr, Wiese J, Sigal B, et al. Effects of crystalloid solutions on circulating lactate concentrations. Part 1. Implications for the proper handling of blood specimens obtained from critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:1840–1846.
15. Chiara O, Pelosi P, Brazzi L, et al. Resuscitation from hemorrhagic shock: Experimental model comparing normal saline, dextran, and hypertonic saline solutions. *Crit Care Med* 2003; 31:1915–1922.
16. Patanwala AE, Amini A, Erstad BL. Use of hypertonic saline injection in trauma. *Am J Health Sys Pharm* 2010; 67:1920–1928.
17. Bunn F, Roberts I, Tasker R, et al. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD002045.
18. Bulger EM, May S, Brasel KJ, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury. *JAMA* 2010; 304:1455–1464.
19. Santy HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and future. *Shock* 2010; 33:229–241.

Soluções de glicose a 5%

20. Gunther B, Jauch W, Hartl W, et al. Low-dose glucose infusion in patients who have undergone surgery. *Arch Surg* 1987; 122:765–771.
21. DeGoute CS, Ray MJ, Manchon M, et al. Intraoperative glucose infusion and blood lactate: endocrine and metabolic relationships during abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71:355–361.
22. Turina M, Fry D, Polk HC, Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: Clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005; 33:1624–1633.
23. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Engl J Med* 2001;345:1359–1367.
24. Sieber FE, Traystman RJ. Special issues: glucose and the brain. *Crit Care Med* 1992; 20:104–114.
25. Kavanagh BP, McCowen KC. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010; 363:2540–2546.

Líquidos coloides

26. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed., Philadelphia: W.B. Saunders, Co, 2000, pp. 169–170.
27. Griffel MI, Kaufman BS. Pharmacology of colloids and crystalloids. *Crit Care Clin* 1992; 8:235–254.
28. Kaminski MV, Haase TJ. Albumin and colloid osmotic pressure: implications for fluid resuscitation. *Crit Care Clin* 1992; 8:311–322.

29. Sutin KM, Ruskin KJ, Kaufman BS. Intravenous fluid therapy in neurologic injury. *Crit Care Clin* 1992; 8:367–408.
30. Halliwell B. Albumin—an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988; 37:569–571.
31. Soni N, Margaron M. Albumin, where are we now? *Curr Anesth & Crit Care* 2004; 15:61–68.
32. Muller M, Lefrant J-Y. Metabolic effects of plasma expanders. *Transfusion Alter Transfusion Med* 2010; 11:10–21.
33. Cochrane injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized, controlled trials. *Br Med J* 1998; 317:235–240.
34. Wilkes MN, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135:149–164.
35. SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256.
36. The SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with severe head injury. *N Engl J Med* 2007; 357:874–884.
37. Schortgen F, Girou E, Deve N, et al. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008; 34:2157–2168.
38. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25:258–268.
39. de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: A comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29:1261–1267.
40. Lissauer ME, Chi A, Kramer ME, et al. Association of 6% hetastarch resuscitation with adverse outcomes in critically ill trauma patients. *Am J Surg* 2011; 202:53–58.
41. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139.
42. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134.
43. Magder S, Potter BJ, De Varennes B, et al. Fluids after cardiac surgery: A pilot study of the use of colloids versus crystalloids. *Crit Care Med* 2010; 38:2117–2124.
44. Nearman HS, Herman ML. Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1991; 7:713–723.
45. Drumi W, Polzleitner D, Laggner AN, et al. Dextran-40, acute renal failure, and elevated plasma oncotic pressure. *N Engl J Med* 1988; 318:252–254.

Debate coloide-cristaloide

46. Moore FD. The effects of hemorrhage on body composition. *N Engl J Med* 1965; 273:567–577.
47. Shires T, Carrico J, Lightfoot S. Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 1964; 88:688–693.
48. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10:CD001208.
49. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6:CD000567.
50. Boyd JH, Forbes J, Nakada T-a, et al. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:259–265.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA

O movimento é a causa de toda a vida.

Leonardo da Vinci
Notebooks, Vol, 1

A insuficiência cardíaca aguda (ICA) é responsável por cerca de um milhão de admissões hospitalares a cada ano nos Estados Unidos (1), sendo que cerca de 80% das admissões envolvem idosos (idade acima de 65 anos) (2). O aparecimento de ICA descompensada frequentemente marca o começo de um declínio progressivo nas condições clínicas. Embora a maioria dos pacientes (> 95%) sobreviva à hospitalização inicial por insuficiência cardíaca (5), 50% dos pacientes são readmitidos dentro de seis meses (2), e 25 a 35% dos pacientes morrem dentro de 12 meses após a alta hospitalar (2).

A insuficiência cardíaca não é uma entidade única, mas é classificada de acordo com a porção do ciclo cardíaco que é afetado (insuficiência cardíaca diastólica vs. sistólica) e o lado do coração que é envolvido (lado direito vs. lado esquerdo). Este capítulo descreve cada uma destas síndromes de insuficiência cardíaca e se concentra nos estágios avançados da insuficiência cardíaca que requerem cuidados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Muitas das recomendações neste capítulo são derivadas das diretrizes de prática clínica listadas nas referências ao final do capítulo(2-5).

FISIOPATOLOGIA

A insuficiência cardíaca pode ter origem a partir de distúrbios patológicos envolvendo o pericárdio, o miocárdio, o endocárdio ou grandes vasos, como indicado na Figura 13.1. A maioria dos casos de insuficiência cardíaca tem origem no miocárdio e resultam de lesão isquêmica ou de hipertrofia (2).

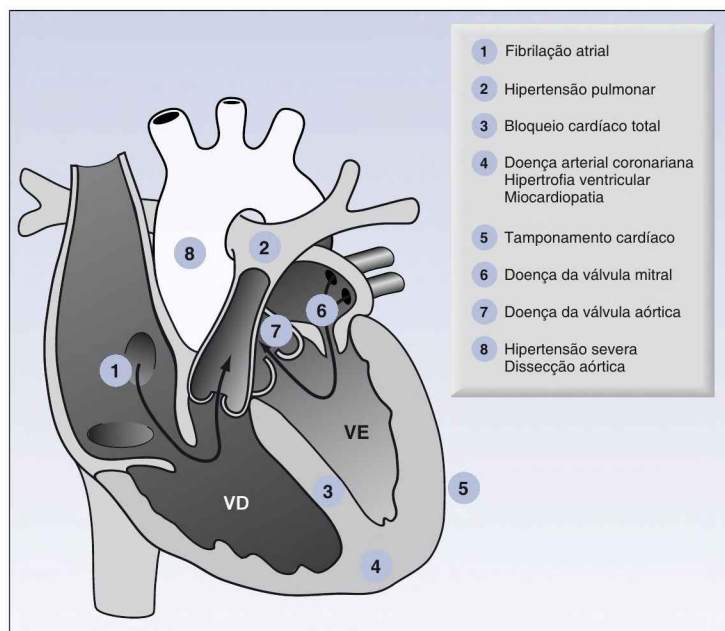


FIGURA 13.1 Possíveis causas de insuficiência cardíaca aguda, indicadas pela região anatômica envolvida. VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

Insuficiência cardíaca progressiva

As alterações no desempenho cardíaco que ocorrem em estágios progressivos da insuficiência cardíaca são mostradas na Figura 13.2. São identificados três estágios distintos, e cada um é descrito a seguir (usando os números correspondentes na Figura 13.2).

1. O sinal mais precoce de disfunção ventricular é um aumento na pressão de enchimento (isto é, pressão de cunha da artéria pulmonar [PAWP, do inglês *pulmonar artery wedge pressure*]). O volume de ejeção é mantido, mas à custa da pressão de enchimento elevada, que produz congestão venosa nos pulmões com resultante sensação de dispneia.
2. O próximo estágio é marcado por uma redução no volume de ejeção e um aumento na frequência cardíaca (FC). A taquicardia contrabalança a redução no volume de ejeção, de modo que o débito cardíaco (DC) por minuto é mantido.
3. O estágio final é caracterizado por uma diminuição no DC e posterior aumento na pressão de enchimento. O ponto no qual o DC começa a cair marca a transição entre a insuficiência cardíaca compensada e a descompensada.

Respostas neuro-humorais

A insuficiência cardíaca desencadeia inúmeras respostas endógenas, algumas benéficas e algumas contraproducentes. As respostas descritas aqui têm a maior relevância clínica (6).

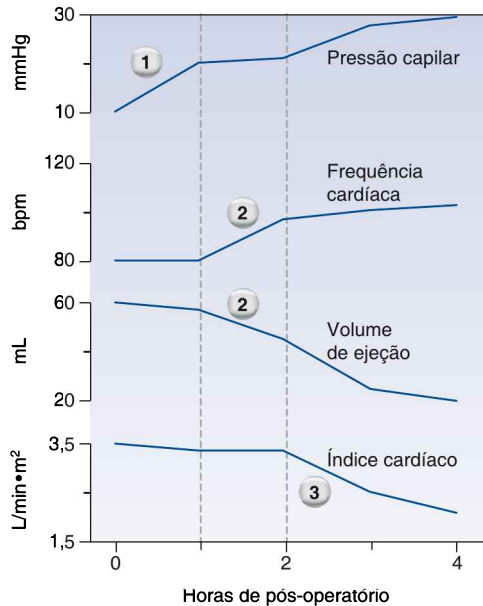


FIGURA 13.2 Alterações no desempenho cardíaco durante estágios progressivos de insuficiência cardíaca esquerda em um paciente de pós-operatório. Ver texto para mais explicações.

Peptídeos natriuréticos

Aumentos na tensão da parede atrial e ventricular são acompanhados pela liberação de quatro *peptídeos natriuréticos* estruturalmente similares pelos miócitos cardíacos. Esses peptídeos “descarregam” os ventrículos, promovendo a excreção de sódio na urina (que reduz a pré-carga ventricular) e dilatando os vasos sanguíneos sistêmicos (o que reduz a pré-carga e a pós-carga ventricular). Os peptídeos natriuréticos também estimulam a lipólise no tecido adiposo (7), mas a relevância dessa ação não está clara. Os peptídeos natriuréticos têm um papel importante na avaliação da suspeita de insuficiência cardíaca, como descrito mais adiante nesta seção.

Sistema nervoso simpático

Diminuições no volume de ejeção são sentidas pelos barorreceptores nas artérias pulmonares e carótidas, e a ativação desses receptores (por meio de mecanismos complexos) resulta em ativação do sistema nervoso central (SNC) no tronco cerebral. Isso ocorre nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca, e os principais resultados são efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos no coração, vasoconstrição periférica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Células especializadas nas arteríolas renais liberam renina em resposta à hipoperfusão renal e estimulação dos receptores β -adrenérgicos. A liberação

de renina tem três consequências: a formação de angiotensina II, a produção de aldosterona no córtex suprarrenal e a liberação (deflagrada pela angiotensina) de arginina vasopressina pela hipófise posterior. A angiotensina produz vasoconstrição sistêmica, a aldosterona promove a retenção renal de sódio e água e a vasopressina promove vasoconstrição e retenção renal de água.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) não é completamente desenvolvida até os estágios avançados da insuficiência cardíaca (8), quando os principais efeitos (ou seja, vasoconstrição e retenção renal de água e sódio) são contraproducentes. Um efeito benéfico da ativação do SRAA é a constrição das arteríolas mediada pela angiotensina no lado eferente do glomérulo, que promove a filtração glomerular pelo aumento da pressão de filtração por todo o glomérulo. Os efeitos deletérios do SRAA são confirmados pelos efeitos benéficos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) no tratamento da insuficiência cardíaca (2).

Peptídeo natriurético tipo B

Um dos peptídeos natriuréticos descritos, tipo cerebral ou *peptídeo natriurético tipo-B* (BNP), é liberado como um precursor ou pró-hormônio (proBNP) a partir de ambos os ventrículos em resposta a um aumento na tensão da parede. O pró-hormônio é clivado para formar o BNP (o hormônio ativo) e N-terminal (NT)-proBNP, que é metabolicamente inativo. A excreção do BNP e do NT-proBNP é, primariamente, por meio dos rins. Os receptores peptídeos no tecido adiposo também contribuem para a excreção do BNP (7), o que pode explicar porque os níveis de BNP plasmático são inversamente relacionados ao índice de massa corporal (IMC) (8). O NT-proBNP tem meia-vida mais longa do que o BNP, resultando em níveis plasmáticos que são três a cinco vezes maiores do que os níveis de BNP.

Uso clínico

Os níveis plasmáticos do BNP e do NT-proBNP são usados como biomarcadores para avaliação da presença e da gravidade de insuficiência cardíaca (4). O valor preditivo dos níveis do BNP e do NT-proBNP para detecção de insuficiência cardíaca é mostrado na Tabela 13.1 (9-11). Como indicado, o envelhecimento e a insuficiência renal também podem elevar os níveis do peptídeo natriurético, e a magnitude da elevação pode ser tão grande quanto na insuficiência cardíaca (12). Como os níveis elevados do peptídeo natriurético não têm especificidade, *os níveis de peptídeos natriuréticos são mais adequados para excluir a presença de insuficiência cardíaca* (4).

O papel na unidade de terapia intensiva

Os peptídeos natriuréticos são mais úteis na unidade de emergência, para avaliar pacientes com possível insuficiência cardíaca. Em pacientes com insuficiência cardíaca na UTI, o uso de medidas seriadas dos níveis de peptídeos natriuréticos para avaliar a resposta à terapia não foi estudado. Contudo, elevações espúrias nos níveis de peptídeos natriuréticos por insuficiência renal e sepse grave podem ser comuns em pacientes críticos, e assim parece improvável que os peptídeos natriuréticos tenham um papel clínico na UTI.

Tabela 13.1 Valor preditivo do peptídeo natriurético na avaliação da suspeita de insuficiência cardíaca aguda

Estudo do peptídeo e condições	Probabilidade de insuficiência cardíaca aguda		
	Improvável	Incerta	Provável
BNP (pg/mL)			
Idade \geq 18 anos	< 100	100-500	> 500
TFG < 60 mL/min	< 200	200-500	> 500
NT-proBNP (pg/mL)			
Idade 18-49 anos	< 300	300-450	> 450
Idade 50-75 anos	< 300	300-900	> 900
Idade > 75 anos	< 300	300-1.800	> 1.800

TFG, taxa de filtração glomerular. Das Referências 9-11.

TIPOS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Como citado, a insuficiência cardíaca pode ser classificada pela porção do ciclo cardíaco que é afetado (insuficiência cardíaca sistólica e diastólica) e o lado do coração envolvido (insuficiência cardíaca direita e esquerda). Essas distinções são o foco desta seção do capítulo.

Insuficiência sistólica *versus* diastólica

As descrições iniciais de insuficiência cardíaca atribuíram a maioria dos casos à falência contrátil durante a sístole (isto é, *insuficiência cardíaca sistólica*). Contudo, observações feitas nos últimos 30 anos indicam que a *disfunção diastólica* é responsável por até 60% dos casos de insuficiência cardíaca (2). A característica da *insuficiência cardíaca diastólica* é uma diminuição na complacência ventricular com comprometimento do enchimento ventricular durante a diástole (13). As causas comuns de insuficiência cardíaca diastólica incluem hipertrofia ventricular, isquemia miocárdica (miocárdio atordoado), miocardiopatia restritiva ou fibrótica e tamponamento pericárdico. Outras fontes de enchimento ventricular comprometido em pacientes de UTI são ventilação com pressão positiva e pressão positiva ao final da expiração (PEEP, do inglês *positive end-expiratory pressure*).

Desempenho cardíaco

Os gráficos na Figura 13.3 mostram a influência da disfunção sistólica e diastólica nas medidas do desempenho cardíaco na insuficiência cardíaca descompensada. O gráfico superior mostra a relação entre a pressão diastólica final e o volume de ejeção (similar ao gráfico na Figura 9.2). A curva representando a insuficiência cardíaca tem uma inclinação diminuída, e o ponto na curva indica que a insuficiência cardíaca está associada com um aumento na pressão diastólica final e diminuição do volume de ejeção (similar aos estágios dois e três na Figura 13.2). O gráfico inferior mostra a relação entre

a pressão diastólica final e o volume diastólico final. A curva representando a disfunção diastólica tem uma inclinação diminuída, o que reflete uma diminuição na complacência ventricular (distensibilidade) de acordo com a seguinte relação:

$$\text{Complacência} = \Delta\text{VDF}/\Delta\text{PDF} \quad (13.1)$$

Os pontos nas curvas de complacência ventricular indicam que o aumento na pressão diastólica final na insuficiência cardíaca está associado com diferentes volumes diastólicos finais com disfunção sistólica e diastólica; ou seja, a disfunção sistólica resulta em um aumento no volume diastólico final, e a disfunção diastólica resulta em uma diminuição no volume diastólico final. Portanto, o volume diastólico final (não a pressão diastólica final) pode distinguir entre disfunção sistólica e diastólica em pacientes com insuficiência cardíaca. Isso é evidente nos critérios diagnósticos mostrados na Tabela 13.2, nos quais um volume diastólico final ventricular de 97 mL/m² (medido em relação à área de superfície corporal [ASC] em m²) é o valor limite para identificação de disfunção sistólica vs. diastólica como causa de insuficiência cardíaca (14).

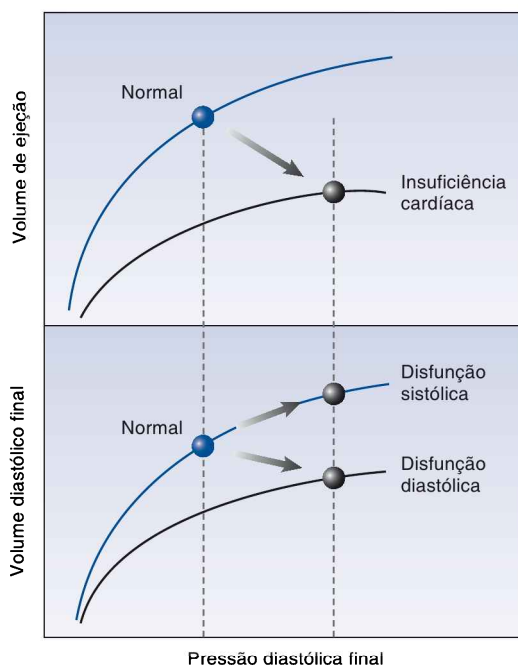


FIGURA 13.3 Gráficos mostrando a influência da disfunção sistólica e diastólica nas medidas do desempenho cardíaco na insuficiência cardíaca descompensada. O painel inferior mostra curvas de pressão/volume diastólico, e o painel superior mostra curvas de função ventricular. Ver o texto para mais explicações.

Tabela 13.2 Medidas do desempenho ventricular esquerdo na insuficiência cardíaca sistólica e diastólica

Medida do desempenho de ventrículo	Insuficiência cardíaca sistólica	Insuficiência cardíaca diastólica
Pressão diastólica final	> 16 mmHg	> 16 mmHg
Volume diastólico final	> 97 mL/m ²	≤ 97 mL/m ²
Fração de ejeção	< 45%	> 50%

Das Referências 14 e 16.

Fração de ejeção ventricular

A fração do volume diastólico final que é ejetada durante a sístole, conhecida como *fração de ejeção (FE)*, é equivalente ao coeficiente entre o volume de ejeção (VES) e o volume diastólico final (VDF):

$$FE = VES/VDF \quad (13.2)$$

A FE está diretamente relacionada com a contração ventricular e é usada como uma medida da função sistólica. A FE normal do ventrículo esquerdo é maior do que 55% ($\geq 55\%$) (15, 16), mas valores menores de 45 a 50% são usados como normal na avaliação de insuficiência cardíaca, porque aumentos na pós-carga podem reduzir a FE em 5 a 10% (16). Como mostrado na Tabela 13.2, uma FE > 50% é usada como evidência de função sistólica normal, e uma FE < 45% é usada como evidência de função sistólica anormal (14, 16). O ultrassom transtorácico é um método aceito para medição da FE e pode ser realizado à beira do leito na UTI.

TERMINOLOGIA: como muitos casos de insuficiência cardíaca têm algum grau de disfunção sistólica e diastólica, os termos “insuficiência cardíaca diastólica” e “insuficiência cardíaca sistólica” foram substituídos pela seguinte terminologia:

1. Insuficiência cardíaca que é predominantemente o resultado de disfunção sistólica é chamada *insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida*.
2. Insuficiência cardíaca que é predominantemente o resultado de disfunção diastólica é chamada *insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal*.

Como essa nova terminologia é longa e provavelmente desnecessária, os termos “insuficiência cardíaca diastólica” e “insuficiência cardíaca sistólica” são usados neste capítulo e em todo o livro.

Insuficiência cardíaca direita

A insuficiência cardíaca direita é mais prevalente do que se suspeita em pacientes de UTI (17), podendo ser difícil de ser detectada nos estágios iniciais. A maioria dos casos é o resultado de hipertensão pulmonar (p. ex., por em-

bolia pulmonar ou doença pulmonar crônica) e infarto de parede inferior do miocárdio.

Pressões de enchimento cardíaco

A insuficiência cardíaca direita aguda é uma falência contrátil (sistólica) que resulta em um aumento no volume diastólico final ventricular direito (VDFVD). Contudo, a pressão venosa central (PVC) não se eleva até que o aumento no VDFVD seja contido pelo pericárdio (*restrição pericárdica*) (17). A elevação tardia na PVC é um dos motivos pelos quais os estágios iniciais da insuficiência cardíaca direita frequentemente não são detectados. Os seguintes critérios hemodinâmicos foram propostos para o diagnóstico de insuficiência cardíaca direita (18): $PVC > 10$ mmHg e $PVC = PAWP$ ou PVC dentro de 5 mmHg da PAWP. A equalização das pressões de enchimento ventricular direita e esquerda também é característica de tamponamento cardíaco, e essa similaridade mostra a importância da restrição pericárdica na insuficiência cardíaca direita.

INTERDEPENDÊNCIA INTERVENTRICULAR: devido à restrição pericárdica, a distensão progressiva do ventrículo direito empurra o septo interventricular em direção ao ventrículo esquerdo e reduz o tamanho da câmara ventricular esquerda, como mostrado na Figura 13.4. Esse deslocamento septal compromete o enchimento ventricular e aumenta a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Nessa situação, as pressões de enchimento de ambos os ventrículos se “equilibram” para produzir equalização das pressões, como indicado pelas pressões diastólicas nos ventrículos direito e esquerdo na Figura 13.4. Esse mecanismo segundo o qual *insuficiência cardíaca direita pode produzir disfunção diastólica no ventrículo esquerdo* é conhecido como *interdependência interventricular*.

Ecocardiografia

O ultrassom cardíaco é uma ferramenta valiosa para detecção da insuficiência cardíaca direita. A variedade de medidas usadas para avaliar o coração direito está além do escopo deste capítulo, e as diretrizes mais recentes sobre esse assunto estão incluídas nas referências ao final do capítulo (Referência 19). O diâmetro da câmara ventricular direita é uma medida popular para identificar a dilatação do coração direito. Medidas do VDFVD e da FE necessitam da ultrassonografia tridimensional, e estudos de validação estão em andamento para determinar as faixas de referência confiáveis (19). O limite inferior para a FE ventricular direita normal é atualmente de 44% (19).

ESTRATÉGIAS DE MANEJO

O manejo da insuficiência cardíaca aguda descrita aqui é limitado aos estágios avançados da insuficiência cardíaca, nos quais o DC está comprometido e a perfusão de órgãos vitais está ameaçada. O manejo é descrito usando-se medidas de desempenho cardíaco, em vez da sintomatologia, e a maioria das medicações são administradas por infusão intravenosa contínua.

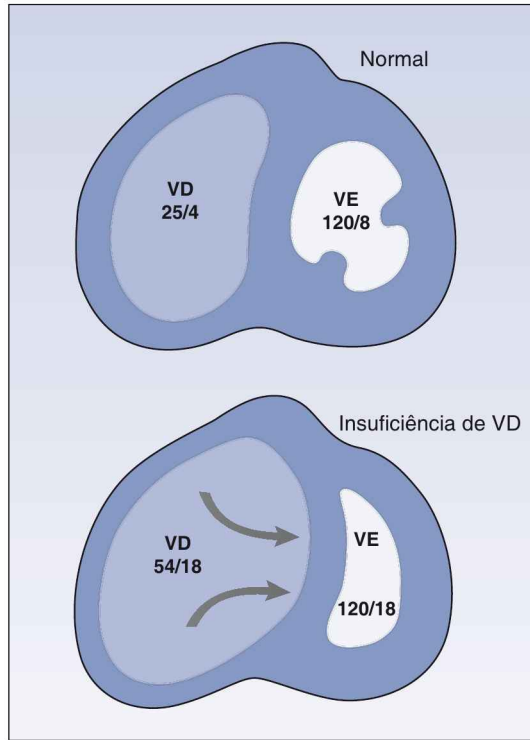


FIGURA 13.4 Interdependência interventricular: o mecanismo pelo qual a insuficiência cardíaca direita pode reduzir o enchimento do ventrículo esquerdo e produzir insuficiência cardíaca diastólica esquerda. Os números em cada câmara representam a pressão sistólica máxima e a pressão diastólica final. VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

Insuficiência cardíaca esquerda

O manejo a seguir pertence à insuficiência cardíaca não valvular resultante de disfunção sistólica ou diastólica, na qual as alterações hemodinâmicas são caracterizadas por uma PAWP aumentada, um DC diminuído e uma resistência vascular sistêmica (RVS) aumentada. As estratégias de manejo a seguir são baseadas na PA (isto é, alta, normal ou baixa).

Perfil: PAWP elevada/DC baixo/RVS alta/PA elevada.

Tratamento: terapia vasodilatadora com nitroglicerina, nitroprussiato ou nesiritide, seguida por terapia diurética com furosemida se houver evidência de sobrecarga de volume, ou se a PAWP permanecer acima de 20 mmHg, apesar de instituição de terapia vasodilatadora.

Os esquemas de dose para terapia vasodilatadora de infusão contínua são apresentados na Tabela 13.3 (21). Os vasodilatadores nesta tabela são capazes de dilatar as artérias e as veias e irão reduzir tanto a pré-carga quanto a pós-carga ventricular. A redução na pré-carga diminui a congestão venosa

nos pulmões, e a redução na pós-carga promove o DC. O efeito global é uma diminuição na PA, um aumento no DC e uma redução na pressão hidrostática nos capilares pulmonares.

NITROPRUSSIATO: os efeitos vasodilatadores do nitroprussiato são o resultado da liberação do óxido nítrico da molécula de nitroprussiato. Infelizmente, íons cianeto também são liberados (cinco átomos por molécula) e o acúmulo desses íons pode produzir uma intoxicação por cianeto com risco à vida (22, 23). O fígado e os rins participam na eliminação do cianeto e, assim, o nitroprussiato não é recomendado em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

O tiossulfato se liga ao cianeto e reduz o risco de intoxicação por cianeto (23), e o tiossulfato de sódio pode ser adicionado às infusões de nitroprussiato como medida preventiva (ver Tabela 13.3). Uma descrição detalhada de intoxicação por cianeto induzida pelo nitroprussiato é incluída no Capítulo 53.

O nitroprussiato tem um risco adicional em pacientes com doença isquêmica do coração, porque pode produzir *síndrome de roubo coronário* por desviar o fluxo de sangue de vasos não dilatados em regiões isquêmicas no miocárdio (24). Devido a esse risco, o nitroprussiato não é recomendado em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

NITROGLICERINA: a nitroglicerina é um vasodilatador à base de “óxido nítrico” como o nitroprussiato, mas é muito mais segura. Os íons nitrato liberados no metabolismo da nitroglicerina podem oxidar a Hb para formar a metemoglobina, mas uma metemoglobinemia clinicamente significativa é rara durante infusões terapêuticas de nitroglicerina (25). A principal desvantagem com a nitroglicerina é a *taquifilaxia*, que pode aparecer após 16 a 24 horas de administração contínua da medicação (24). (Ver Capítulo 53 para mais informações sobre a nitroglicerina.)

Esquemas de dose para terapia vasodilatadora de infusão contínua

Nitroglicerina	<ol style="list-style-type: none"> 1. NÃO infundir por meio de tubos de cloreto de polivinil (os medicamentos se ligam ao cloreto de polivinil). 2. Iniciar a infusão em 5 µg/min, e aumentar em 5 µg/min a cada cinco minutos para atingir o efeito desejado. A dose efetiva é de 5-100 µg/min na maioria dos casos, e doses acima de 200 µg/min não são aconselhadas.
Nitroprussiato	<ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciar a infusão em 0,25 µg/kg/min e titular para cima a cada cinco minutos para atingir o efeito desejado. A dose efetiva é de 2-5 µg/kg/min na maioria dos casos, e a dose máxima permitida é de 10 µg/kg/min. 2. Para reduzir o risco de intoxicação por cianeto, evitar infusões prolongadas > 3 µg/kg/min, e evitar o fármaco em pacientes com insuficiência renal. O tiossulfato (500 mg) pode ser adicionado ao líquido a ser infundido para se ligar ao cianeto liberado do nitroprussiato.
Nesiritide	<ol style="list-style-type: none"> 1. NÃO infundir por meio de cateter com heparina (medicamentos se ligam à heparina). 2. Iniciar com uma dose em bolo de 2 µg/kg e infundir em uma velocidade de 0,01 µg/kg/min. Se necessário, uma segunda dose em bolo de 1 µg/kg pode ser administrada, seguida por um aumento na velocidade de infusão de 0,005 µg/kg/min e isso pode ser repetido a cada três horas até uma velocidade máxima de 0,03 µg/kg/min.

NESIRITIDE: o nesiritide (Natreacor[®]) é um peptídeo natriurético recombinante humano tipo B que foi introduzido com os mesmos efeitos natriuréticos e vasodilatadores que o BNP endógeno descrito. Embora o nesiritide tenha vantagem potencial sobre os outros vasodilatadores por promover diurese, bem como vasodilatação, estudos clínicos não mostraram benefício associado com o tratamento com nesiritide na insuficiência cardíaca aguda descompensada (26). As preocupações iniciais sobre a piora da função renal com o nesiritide não foram confirmadas em estudos mais recentes (26).

QUAL O AGENTE PREFERIDO? A nitroglicerina deve ser o vasodilatador preferido, particularmente em pacientes com doença da artéria coronária (DAC). O nitroprussiato é contraindicado na presença de isquemia miocárdica, não sendo aconselhado em pacientes com insuficiência hepática ou renal. O nitroprussiato é mais adequado para o manejo em curto prazo de crise hipertensiva, mas a velocidade de infusão não deve exceder 3 µg/kg/minutos, para limitar o risco de intoxicação por cianeto. O nesiritide não é recomendado atualmente para o manejo de rotina para ICA.

DIURÉTICOS: a terapia diurética com furosemida intravenosa está indicada apenas se a terapia vasodilatadora não reduzir a pressão de cunha ao nível desejado, ou se houver evidência de sobrecarga de volume (p. ex., um ganho recente de peso). A *furosemida intravenosa produz uma resposta vasoconstritora aguda* (27) por estimular a liberação de renina e promover a formação de angiotensina II, um potente vasoconstritor. Como essa resposta é contraproducente na hipertensão, a administração de furosemida deve ser retardada até que a PA seja controlada com a terapia vasodilatadora.

A pressão capilar desejada na insuficiência cardíaca esquerda é a maior pressão que aumente o DC sem produzir edema pulmonar. Essa pressão geralmente corresponde a uma pressão capilar de 18 a 20 mmHg (28). Portanto, a terapia diurética pode ser adicionada se a pressão capilar permanecer acima de 20 mmHg durante a terapia vasodilatadora. As características da terapia diurética para a insuficiência cardíaca descompensada são descritas adiante.

Pressão arterial normal

A insuficiência cardíaca descompensada com PA normal é uma apresentação comum da exacerbação aguda na insuficiência cardíaca crônica e pode envolver disfunção diastólica e/ou sistólica.

Perfil: PAWP elevada/DC baixo/RVS alta/PA normal.

Tratamento: terapia vasodilatadora, se tolerada, ou terapia inodilatadora com dobutamina, milrinona, ou levosimendana. Adicionar terapia diurética com furosemida para sobrecarga de volume, ou para PAWP persistentemente acima de 20 mmHg.

A terapia vasodilatadora (geralmente com nitroglicerina) é preferida para o tratamento da insuficiência cardíaca normotensa, porque evita a estimulação cardíaca indesejada, mas o uso de vasodilatadores é limitado pelo risco de hipotensão. Quando a terapia vasodilatadora não é exequível, a próxima escolha é o uso de *inodilatadores*; ou seja, medicamentos com ações vasodilatadoras e inotrópicas positivas. Esses medicamentos também têm

ações *lusitrópicas* positivas; ou seja, elas promovem o relaxamento miocárdico e melhoram o enchimento diastólico. Os inodilatadores administrados por infusão contínua são apresentados na Tabela 13.4, junto com a dosagem recomendada para cada um.

DOBUTAMINA: a dobutamina é um potente agonista dos β_1 -receptores e um fraco agonista β_2 -receptor: a estimulação β_1 produz efeitos inotrópicos, lusitrópicos e cronotrópicos positivos, e a estimulação β_2 produz vasodilatação periférica. O efeito da dobutamina no desempenho cardíaco é descrito no Capítulo 53 (ver Figura 53.1). Os efeitos adversos da dobutamina incluem taquicardia e aumento no consumo miocárdico de oxigênio (29). Esse último efeito é prejudicial ao miocárdio isquêmico (no qual o suprimento de oxigênio está comprometido) e no miocárdio insuficiente (no qual o consumo de oxigênio já está aumentado).

MILRINONA: a milrinona é um inibidor da fosfodiesterase que melhora a contratilidade e o relaxamento miocárdico por meio do mesmo mecanismo que a dobutamina (isto é, entrada de cálcio no miócitos cardíacos mediada pelo AMP cíclico). A milrinona tem efeitos similares à dobutamina sobre o desempenho cardíaco, mas é mais provável de produzir hipotensão (29). A dosagem de milrinona requer ajuste na insuficiência renal, como indicado na Tabela 13.4 (30).

LEVOSIMENDANA: a levosimendana (Simdax[®], Abbot Pharmaceuticals) aumenta a contratilidade cardíaca por sensibilizar os miofilamentos cardíacos ao cálcio (31) e promove a vasodilatação por facilitar a entrada de potás-

Esquema de dose para infusão contínua de terapia inodilatadora

Inodilatador	Esquema de dose e precauções														
Dobutamina	<ol style="list-style-type: none"> NÃO infundir com soluções alcalinas. Iniciar em uma velocidade de infusão de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e aumentar em incrementos de 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, se necessário. A faixa de dose é de 5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. 														
Levosimendana	<ol style="list-style-type: none"> A dose inicial é de 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (em 10 min), seguida por uma velocidade de infusão de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A velocidade pode ser aumentada para 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, se necessário. As infusões geralmente são limitadas em 24 horas, mas metabólitos ativos de ação prolongada produzem efeitos salutares por pelo menos sete dias. 														
Milrinona	<ol style="list-style-type: none"> A dose inicial é de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (em 10 min), seguida por uma velocidade de infusão de 0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A dose diária não deve exceder 1,13 mg/kg. O seguinte ajuste de dose é recomendado para pacientes com insuficiência renal: 														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Clearance de creatinina</th> <th>Velocidade de infusão</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 mL/min</td> <td>0,43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>0,33</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>0,28</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>0,23</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0,23</td> </tr> </tbody> </table>	Clearance de creatinina	Velocidade de infusão	50 mL/min	0,43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	40	0,38	30	0,33	20	0,28	10	0,23	5	0,23
Clearance de creatinina	Velocidade de infusão														
50 mL/min	0,43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$														
40	0,38														
30	0,33														
20	0,28														
10	0,23														
5	0,23														

sio no músculo liso vascular (32). Esse medicamento é particularmente atraente em pacientes com doença coronariana, pois dilata as artérias coronárias e *não estimula o consumo de oxigênio pelo miocárdio*. Estudos em animais confirmaram a capacidade do medicamento de proteger o miocárdio de lesão isquêmica (32). Infusões de levosimendana geralmente são limitadas em 24 horas, mas metabólitos ativos de ação prolongada (que atingem um pico 72 horas após o início da terapia) produzem efeitos salutares que duram pelo menos sete dias (ver Figura 13.5) (33).

QUAL INODILATADOR É PREFERIDO? A levosimendana está emergindo como o inodilatador preferido, particularmente diante de isquemia miocárdica ou infarto, sendo o único inodilatador que está associado com melhora na sobrevivência (34). O benefício da levosimendana sobre a dobutamina na redução dos níveis de BNP plasmático está demonstrado na Figura 13.5 (36). A dobutamina é o inodilatador menos indicado devido aos efeitos prejudiciais da estimulação adrenérgica sobre o coração insuficiente.

DIURÉTICOS: as indicações para terapia diurética com furosemida são as mesmas descritas para a insuficiência cardíaca com pressão arterial elevada.

Pressão arterial baixa

A ICA aguda acompanhada de hipotensão é uma condição com risco de morte que frequentemente representa o choque cardiogênico (quando acompanhada por um nível elevado de lactato sérico). Essa condição é, em geral, o resultado de infarto agudo do miocárdio (IAM).

Perfil: PAWP elevada, DC baixo/RVS alta/PA baixa.

Tratamento: dobutamina ou terapia vasoconstritora com dopamina, combinada com suporte cardíaco mecânico.

A dobutamina pode, às vezes, aumentar a PA (quando o aumento no volume de ejeção é maior do que a redução na resistência vascular sistêmica).

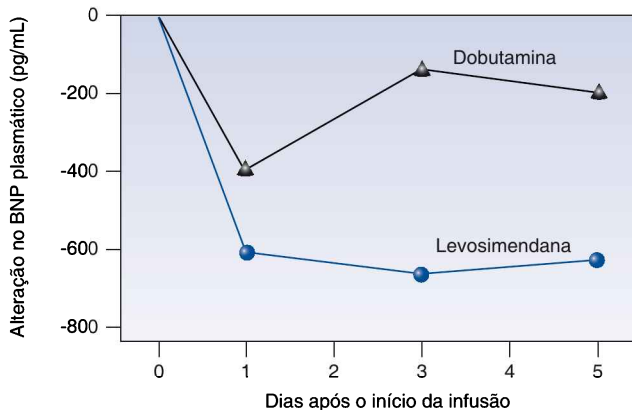


FIGURA 13.5 Alterações nos níveis de BNP do plasma associados com a infusão em curto prazo (24 horas) de dobutamina e levosimendana em pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA) descompensada. Gráfico redesenhado da Referência 35.

ca [RVS]); caso contrário, um medicamento vasoconstritor é necessário para elevar a PA. Como a vasoconstrição sistêmica é uma característica proeminente do choque cardiogênico, a vasoconstrição induzida por medicamentos pode agravar ainda mais a hipoperfusão tecidual. Para limitar esse risco, um medicamento vasoconstritor que também promova o DC é a preferência no choque cardiogênico. Esse medicamento é a dopamina, quando administrada na faixa de dose adequada.

DOPAMINA: a dopamina estimula os receptores β -cardíacos (que promovem o DC) e os receptores α -periféricos (que promovem a vasoconstrição sistêmica). Em doses moderadas (3-10 mg/kg/min), o efeito receptor β predomina, ao passo que, em doses mais altas (> 10 mg/kg/min), predomina o efeito de estimulação receptor α . Em velocidades de 5-15 mg/kg/min, a dopamina pode promover o DC e produzir vasoconstrição sistêmica (29). Portanto, a *infusão de dopamina em uma velocidade de 5-15 mg/kg/min é uma escolha razoável no manejo do choque cardiogênico.* (Ver Capítulo 53 para uma descrição mais detalhada da dopamina.)

A taxa de mortalidade no choque cardiogênico permanece elevada (cerca de 80%) com o uso apenas de medicações hemodinâmicas, e outras medidas, como o suporte cardíaco mecânico e a revascularização coronária, são necessários para melhorar os resultados. O suporte cardíaco mecânico usando o balão de contrapulsção intra-aórtico é descrito mais adiante neste capítulo.

Terapia diurética

A terapia diurética é um princípio básico do manejo da insuficiência cardíaca crônica. Contudo, as seguintes observações indicam que a terapia diurética com furosemida intravenosa deve ser usada com cautela no manejo da ICA descompensada.

1. A furosemida intravenosa causa uma redução do DC na ICA (36-38), como indicado na Figura 13.6. Esse efeito é o resultado de uma redução no retorno venoso e um aumento na pós-carga do ventrículo esquerdo; este último efeito é devido à resposta vasoconstritora aguda à furosemida mencionada (31).
2. A presença de edema pulmonar na ICA NÃO é evidência de excesso de volume extracelular e pode ser o resultado de um aumento agudo na PAWP por disfunção diastólica (como visto no "edema pulmonar instantâneo" produzido pelo miocárdio isquêmico "atordoado").

Diante dessas observações, a terapia diurética com furosemida intravenosa deve ser usada apenas quando houver evidência de hipervolemia (como ganho recente de peso ou edema periférico), ou quando a PAWP permanecer elevada (> 20 mmHg) independentemente de terapia com vasodilatador ou inodilatador. Além disso, a furosemida intravenosa nunca deve ser usada isoladamente no tratamento da insuficiência cardíaca associada a baixo DC, devendo sempre ser combinada com um vasodilatador ou inodilatador.

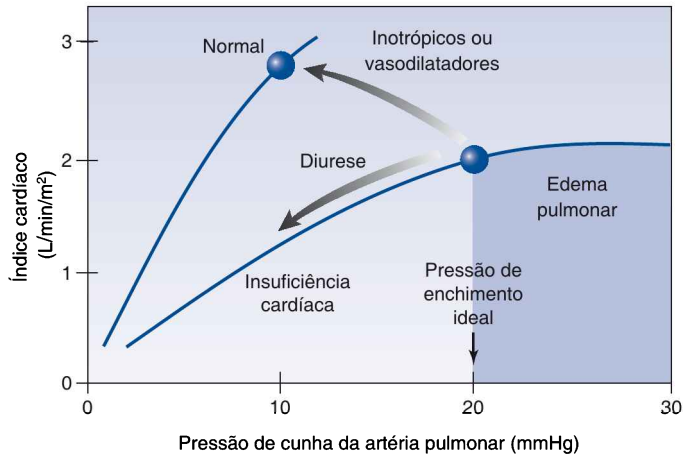


FIGURA 13.6 Curvas de função ventricular para o ventrículo esquerdo normal e insuficiente com setas indicando as alterações esperadas associadas com cada tipo de terapia medicamentosa. A área sombreada indica a região de alto risco de edema pulmonar.

Dose da furosemida

As características significativas da dose convencional da furosemida são resumidas a seguir.

1. A furosemida é uma sulfonamida, mas pode ser usada com segurança em pacientes com alergia a antibióticos sulfonamidas (39).
2. Após uma dose em bólus intravenoso de furosemida, a diurese começa dentro de 15 minutos, atinge um pico em uma hora e dura cerca de duas horas (quando a função renal for normal) (40).
3. Para pacientes com função renal normal, a dose inicial de furosemida é de 40 mg IV. Se a diurese não for adequada (pelo menos um litro) após duas horas, a dose é aumentada para 80 mg IV. A dose que produz uma resposta satisfatória é então administrada duas vezes ao dia. A falha em responder a uma dose IV de 80 mg é evidência de resistência diurética e é manejada como descrito na próxima seção.
4. Em pacientes com insuficiência renal, a dose inicial de furosemida deve ser de 100 mg IV, que pode ser aumentada para 200 mg IV, se necessário. A dose que produz uma resposta satisfatória então é administrada duas vezes ao dia. A falha em responder a uma dose IV de 200 mg é evidência de resistência diurética.
5. A meta de diurese é uma perda de peso mínima de 5 a 10% de peso corporal (41).

Resistência diurética

Pacientes críticos podem ter uma resposta atenuada aos diuréticos de alça como a furosemida, particularmente com o uso continuado. Vários fato-

res podem estar envolvidos, inclusive a retenção de sódio de rebote, a diminuição do fluxo sanguíneo renal e uma "frenagem diurética" (diminuição da responsividade à medida que a hipervolemia é resolvida) (42). Quando a resposta à furosemida é inadequada, a responsividade pode ser melhorada da seguinte forma.

ADIÇÃO DE UM TIAZÍDICO: os diuréticos tiazídicos bloqueiam a reabsorção de sódio nos túbulos renais distais e podem melhorar a resposta diurética à furosemida (que bloqueia a reabsorção de sódio na alça de Henle). A tiazida preferida na resistência à furosemida é a *metolazona*, porque ela mantém a sua eficácia na insuficiência renal (42). A dose de metolazona é 2,5 a 10 mg por dia em dose única (o medicamento está disponível apenas em preparação oral). A resposta à metolazona começa em uma hora e atinge o máximo em nove horas, de modo que uma única dose deve ser dada horas antes da furosemida, para permitir tempo para um bloqueio efetivo da reabsorção de sódio nos túbulos distais.

INFUSÃO CONTÍNUA DE FUROSEMIDA: como o efeito diurético da furosemida é uma função da velocidade de excreção urinária, e não da concentração plasmática (43), infusões contínuas do medicamento frequentemente (mas não sempre) produzem uma diurese mais vigorosa do que a injeção em bólus. O esquema de dose para a infusão contínua de furosemida é influenciada pela função renal, como mostrado a seguir (41, 42):

Clearance de creatinina	Dose de ataque	Velocidade de infusão inicial
> 75 mL/min	100 mg	10 mg/h
25-75 mL/min	100-200 mg	10-20 mg/h
< 25 mL/min	200 mg	20-40 mg/h

A velocidade de infusão pode ser aumentada como necessário para atingir o volume urinário desejado (p. ex., ≥ 100 mL/h). A velocidade de infusão máxima recomendada é de 240 a 360 mg/h (42), ou de 170 mg/h em pacientes idosos (44).

Insuficiência cardíaca direita

As recomendações a seguir pertencem ao manejo da insuficiência cardíaca direita relacionada ao infarto e associada à instabilidade hemodinâmica. Estas recomendações são baseadas em medidas da PAWP ou do VDFVD.

1. Se a PAWP estiver abaixo de 15 mmHg, infundir volume até que a PAWP ou a PVC aumente em 5 mmHg ou uma delas atinja 20 mmHg (45).
2. Se a PAWP ou a PVC estiverem acima de 15 mmHg, iniciar terapia com inodilatador como dobutamina (47) ou levosimendana (48).
3. Na presença de dissociação AV ou bloqueio cardíaco completo, instituir marca-passo AV sequencial e evitar marca-passo ventricular (45).

A infusão de volume é a base da terapia para a insuficiência cardíaca direita com instabilidade hemodinâmica, mas deve ser monitorada, a fim de se evitar o deslocamento septal e o comprometimento do enchimento

ventricular esquerdo, como descrito (ver Figura 13.4). Um aumento na PA-WP (indicando deslocamento septal) ou na PVC (indicando restrição pericárdica) pode, portanto, ser usado como objetivo da infusão de volume na insuficiência ventricular direita. Se a infusão de volume não for executável ou não corrigir a instabilidade hemodinâmica, a terapia inodilatadora (com dobutamina ou levosimendana) é preferida em relação à terapia vasodilatadora (47).

SUPORTE CARDÍACO MECÂNICO

Balão de contrapulsção intra-aórtico

O balão de contrapulsção intra-aórtico é usado como suporte cardíaco temporário em casos de angina instável ou choque cardiogênico, no qual se espera que a função de bomba melhore como resultado de alguma intervenção; ou seja, angioplastia coronária ou cirurgia de *bypass* da artéria coronária (49). Essa técnica é contraindicada em pacientes com insuficiência aórtica e dissecação aórtica.

Metodologia

O balão intra-aórtico é um balão de poliuretano alongado que é inserido por via percutânea na artéria femoral e avançado pela aorta até que a ponta fique logo abaixo da origem da artéria subclávia esquerda (ver Figura 13.7). Uma bomba conectada ao balão usa o hélio, um gás de baixa densidade, para inflar e desinflar rapidamente o balão (o volume de insuflação é geralmente de 35 a 40 mL). A insuflação começa no início da diástole, logo após o fechamento da válvula aórtica (a onda R do ECG é um gatilho comum). O balão é desinflado no início da sístole ventricular, logo antes da abertura da valva aórtica (durante a contração isovolumétrica). Esse padrão de insuflação e desinsuflação do balão produz duas alterações na onda de pressão aórtica, que são ilustradas na Figura 13.7.

1. A insuflação do balão durante a diástole aumenta a pressão diastólica máxima e, assim, aumenta a PAM (que é equivalente à pressão integrada sob a curva de pressão aórtica). O aumento na PAM aumenta o fluxo sistêmico de sangue, ao passo que o aumento na pressão diastólica aumenta o fluxo sanguíneo coronariano (que ocorre predominantemente durante a diástole).
2. A desinsuflação do balão cria um efeito de sucção que reduz a pressão na aorta quando a valva aórtica se abre e isso reduz a impedância ao fluxo e aumenta o débito sistólico ventricular.

O balão intra-aórtico (BIA) promove um fluxo sanguíneo sistêmico aumentando a PAM e reduzindo a pós-carga ventricular enquanto aumenta também o fluxo sanguíneo coronariano. Este último efeito, combinado com a pós-carga ventricular reduzida, melhora o equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio no miocárdio (50).

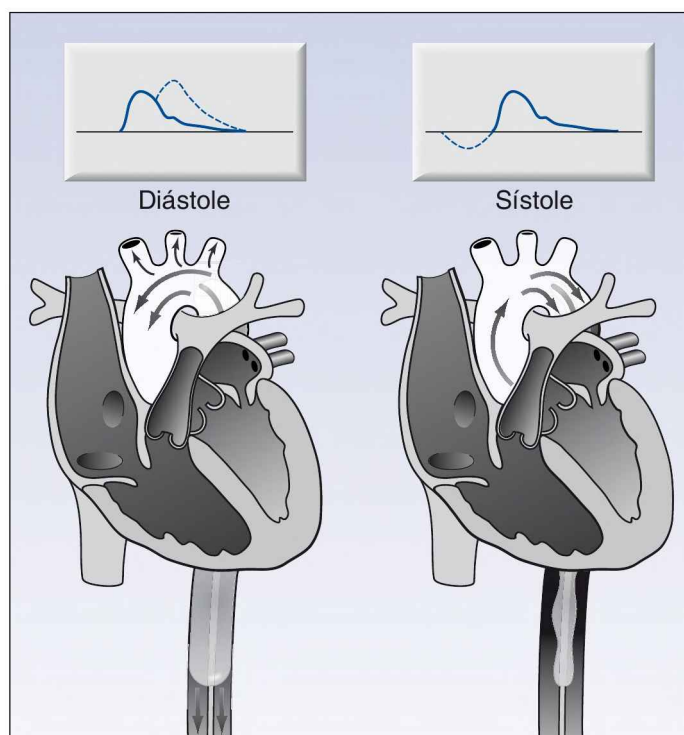


FIGURA 13.7 Balão de contrapulsção intra-aórtico mostrando a insuflação do balão durante a diástole (painel esquerdo) e a desinsuflação do balão durante a sístole (painel direito). As setas indicam a direção do fluxo sanguíneo. Os efeitos sobre o formato de onda de pressão aórtica estão indicados pelas linhas pontilhadas nos formatos de onda no topo de cada painel.

Complicações

A principal preocupação com o BIA é a lesão vascular. A isquemia do membro é relatada em 3 a 20% dos casos (49, 51) e pode aparecer enquanto o cateter está colocado ou dentro de horas após a remoção do balão. A maioria dos casos é o resultado de trombose *in situ* no local de inserção do cateter, mas a dissecação aórtica e a lesão aortoiliaca também podem ser responsáveis.

O risco de isquemia da perna implica uma monitoração cuidadosa dos pulsos distais e da função sensoriomotora em ambas as pernas. A perda do pulso distal isoladamente nem sempre indica a remoção do cateter balão desde que a função sensoriomotora em ambas as pernas esteja intacta (52). A perda da função sensoriomotora nas pernas deve sempre indicar a remoção imediata do equipamento. A intervenção cirúrgica é necessária em 30 a 50% dos casos de isquemia dos membros (52).

Outras complicações do suporte com BIA incluem infecção relacionada ao cateter, ruptura do balão, neuropatia periférica e pseudoaneurisma. Febre é relatada em 50% dos pacientes durante o suporte com BIA, mas bacteriemia é relatada em apenas 15% dos pacientes (53).

Respiração com pressão positiva

Como descrito no Capítulo 9, a pressão positiva intratorácica reduz a pós-carga do ventrículo esquerdo por reduzir a pressão transmural da parede, desenvolvida pelo ventrículo durante a sístole. Isso promove o esvaziamento ventricular por facilitar o movimento para dentro da parede ventricular durante a sístole. Como resultado, a respiração com pressão positiva pode aumentar o volume de ejeção do ventrículo esquerdo (ver Figura 9.8).

Estudos clínicos demonstraram que a respiração com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) reduz a pressão transmural no ventrículo esquerdo (54) e aumenta o DC (55) em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda. Além disso, em pacientes com edema pulmonar cardiogênico, a CPAP acelera a melhora clínica quando adicionada à terapia convencional para ICA (56, 57). Como resultado dessas observações, a CPAP (junto com a ventilação não invasiva com pressão de suporte) tem surgido como uma modalidade de tratamento para ICA associada a edema pulmonar.

PALAVRA FINAL

O manejo da ICA possui as seguintes deficiências:

1. Independentemente da crescente prevalência e do mau prognóstico associado com a ICA descompensada, o manejo dessa condição se alterou pouco nos últimos 10 a 15 anos.
2. Tratamento da insuficiência cardíaca é o tratamento das *consequências* da insuficiência cardíaca (p. ex., congestão venosa pulmonar) e tem pouco impacto no desarranjo funcional nos miócitos. (A revascularização coronariana é uma exceção a essa regra.)
3. Muitas das terapias medicamentosas para ICA produzem efeitos que são contraproducentes (p. ex., os diuréticos reduzem o DC, o que promove retenção de sódio; os vasodilatadores estimulam a liberação de renina, o que resulta em vasoconstrição).

Enquanto essas deficiências não são peculiares à insuficiência cardíaca, elas são mais evidentes devido à proeminência de doença cardiovascular como a principal causa de morte nos Estados Unidos.

REFERÊNCIAS

Diretrizes e revisões

1. Roger V, Go AS, Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:e2–e220.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 119:e391–e479.

3. Gheorghiadu M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:557–573.
4. Weintraub NL, Collins SP, Pang PS, et al. Acute heart failure syndromes: emergency department presentation, treatment, and disposition: current approaches and future aims: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122:1975–1996.
5. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33:1787–1847.

Fisiopatologia

6. Mann DL. Pathophysiology of heart failure. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 541–560.
7. Wang TJ. The natriuretic peptides and fat metabolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 377–378.
8. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 2004; 164:2247–2252.
9. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nomak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New Engl J Med* 2002; 347: 161–167.
10. Maisel AS, McCord J, Nowak J, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–2017.
11. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Europ Heart J* 2006; 27:330–337.
12. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006; 34:2140–2144.

Tipos de insuficiência cardíaca

13. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *New Engl J Med* 2004; 350:1953–1959.
14. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Europ Heart J* 2007; 28:2539–2550.
15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440–1463.
16. Hess OM, Carroll JD. Clinical assessment of heart failure. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:561–581.
17. Hurford WE, Zapol WM. The right ventricle and critical illness: a review of anatomy, physiology, and clinical evaluation of its function. *Intensive Care Med* 1988; 14: 448–457.
18. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Gamello C. Sensitivity and specificity of hemodynamic criteria in the diagnosis of right ventricular infarction. *Circulation* 1981; 64: 515–525.
19. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685–713.

Estratégias de manejo

20. Flaherty JT, Magee PA, Gardner TL, et al. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65:1072–1077
21. Rhoney D, Peacock WF. Intravenous therapy for hypertensive emergencies, part 1. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:1343–1352.
22. Sodium Nitroprusside. In: McEvoy GK, ed. AHFS Drug Information, 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1811–1814.
23. Hall VA, Guest JM. Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulfate prophylaxis. *Am J Crit Care* 1992; 2:19–27.
24. Mann T, Cohn PF, Holman LB, et al. Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. Results in 25 patients and comparison with nitroglycerin. *Circulation* 1978; 57:732–738.
25. Curry SC, Arnold-Cappell P. Nitroprusside, nitroglycerin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Crit Care Clin* 1991; 7:555–582.
26. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez PW, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365:32–43.
27. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, et al. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1986; 103:1–6.
28. Franciosa JA. Optimal left heart filling pressure during nitroprusside infusion for congestive heart failure. *Am J Med* 1983; 74:457–464.
29. Bayram M, De Luca L, Massie B, Gheorghide M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(Suppl): 47G–58G.
30. Milrinone Lactate. In: McEvoy GK, ed. AHFS Drug Information, 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1724–1726.
31. Gheorghide M, Teerlionk JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96(Suppl):68G–73G.
32. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PL, Waltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90:5–11.
33. Antila S, Sundberg S, Lehtonen LA. Clinical pharmacology of levosimendan. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46:535–552.
34. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization: a meta-analysis of randomized, controlled studies. *Crit Care Med* 2012; 40:634–636.
35. Mebazaa A, Niemenen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297:1883–1891.

Terapia diurética

36. Kiely J, Kelly DT, Taylor DR, Pitt B. The role of furosemide in the treatment of left ventricular dysfunction associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 1973; 58:581–587.
37. Mond H, Hunt D, Sloman G. Haemodynamic effects of frusemide in patients suspected of having acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1974; 36:44–53.
38. Nelson GIC, Ahuja RC, Silke B, et al. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over frusemide in acute heart failure following myocardial infarction. *Lancet* 1983a; i:730–733.
39. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med* 2003; 349:1628–1635.
40. Furosemide. In: McEvoy GK, ed. AHFS Drug Information, 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:2792–2796.

41. Jenkins PG. Diuretic strategies in acute heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364:21.
42. Asare K, Lindsey K. Management of loop diuretic resistance in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:1635–1640.
43. van Meyel JJM, Smits P, Russell FGM, et al. Diuretic efficiency of furosemide during continuous administration versus bolus injection in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:440–444.
44. Howard PA, Dunn MI. Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest* 2001; 119:807–810.

Insuficiência cardíaca direita

45. Isner JM. Right ventricular myocardial infarction. *JAMA* 1988; 259:712–718.
46. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR. Measurement of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 1990; 98:1450–1454.
47. Dell'Italia LJ, Starling MR, Blumhardt R, et al. Comparative effects of volume loading, dobutamine and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation* 1986; 72:1327–1335.
48. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: improvement with levosimendan. *Crit Care Med* 2009; 37:3017–3023.

Suporte cardíaco mecânico

49. Boehner JP, Popjes E. Cardiac failure: mechanical support strategies. *Crit Care Med* 2006; 34(Suppl):S268–S277.
50. Williams DO, Korr KS, Gewirtz H, Most AS. The effect of intra-aortic balloon counterpulsation on regional myocardial blood flow and oxygen consumption in the presence of coronary artery stenosis with unstable angina. *Circulation* 1982; 66:593–597.
51. Arafa OE, Pedersen TH, Svennevig JL, et al. Vascular complications of the intra-aortic balloon pump in patients undergoing open heart operations: 15-year experience. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:645–651.
52. Baldyga AP. Complications of intra-aortic balloon pump therapy. In Maccioli GA, ed. *Intra-aortic balloon pump therapy*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997, 127–162.
53. Crystal E, Borer A, Gilad J, et al. Incidence and clinical significance of bacteremia and sepsis among cardiac patients treated with intra-aortic balloon counterpulsation pump. *Am J Cardiol* 2000; 86:1281–1284.
54. Naughton MT, Raman MK, Hara K, et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:1725–1731.
55. Bradley TD, Holloway BM, McLaughlin PR, et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1992; 145:377–382.
56. Nouria S, Boukef R, Bouida W, et al. Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Med* 2011; 37:249–256.
57. Ducros L, Logeart D, Vicaut E, et al. CPAP for acute cardiogenic pulmonary edema from out-of-hospital to cardiac intensive care unit: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2011; 37:150.

SÍNDROMES DE CHOQUE INFLAMATÓRIO

*A inflamação em si não é considerada uma doença, mas uma reação salutar...
Porém, quando ela não pode realizar aquele objetivo salutar... ela prejudica.*

John Hunter, MD
(1728-1793)

A citação introdutória é de um distinto cirurgião escocês do século XVIII que é mais lembrado por um infeliz autoexperimento no qual intencionalmente ele se injetou uma secreção purulenta de um paciente com doença venérea e, subsequentemente, desenvolveu gonorreia e sífilis (I). Olhando pelo lado positivo, John Hunter era um observador hábil, e suas observações sobre inflamação revelaram uma tendência a produzir dano, como indicado por sua afirmação. Vinte e cinco anos mais tarde, os efeitos prejudiciais da inflamação foram reconhecidos como a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes críticos.

Este capítulo descreve as características da lesão inflamatória e apresenta as manifestações e o manejo de duas síndromes de *choque inflamatório*: ou seja, o choque séptico e o choque anafilático. Essas condições demonstrarão o dano disseminado que ocorre quando a inflamação “prejudica”.

LESÃO INFLAMATÓRIA

A resposta inflamatória é um processo complicado, que é desencadeado por condições que ameaçam a integridade funcional do hospedeiro (p. ex., lesão física ou invasão microbiana). Quando ativada, a resposta inflamatória gera uma variedade de substâncias nocivas que tem como função o controle ou a eliminação da ameaça, ao passo que o hospedeiro não é afetado adversamente. Porém, a resposta inflamatória persistente ou disseminada pode produzir dano tecidual em qualquer um ou todos os órgãos vitais. A lesão infla-

matória é problemática, porque tende a se tornar um processo autossustentável; isto é, o tecido lesado desencadeia mais inflamação, que produz mais lesão tecidual, e assim por diante. Essa condição de lesão inflamatória autossustentada e progressiva é conhecida como *inflamação maligna* e é caracterizada por disfunção de múltiplos órgãos, que progride para falência de múltiplos órgãos (1, 2).

Lesão oxidante

Uma das principais fontes de lesão inflamatória é a liberação de metabólitos tóxicos do oxigênio a partir de neutrófilos ativados (3, 4). O objetivo da ativação dos neutrófilos é gerar esses metabólitos, como descrito a seguir.

Ativação dos neutrófilos

A ativação dos neutrófilos, que ocorre nos estágios iniciais da resposta inflamatória, está associada com um aumento de 20 a 50 vezes no consumo de oxigênio. Isso é chamado *explosão respiratória* (4), que é um termo equívoco, pois não está associado com aumento na produção de energia, mas é *programado para gerar metabólitos tóxicos do oxigênio* (6). Isso é ilustrado na Figura 14.1. Quando os neutrófilos são ativados, uma enzima oxidase especializada na superfície interna da membrana celular é ativada. Isso deflagra a redução metabólica do oxigênio em água, o que gera uma série de metabólitos altamente reativos que incluem o radical superóxido, o peróxido de hidrogênio e o radical hidroxil. Os neutrófilos também têm uma enzima mieloperoxidase que converte o peróxido de hidrogênio em hipoclorito, um poderoso agente germicida que é o ingrediente ativo na água sanitária de uso doméstico (5). Os metabólitos do oxigênio gerados durante a explosão respiratória são armazenados nos grânulos citoplásmicos e são liberados durante a desgranulação dos neutrófilos.

Estresse oxidativo

Os metabólitos do oxigênio são potentes agentes oxigenantes ou *oxidantes* que podem romper as membranas celulares, desnaturar proteínas e fraturar moléculas de DNA. Uma vez liberados, esses metabólitos são capazes de produzir dano letal aos micro-organismos invasores, ao passo que as células do hospedeiro são normalmente protegidas por antioxidantes endógenos. Contudo, quando a atividade antioxidante excede a proteção antioxidante (uma condição conhecida como *estresse oxidativo*), as células do hospedeiro também são danificadas pelos metabólitos do oxigênio. Essa *lesão celular oxidativa* é a principal fonte de dano produzido pela resposta inflamatória, e o espectro de dano orgânico que pode ocorrer é apresentado na Tabela 14.1.

Reações em cadeia

Radicais livres como o radical superóxido e o radical hidroxil são altamente reativos porque têm um elétron não pareado na sua órbita externa. Quando um radical livre reage com um não radical, o não radical perde um elétron e é transformado em um radical livre. Tais reações de regeneração de

radicais se tornam repetitivas, criando uma série de reações autossustentadas conhecidas como *reação em cadeia* (6). Essas reações autossustentadas são preocupantes porque continuam após o evento desencadeante ser eliminado e tendem a produzir dano disseminado. Incêndios são um exemplo familiar de uma reação oxidativa em cadeia. A oxidação de lipídeos da membrana, que são um componente importante da lesão oxidativa celular, também prossegue como uma reação em cadeia (7).

Síndromes clínicas

As definições seguintes foram adotadas para as síndromes clínicas associadas com inflamação sistêmica (8, 9):

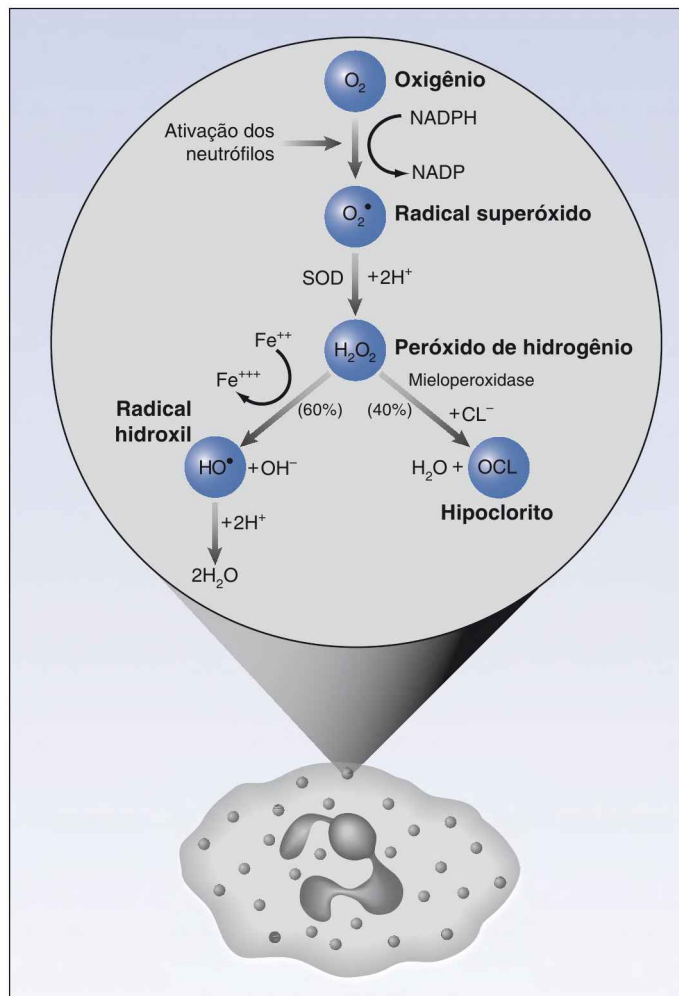


FIGURA 14.1 A sequência de reações químicas envolvidas na ativação dos neutrófilos, que gera uma série de metabólitos de oxigênio altamente reativos que são armazenados em grânulos citoplasmáticos. SOD, superóxido dismutase. Ver texto para mais explicações.

Condições clínicas atribuídas à lesão inflamatória

Órgão ou sistema	Condição
Cérebro	Encefalopatia séptica
Medula óssea	Anemia das doenças graves
Cardiovascular	Choque séptico
Rins	Lesão renal aguda
Pulmões	Síndrome de angústia respiratória aguda
Nervos periféricos	Polineuropatia das doenças graves
Músculos esqueléticos	Miopatia das doenças graves

1. A condição caracterizada por sinais de inflamação sistêmica (p. ex., febre e leucocitose) é denominada *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (SIRS, do inglês *systemic inflammatory response syndrome*).
2. Quando a SIRS resulta de uma infecção, a condição é denominada *sepse*.
3. Quando a sepse é acompanhada por disfunção em um ou mais órgãos vitais, ou por um nível elevado de lactato sanguíneo (> 4 mM/L), a condição é chamada *sepse grave*.
4. Quando a sepse grave é acompanhada por hipotensão refratária à infusão de volume, a condição é chamada *choque séptico*.
5. A lesão inflamatória envolvendo mais de um órgão vital é chamada *síndrome da disfunção de múltiplos órgãos* (SDMO), e a falência subsequente de mais de um sistema de órgãos é chamada (surpresa!) de *falência múltipla de órgãos* (FMO).

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Os critérios diagnósticos para SIRS são mostrados na Tabela 14.2. A SIRS é uma condição comum; ou seja, em uma pesquisa com pacientes de uma UTI cirúrgica, 93% dos pacientes tinham SIRS (10). *A presença de SIRS não implica presença de infecção*. A infecção é identificada em somente 25 a 50% dos pacientes com SIRS (10, 11). A distinção entre infecção e inflamação é um ingrediente essencial na abordagem racional a pacientes com febre e leucocitose.

Critérios diagnósticos da síndrome da resposta inflamatória sistêmica

O diagnóstico de SIRS requer pelo menos dois dos seguintes:

1. Temperatura > 38 °C ou < 36 °C.
2. FC > 90 bpm.
3. Frequência respiratória > 20 respirações/min, ou PaCO₂ arterial < 32 mmHg.
4. Contagem de leucócitos > 12.000/mm³ ou < 4.000/mm³, ou > 10% neutrófilos imaturos (formas em faixa).

FC, frequência cardíaca; PaCO₂, pressão parcial arterial de gás carbônico; SIRS, síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Da Referência 8.

Falência de órgãos por inflamação

Os órgãos mais frequentemente lesados por inflamação sistêmica são os pulmões, os rins, o sistema cardiovascular e o sistema nervoso central (SNC) (ver Tabela 14.1). A manifestação mais comum de lesão orgânica inflamatória é a *síndrome da angústia respiratória aguda* (SARA), que foi relatada em 40% dos casos de sepse grave (12) e é uma das principais causas de insuficiência respiratória aguda em pacientes críticos (ver Capítulo 23).

O número de órgãos que são danificados pela lesão inflamatória tem importantes implicações prognósticas. Isso é mostrado na Figura 14.2, que inclui pesquisas dos Estados Unidos (12) e Europa (13) mostrando uma relação direta entre a taxa de mortalidade e o número de falências de órgãos relacionadas com a inflamação. Isso demonstra o potencial letal da inflamação sistêmica não controlada.

CHOQUE SÉPTICO

A sepse grave e o choque séptico (que são essencialmente a mesma condição com diferentes pressões arteriais) foram implicados em uma de cada quatro mortes em todo o mundo (9), e a incidência dessas condições está aumentando de forma constante. A taxa de mortalidade é, em média, cerca de 30 a 50% (12, 14) e varia com a idade e o número de falências de órgãos associadas (como descrito). *A taxa de mortalidade não está relacionada com o local da infecção ou com o organismo causal, incluindo organismos resistentes a múltiplos medicamentos* (14). Essa observação é evidência de que inflamação, não infecção, é o principal determinante do desfecho na sepse grave e no choque séptico.

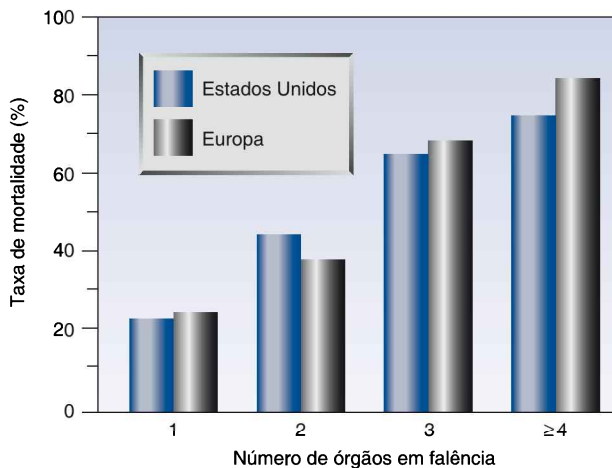


FIGURA 14.2 A relação entre a taxa de mortalidade e o número de falências de órgãos relacionadas com inflamação. Dados das Referências 12 e 13.

Alterações hemodinâmicas

As alterações hemodinâmicas no choque séptico são resumidas a seguir:

1. O principal problema hemodinâmico é a *vasodilatação* sistêmica (envolvendo artérias e veias), que reduz a pré-carga ventricular (pressões de enchimento cardíaco) e a pós-carga ventricular (resistência vascular sistêmica [RVS]). As alterações vasculares são atribuídas à maior produção de óxido nítrico (um radical livre) nas células do endotélio vascular (15).
2. A lesão oxidativa no endotélio vascular (por ligação e desgranulação de neutrófilos) leva ao extravasamento de líquidos e hipovolemia (15), que se soma à redução no enchimento do ventrículo por venodilatação.
3. As citocinas pró-inflamatórias promovem disfunção cardíaca (sistólica e diastólica); todavia, o débito cardíaco (DC) geralmente está aumentado como resultado de taquicardia e reposição de volume (16).
4. Independente do aumento no DC, o fluxo sanguíneo esplâncnico está reduzido no choque séptico (15). Isso pode levar à ruptura da mucosa intestinal, criando, assim, um risco de translocação de patógenos entéricos e endotoxinas através da mucosa intestinal e para dentro da circulação sistêmica (como descrito no Capítulo 5). Isso irá apenas agravar a condição desencadeante.

O padrão hemodinâmico típico no choque séptico inclui baixas pressões de enchimento cardíaco (pressão venosa central [PVC] ou da pressão de cunha), um alto DC e uma baixa RVS, ou seja,

Padrão típico: PVC baixa/DC alto/RVS baixa.

Devido ao alto DC e à vasodilatação periférica, o choque séptico também é conhecido como *choque hiperdinâmico* ou *choque morno*. Nos estágios avançados do choque séptico, a disfunção cardíaca é mais proeminente, e o DC está reduzido, resultando em um padrão hemodinâmico que lembra o choque cardiogênico (isto é, PVC alta, DC baixo, RVS alta). Um DC em declínio no choque séptico geralmente indica um mau prognóstico.

Oxigenação tecidual

Como mencionado no Capítulo 10, o metabolismo energético comprometido no choque séptico não é resultado de oxigenação tecidual inadequada, mas um defeito na utilização do oxigênio na mitocôndria (17, 18). Essa condição é chamada *hipóxia citopática* (17), e a culpa é da inibição induzida pelo oxidante da citocromo oxidase e outras proteínas da cadeia de transporte de elétrons (19). Uma diminuição na utilização de oxigênio explicaria a observação mostrada na Figura 14.3, na qual a PaO₂ no músculo esquelético está *aumentado* em pacientes com sepse grave (19).

A diminuição proposta na utilização de oxigênio na sepse não é consistente com o aumento no consumo de O₂ corporal total que frequentemente é observado na sepse. Essa discrepância pode ser resolvida propondo que o consumo de O₂ aumentado na sepse não seja um reflexo do metabolismo

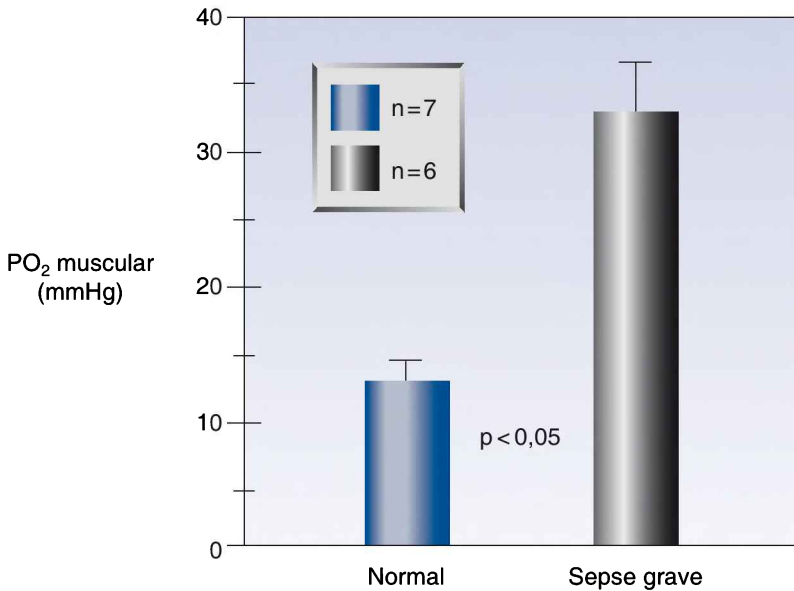


FIGURA 14.3 Medição direta do PO₂ tecidual nos músculos do antebraço de voluntários saudáveis e pacientes com sepse grave. A altura das colunas representa o valor médio para cada grupo, e as barras representam o erro padrão da média. Dados da Referência 20.

aeróbio, mas uma manifestação do consumo aumentado de O₂ que ocorre durante a ativação dos neutrófilos (i.e., a explosão respiratória) (21).

Implicações clínicas

A descoberta de que a oxigenação tecidual é (mais do que) adequada na sepse grave e no choque séptico tem implicações importantes, porque significa que os esforços para melhorar a oxigenação tecidual nessas condições (p. ex., com transfusões de sangue) não são justificados.

Níveis de lactato sérico

Como citado no Capítulo 10, um aumento nos níveis de lactato sérico na sepse grave e no choque séptico não é o resultado de oxigenação tecidual inadequada, mas parece ser o resultado de melhora da produção de piruvato e inibição da piruvato desidrogenase (22, 23), a enzima que converte o piruvato em acetilcoenzima A nas mitocôndrias. Endotoxinas e outros componentes da parede das células bacterianas foram implicados na inibição dessa enzima (22). Esse mecanismo de acúmulo de lactato é consistente com a noção de que a oxigenação tecidual não é comprometida na sepse grave e no choque séptico.

Manejo

O manejo do choque séptico é delineado na Tabela 14.3 e é organizado em “pacotes de medidas”, que são conjuntos de instruções que devem ser segui-

O manejo do choque séptico usando pacotes de medidas

Pacote de medidas	Componentes
Pacote de medidas para sepse aguda: Completar dentro de seis horas do diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obter culturas apropriadas. 2. Obter o nível de lactato plasmático. 3. Administrar os antibióticos adequados. 4. Atingir as seguintes metas: <ol style="list-style-type: none"> a. PVC = 8-12 mmHg b. PAM > 65 mmHg c. Débito urinário \geq 0,5 mL/kg/h d. SvO₂ \geq 65% ou SvcO₂ \geq 70%
Pacote de medidas para manejo da sepse: Completar dentro de 24 horas do diagnóstico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Administrar esteroide em baixa dose quando indicado. 2. Manter os níveis de glicose sanguínea em 120-150 mg/dL. 3. Manter um platô de pressão das vias aéreas em \leq 30 cm H₂O em pacientes dependentes de ventilador (ver Capítulo 23).

PVC, pressão venosa central; PAM, pressão arterial média; SvO₂, saturação venosa mista de oxigênio; SvcO₂, saturação venosa central de oxigênio. Das Referências 9 e 24.

dos sem desvios para prover um benefício na sobrevivência. Os pacotes de medidas na Tabela 14.3 são da *Surviving Sepsis Campaign* (Campanha de sobrevivência de sepse) (uma diretriz reconhecida internacionalmente para o manejo do choque séptico) (9), e a aderência às instruções desses pacotes tem mostrado melhorar a sobrevivência em pacientes com choque séptico (24). O pacote para sepse aguda é considerado o mais importante, devendo ser completado dentro de seis horas após o diagnóstico de choque séptico.

Ressuscitação volumétrica

A ressuscitação ou reposição de volume frequentemente é necessária no choque séptico porque as pressões de enchimento cardíaco estão reduzidas por venodilatação e extravasamento de líquidos. As seguintes recomendações para a ressuscitação volumétrica são retiradas das diretrizes da Campanha de sobrevivência de sepse (9), e há necessidade de inserção de um cateter venoso central (CVC) para monitorar a PVC.

1. Infundir 500 a 1.000 mL de líquido cristalóide ou 300 a 500 mL de líquido colóide em 30 minutos.
2. Repetir quando necessário até a PVC atingir 8 mmHg, ou 12 mmHg em pacientes dependentes de ventilador.

A PVC: o uso da PVC no protocolo citado é problemático por dois motivos. Primeiro, a reposição de volume será retardada pelo tempo necessário para inserir a linha central e obter um raio X de tórax para verificar a colocação adequada do cateter. Segundo, a opinião do consenso é a de que a PVC NÃO deve ser usada para orientar o manejo de líquidos porque não é um reflexo acurado do volume sanguíneo circulante. A discrepância entre a PVC e o volume de sangue circulante é demonstrada na Figura 11.2 (Capítulo 11).

Se a medida da PVC não estiver disponível, um volume de pelo menos 20 mL/kg (líquido cristalóide) pode ser usado para reposição de volume (25).

Após o período inicial de ressuscitação volumétrica, a velocidade de infusão de líquidos intravenosos deve ser reduzida para se evitar acúmulo desnecessário de líquidos. Um balanço positivo de líquidos está associado com aumento da mortalidade no choque séptico (26), de modo que a atenção para evitar o acúmulo de líquidos irá melhorar as chances de um desfecho favorável.

Vasopressores

Se a hipotensão persistir após a reposição inicial de volume, a infusão de medicamentos vasopressores, como a dopamina ou noradrenalina, deve ser iniciada (9). Os medicamentos vasoconstritores devem ser infundidos através de um CVC, e a meta é atingir uma PAM ≥ 65 mmHg (9).

1. Para a noradrenalina, iniciar com uma velocidade de dose de 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e titular para cima, como necessário. Velocidades de até 3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ são bem-sucedidas para elevar a pressão arterial (PA) na maioria dos pacientes com choque séptico (27). Se a PAM desejada não for atingida com uma velocidade de dose de 3-3,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, adicionar dopamina como segundo vasopressor.
2. Para a dopamina, iniciar com uma velocidade de dose de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e titular para cima como necessário. A vasoconstrição é o efeito predominante em velocidades de dose acima de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (27). Se a PAM desejada não for atingida com uma velocidade de dose de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, adicionar noradrenalina como segundo vasopressor.

A noradrenalina é preferida por muitos porque tem melhor efeito sobre a pressão do que a dopamina e tem menos propensão a promover arritmias (27).

Contudo, nenhum agente se mostrou superior ao outro para melhorar o desfecho no choque séptico (26). (A noradrenalina e a dopamina são descritas em mais detalhes no Capítulo 53.)

VASOPRESSINA: quando a hipotensão é refratária à noradrenalina e à dopamina, a vasopressina pode ser efetiva para elevar a PA. (A vasopressina é usada como um vasopressor adicional, em vez de uma substituição da noradrenalina ou da dopamina.) A faixa de dose para a vasopressina é de 0,01-0,04 unidades/min, mas a velocidade de dose popular no choque séptico é de 0,03 unidades/min (9). A vasopressina é um vasoconstritor puro que pode promover isquemia esplâncica e digital, especialmente em altas doses. Embora a vasopressina possa ajudar a elevar a PA, a experiência acumulada com a vasopressina não mostra influência nos desfechos no choque séptico (28).

Corticosteroides

Os corticosteroides têm duas ações que são potencialmente benéficas no choque séptico: eles têm atividade anti-inflamatória e ampliam a resposta vaso-

constritora às catecolaminas. Infelizmente, após mais de 50 anos de investigações, não há evidência convincente de que os esteroides forneçam qualquer benefício no tratamento do choque séptico (29, 30). Ainda assim, os esteroides continuam a ser populares no choque séptico. Os seguintes comentários refletem as recomendações atuais a respeito da terapia esteroide no choque séptico (9).

1. A terapia esteroide deve ser considerada nos casos de choque séptico no qual a PA é pouco responsiva aos líquidos intravenosos e à terapia vasopressora. Evidência de insuficiência suprarrenal (pelo teste rápido de estimulação do ACTH) não é necessária.
2. A hidrocortisona intravenosa é preferida à dexametasona (devido aos efeitos mineralocorticoides da hidrocortisona), e a dose não deve exceder 300 mg diariamente (para limitar o risco de infecção).
3. A terapia esteroide deve ser continuada enquanto a terapia vasopressora for necessária.

Apesar do uso persistente de esteroides no choque séptico, parece que, se um efeito do medicamento não é aparente após 50 anos de investigação (!), então, está na hora de concluir que o medicamento não produz o efeito.

Terapia antimicrobiana

Retardos no início da antibioticoterapia adequada estão associados com uma taxa de mortalidade aumentada na sepse grave e no choque séptico (31). Isso incentivou a recomendação de que a *antibioticoterapia deve ser iniciada dentro de uma hora do diagnóstico de sepse grave e no choque séptico* (9). Isso deixa pouco tempo para identificar patógenos potenciais, logo, os antibióticos iniciais devem ter um amplo espectro de atividade. Ver o Capítulo 43 para as recomendações a respeito da cobertura antibiótica empírica para pacientes com suspeita de sepse.

HEMOCULTURA: uma dose de antibiótico intravenoso pode esterilizar as hemoculturas dentro de algumas horas, então, as hemoculturas devem ser

Manifestações clínicas de anafilaxia

Manifestação	Frequência da ocorrência
Urticária	85-90%
Angioedema subcutâneo	85-90%
Angioedema das vias aéreas superiores	50-60%
Broncoespasmos e sibilos	45-50%
Hipotensão	30-35%
Dor abdominal, diarreia	25-30%
Dor torácica subesternal	4-6%
Prurido sem erupção	2-5%

Da Referência 35.

obtidas antes da administração de antibióticos. Pelo menos dois conjuntos de hemoculturas irão detectar cerca de 90% das infecções da corrente sanguínea, ao passo que três conjuntos de hemoculturas irão detectar aproximadamente 98% das infecções da corrente sanguínea (32). O produto das culturas é influenciado pelo volume de sangue cultivado, e um volume de pelo menos 20 mL é recomendado para cada conjunto de hemoculturas (33).

ANAFILAXIA

Anafilaxia é uma síndrome de disfunção multiorgânica aguda produzida pela liberação imunogênica de mediadores inflamatórios dos basófilos e mastócitos. A característica típica é uma resposta exagerada da imunoglobulina E (IgE) a um antígeno externo; isto é, uma *reação de hipersensibilidade*. As manifestações de anafilaxia envolvem a pele, os pulmões, o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema cardiovascular (35). Manifestações idênticas podem ocorrer sem o envolvimento da IgE; estas são chamadas reações *anafilactoides*, e não têm origem imunogênica (36). Os gatilhos comuns das reações anafiláticas incluem alimentos, agentes antimicrobianos e picadas de insetos, e os gatilhos comuns das reações anafilactoides incluem opiáceos e contrastes radioativos. Anafilaxia também pode aparecer sem um gatilho externo identificável.

Características clínicas

As reações anafiláticas têm, em geral, um início abrupto e surgem dentro de minutos da exposição ao agente lesivo. Algumas reações são tardias e podem aparecer em até 72 horas após a exposição (35). A característica típica das reações anafiláticas é o edema com inchaço no órgão envolvido, causado por aumento na permeabilidade vascular com extravasamento de líquidos. Até 35% do volume intravascular podem ser perdidos dentro de 10 minutos nas reações anafiláticas graves (35).

As manifestações clínicas da anafilaxia são apresentadas na Tabela 14.4 e são enumeradas por sua frequência de ocorrência. As manifestações mais comuns são urticária e angioedema subcutâneo (envolvendo a face), e as manifestações mais preocupantes são o angioedema das vias aéreas superiores (p. ex., edema de laringe), broncoespasmo e hipotensão. A manifestação mais temida da anafilaxia é a hipotensão profunda com evidência de hipoperfusão sistêmica, que representa *choque anafilático*.

Manejo

O manejo da anafilaxia inclui medicamentos que impedem o progresso das reações anafiláticas (isto é, adrenalina) e medicamentos que aliviam os sinais e sintomas (p. ex., broncodilatadores).

Adrenalina

A adrenalina é o medicamento mais eficaz disponível para tratar a anafilaxia, sendo capaz de bloquear a liberação de mediadores inflamatórios pelos

basófilos e mastócitos sensibilizados. A adrenalina está disponível em uma variedade (confusa) de soluções aquosas, e estas são apresentadas na Tabela 14.5. A dose usada para reações anafiláticas é de 0,3 a 0,5 mg de adrenalina (0,3 a 0,5 mL de uma solução de adrenalina 1:1.000) por injeção intramuscular (IM) profunda na coxa, e repetida a cada cinco minutos, se necessário (35). A absorção da medicação é mais lenta com a injeção subcutânea (36), e com a injeção no músculo deltoide, e não na coxa (35). A adrenalina também pode ser nebulizada para o edema de laringe usando-se o esquema de dose mostrado na Tabela 14.5; todavia, a eficácia da adrenalina nebulizada não está clara.

GLUCAGON: as ações da adrenalina para inibir a desgranulação dos mastócitos e basófilos é mediada por receptores β -adrenérgicos, e a terapia em curso com antagonistas dos receptores β pode atenuar ou eliminar a resposta à adrenalina. Quando as reações anafiláticas são refratárias à adrenalina em pacientes em uso de β -bloqueadores, o glucagon pode ser eficaz (pelos motivos descritos no Capítulo 54). A dose de glucagon é de 1 a 5 mg por injeção intravenosa lenta (em cinco minutos), seguida de uma infusão contínua com velocidade de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{min}$, titulada para a resposta desejada (35). O glucagon pode deflagrar vômitos, e os pacientes com depressão da consciência devem ser colocados em decúbito lateral para limitar o risco de aspição quando o glucagon é administrado.

Agentes de segunda linha

Os seguintes medicamentos podem ser utilizados após a administração da adrenalina, e nunca como sua substituição.

ANTI-HISTAMÍNICOS: os antagonistas dos receptores de histamina frequentemente são usados para as reações anafiláticas cutâneas e podem ajudar

Soluções aquosas de adrenalina e seus usos clínicos

Diluição aquosa	Condição	Esquema de dose
1:100 (10 mg/mL)	Edema de laringe	0,25 mL (2,5 mg) em 2 mL de solução salina, administrado por nebulizador.
1:1.000 (1 mg/mL)	Anafilaxia	0,3-0,5 mL (mg) por injeção IM profunda na coxa a cada 5 min, como necessário.
1:10.000 (0,1 mg/mL)	Assistolia ou AESP	10 mL (1 mg) IV a cada 3-5 min, como necessário.
1:100.000 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	Choque anafilático	Adicionar 1 mL de uma solução 1:1.000 a 100 mL de solução salina (1 mg/100 mL ou 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e infundir a 30-100 mL/h (5-15 $\mu\text{g}/\text{min}$).

AESP, atividade elétrica sem pulso. Da Referência 35.

a aliviar o prurido. O bloqueador histamínico H₁ difenidramina (25 a 50 mg VO, IM ou IV) e o bloqueador histamínico H₂ ranitidina (50 mg IV ou 150 mg VO) devem ser dados em conjunto, pois são mais efetivos em combinação.

BRONCODILATADORES: os agonistas dos β_2 -receptores inalatórios como o salbutamol são usados para aliviar o broncoespasmo e são administrados por nebulizador (2,5 mL ou uma solução a 0,5%) ou por inalador com dosímetro.

CORTICOSTEROIDES: independentemente da popularidade dos esteroides no tratamento das reações de hipersensibilidade, não há evidência de que os esteroides sejam efetivos para reverter, lentificar ou prevenir a recorrência de reações anafiláticas (35). Como resultado, as diretrizes práticas mais recentes sobre tratamento de anafilaxia não incluem uma recomendação para terapia com esteroides (35).

Choque anafilático

O choque anafilático é uma ameaça imediata à vida, com hipotensão profunda por vasodilatação sistêmica e perda intensa de líquidos por extravasamento nos capilares (35). As alterações hemodinâmicas no choque anafilático são similares às do choque séptico, mas frequentemente são mais acentuadas. Devido ao potencial de rápida deterioração, o choque anafilático requer manejo imediato e agressivo usando as medidas descritas a seguir.

Adrenalina

Não há um esquema de dose padronizado para a adrenalina no choque anafilático, mas o esquema de infusão da adrenalina da Tabela 14.5, que usa velocidade de dose de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{min}$, tem sido reconhecido por sua eficácia (35). Uma dose em bólus IV de adrenalina (5-10 μg) pode preceder a infusão contínua (37).

Ressuscitação volumétrica

A reposição agressiva de volume é essencial no choque anafilático porque pelo menos 35% do volume intravascular podem ser perdidos por vazamento capilar (35), o que é suficiente para produzir choque hipovolêmico (ver Capítulo 11). A reposição de volume pode começar pela infusão de um a dois litros de líquidos cristaloides (ou 20 mL/kg), ou 500 mL de líquidos coloides iso-oncóticos (p. ex., albumina a 5%), nos primeiros cinco minutos (35). Daí em diante, a velocidade de infusão de líquidos deve ser adequada às condições clínicas do paciente.

Hipotensão refratária

A hipotensão persistente a despeito da infusão de adrenalina e reposição de volume pode ser manejada pela adição de glucagon ou outro vasopressor como a noradrenalina ou a dopamina (os esquemas de dose desses medicamentos foram descritos).

PALAVRA FINAL

Outra visão da lesão inflamatória

A descoberta de que a inflamação é a fonte de FMOs e de desfechos fatais no choque séptico criou interesse em terapias dirigidas à inibição da resposta inflamatória no choque séptico. Até agora, essas terapias falharam em produzir os benefícios antecipados. Isso não é inesperado, porque o *problema com a lesão inflamatória não é a inflamação, mas a incapacidade do hospedeiro de se proteger da lesão inflamatória*. Como o dano infligido pela inflamação é causado amplamente pela oxidação (isto é, lesão celular oxidativa), a lesão inflamatória é uma manifestação do estresse oxidativo, no qual a produção de oxidantes (como os metabólitos reativos do oxigênio na Figura 14.1) supera as defesas antioxidantes endógenas do organismo. Portanto, *a lesão inflamatória pode ser o resultado de uma proteção antioxidante inadequada*.

Condições como a sepse grave e o choque séptico geram um ambiente rico em oxidação nos tecidos, que requer um sistema de defesa rico em antioxidantes. Todavia, o suporte antioxidante nunca é fornecido a pacientes críticos. Parece provável que a oxidação persistente irá, eventualmente, depletar os antioxidantes endógenos como o glutathione (o principal antioxidante intracelular) e a vitamina E (que protege as membranas celulares de lesão oxidativa), garantindo a marcha progressiva da lesão inflamatória e a falência multiorgânica. Há alguma evidência de que a administração diária de antioxidantes endógenos melhore o desfecho no choque séptico (38), e a promessa dessa abordagem merece muito mais atenção.

REFERÊNCIAS

1. Moore W. *The Knife Man: Blood, Body Snatching, and the Birth of Modern Surgery*. New York: Broadway Books, 2005.

Lesão inflamatória

1. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense mechanisms. *Crit Care Clin* 1989; 5:199–220.
2. Pinsky MR, Vincent J-L, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock: Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103:565–575.
3. Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med* 1995; 21:277–285.
4. Babior BM. The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest* 1984; 73:599–601.
5. Bernovsky C. Nucleotide chloramines and neutrophil-mediated cytotoxicity. *FASEB Journal* 1991; 5:295–300.
6. Halliwell B, Gutteridge JMC. The chemistry of free radicals and related 'reactive species'. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2007:30–79.
7. Niki E, Yamamoto Y, Komura E, Sato K. Membrane damage due to lipid oxidation. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:201S–205S.
8. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644–1655.

9. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34:17–60.
10. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21:302–309.
11. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. Natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273:117–123.
12. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310.
13. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793–1800.

Sepse grave e choque séptico

14. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886–1895.
15. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:2409–2416.
16. Snell RJ, Parillo JE. Cardiovascular dysfunction in septic shock. *Chest* 1991; 99:1000–1009.
17. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001; 17:219–237.
18. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deutschman CS. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin* 2010; 26:567–575.
19. Muravchick S, Levy RJ. Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology* 2006; 105:819–837.
20. Sair M, Etherington PJ, Winlove CP, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:1343–1349.
21. Vlessis AA, Goldman RK, Trunkey DD. New concepts in the pathophysiology of oxygen metabolism during sepsis. *Br J Surg* 1995; 82:870–876.
22. Thomas GW, Mains CW, Slone DS, et al. Potential dysregulation of the pyruvate dehydrogenase complex by bacterial toxins and insulin. *J Trauma* 2009; 67:628–633.
23. Loiacono LA, Shapiro DS. Detection of hypoxia at the cellular level. *Crit Care Clin* 2010; 26:409–421.
24. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678.
25. The Surviving Sepsis Campaign website (www.survivingsepsis.org); accessed Sept 15, 2012.
26. Boyd JH, Forbes J, Nakada T-a, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:259–265.
27. Hollenberg SM. Inotropes and vasopressor therapy of septic shock. *Crit Care Clin* 2009; 25:781–802.
28. Polito A, Parisini E, Ricci Z, et al. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38:9–19.
29. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124.
30. Sherwin RL, Garcia AJ, Bilkovski R. Do low-dose corticosteroids improve mortality or shock reversal in patients with septic shock? *J Emerg Med* 2012; 43:7–12.
31. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38:1045–1053.

32. Lee A, Mirrett S, Reller B, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45:3546–3548.
33. Cockerill FR III, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1724–1730.
34. Marik PE, Preiser J-C. Toward understanding tight glycemic control in the ICU. *Chest* 2010; 137:544–551.

Anafilaxia

35. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:480.e1–480.e42.
36. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5):871–873.
37. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006; 47:373–380.

Palavra final

38. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T, et al. Selenium in intensive care (SIC): results of a prospective randomized placebo-controlled study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:118–126.

EMERGÊNCIAS CARDÍACAS

Nada é tão firmemente acreditado quanto aquilo que é menos conhecido.

Francis Jeffrey
(1773-1850)

TAQUIARRITMIAS

Uma frequência cardíaca (FC) rápida ou taquicardia em repouso geralmente é evidência de um problema, mas a taquicardia pode não ser um problema. Este capítulo descreve taquicardias que são um problema (isto é, as *taquiarritmias*) e requerem imediata avaliação e tratamento. A maioria das recomendações neste capítulo é retirada das diretrizes de prática clínica listadas ao final do capítulo (1-4).

RECONHECIMENTO

A avaliação das taquicardias (FC acima de 100 bpm) baseia-se em três achados do ECG: a duração do completo QRS, a uniformidade dos intervalos R-R e as características da atividade atrial. Os resultados dessa avaliação são demonstrados na Figura 15.1. A duração do complexo QRS é usada para distinguir *taquicardias com complexo QRS estreito* (duração do QRS $\leq 0,12$ segundos) de *taquicardias com complexo QRS alargado* (duração do QRS $> 0,12$ segundos). Isso ajuda a identificar o ponto de origem da taquicardia, como descrito a seguir.

Taquicardias com complexo QRS estreito

As taquicardias com um complexo QRS estreito (QRS $\leq 0,12$ segundo) se originam de um local acima do sistema de condução atrioventriculares (AV). Essas *taquicardias supraventriculares* (TSV) incluem taquicardia sinusal, taquicardia atrial, taquicardia nodal AV reentrante (também chamada de taquicardia supraventricular paroxística [TSVP]), *flutter* atrial e fibrilação atrial (FA). A arritmia específica pode ser identificada usando a uniformidade do intervalo R-R (isto é, a regularidade do ritmo) e as características da atividade atrial, como descrito a seguir.

Ritmo regular

Se os intervalos R-R forem uniformes em comprimento (indicando um ritmo regular), as arritmias possíveis incluem a taquicardia sinusal, a taquicardia nodal AV reentrante ou o *flutter* atrial com um bloqueio fixo (2:1, 3:1). A atividade atrial pode identificar cada um desses ritmos usando os seguintes critérios:

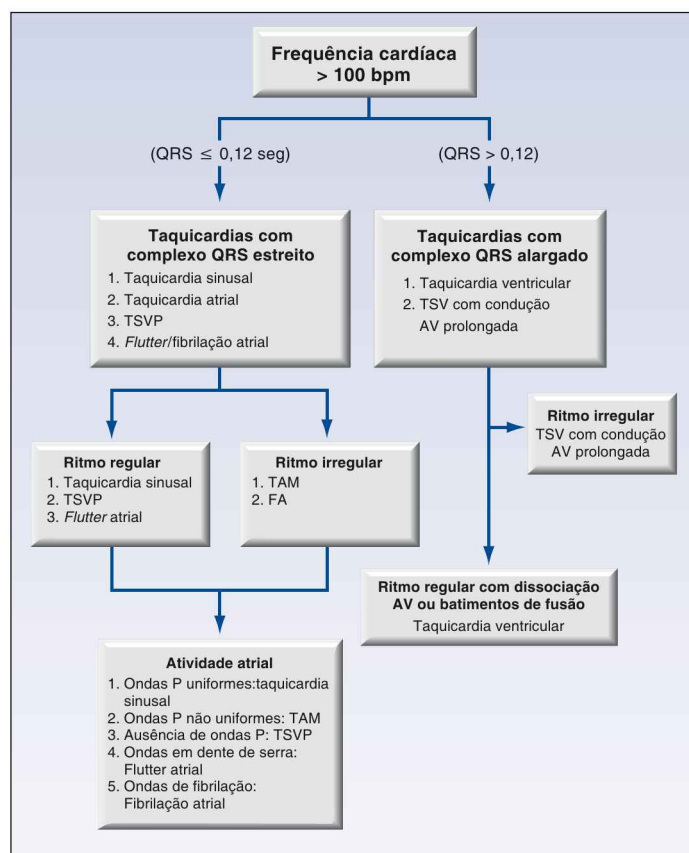


FIGURA 15.1 Diagrama de fluxo para a avaliação das taquicardias. TSVP, taquicardia supraventricular paroxística; TAM, taquicardia atrial multifocal; FA, fibrilação atrial.

1. A presença de ondas P e um intervalo P-R uniformes indicam taquicardia sinusal.
2. A ausência de ondas P sugere taquicardia nodal AV reentrante (ver Figura 15.2).
3. Ondas em “dente de serra” são evidência de *flutter* atrial.

Ritmo irregular

Se os intervalos R-R não forem uniformes em comprimento (indicando um ritmo irregular), as arritmias mais prováveis são a taquicardia atrial multifocal e a FA. Mais uma vez, a atividade atrial no ECG ajuda a identificar cada um desses ritmos; ou seja:

1. Múltiplas morfologias de onda P com intervalos PR variáveis são evidência de taquicardia atrial multifocal (Painel A, Figura 15.3).
2. A ausência de onda P com atividade atrial altamente desorganizada (ondas de fibrilação) é evidência de FA (Painel B, Figura 15.3).

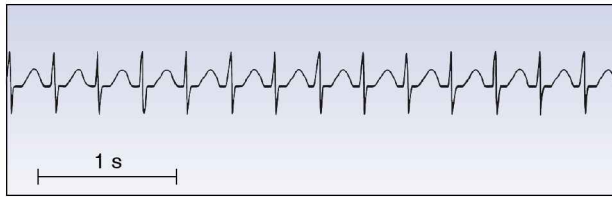


FIGURA 15.2 Taquicardia com complexo QRS estreito e ritmo regular. Observa-se a ausência de ondas P, que estão escondidas nos complexos QRS. Isso é uma taquicardia nodal AV reentrante.

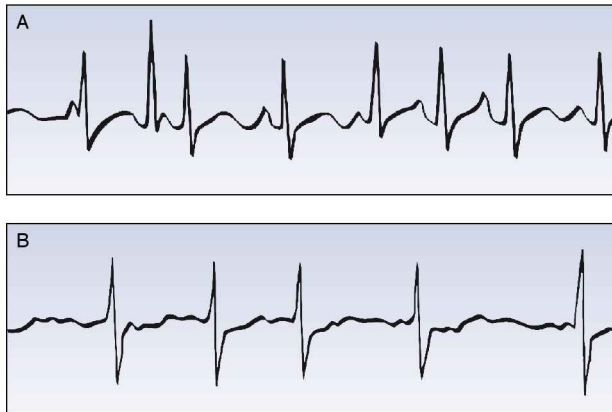


FIGURA 15.3 Taquicardias com complexo QRS estreito com ritmo irregular. O Pannel A mostra uma taquicardia atrial multifocal (TAM), identificada por múltiplas morfologias da onda P e intervalos PR variáveis. O Pannel B é uma fibrilação atrial, identificada pela ausência de ondas P e uma atividade atrial altamente desorganizada (ondas de fibrilação).

Taquicardia com complexo QRS alargado

Uma taquicardia com um QRS alargado ($> 0,12$ segundos) pode se originar de um local abaixo do sistema de condução AV (ou seja, taquicardia ventricular) ou pode representar uma TSV com condução AV prolongada (p. ex., por bloqueio de ramo). Essas duas arritmias podem ser muito difíceis de distinguir. Um ritmo irregular é evidência de uma TSV com condução AV aberrante, ao passo que certas anormalidades do ECG (p. ex., dissociação AV) fornecem evidência de taquicardia ventricular (TV). A distinção entre TV e TSV com condução aberrante será descrita com mais detalhes mais adiante neste capítulo.

FIBRILAÇÃO ATRIAL

A FA é a arritmia cardíaca mais comum na prática clínica e pode ser paroxística (resolver-se espontaneamente), recorrente (dois ou mais episódios), persistente (presente por pelo menos sete dias), ou permanente (presente por

pelo menos um ano) (1, 2). A maioria dos pacientes com FA é de idosos (idade média de 75 anos) e tem doença cardíaca subjacente. Cerca de 25% dos pacientes têm menos de 60 anos de e não têm doença subjacente (1): essa condição é conhecida como *FA isolada*.

Fibrilação atrial pós-operatória

A FA pós-operatória é relatada em até 45% dos pacientes submetidos a cirurgias cardíacas, até 30% dos pacientes submetidos à cirurgia torácica não cardíaca e até 8% de outras cirurgias de grande porte (5). Ela geralmente aparece nos primeiros cinco dias de pós-operatório (6) e está associada com maior permanência hospitalar e aumento da mortalidade (5, 6). Vários fatores predisponentes têm sido implicados, inclusive aumento da atividade adrenérgica, depleção de magnésio e estresse oxidativo. A profilaxia com β -bloqueadores e magnésio é popular atualmente (5, 7), e há evidência de que o antioxidante N-acetilcisteína (um substituto do glutathione) fornece profilaxia efetiva após cirurgia cardíaca (7). A maioria dos casos de FA se resolve dentro de alguns meses.

Consequências adversas

As consequências adversas da FA incluem o comprometimento do desempenho cardíaco e a tromboembolia.

Desempenho cardíaco

A contração dos átrios é responsável por 25% do volume diastólico final ventricular (pré-carga) no coração normal (8). A perda da contribuição atrial ao enchimento ventricular na FA tem pouca consequência perceptível quando a função cardíaca é normal, mas o débito cardíaco (DC) pode ser bastante comprometido em pacientes com disfunção diastólica em virtude de estenose mitral ou de complacência ventricular reduzida (1). Esse efeito é pronunciado nas FCs elevadas (devido ao tempo reduzido de enchimento ventricular).

Tromboembolia

A FA predispõe à formação de trombos no átrio esquerdo, que podem se deslocar e embolizar para a circulação cerebral e produzir um *acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi)*. A incidência média anual de AVEi é três a cinco vezes mais alta em pacientes com FA, mas apenas quando a FA é acompanhada de certos fatores de risco (p. ex., insuficiência cardíaca, estenose mitral, idade avançada) (1, 2). As recomendações para terapia antitrombótica são apresentadas mais adiante.

Estratégias de manejo

O manejo agudo da FA pode ser dividido em três componentes: controle da frequência cardíaca, cardioversão (elétrica e farmacológica) e tromboprofilaxia.

Controle da frequência cardíaca

A estratégia típica para a FA não complicada é a redução da frequência ventricular com medicamentos que prolongam a condução AV. Inúmeros medicamentos estão disponíveis para esse propósito, e os mais populares estão incluídos na Tabela 15.1. A seguir, uma breve descrição deles.

DILTIAZEM: o diltiazem é bloqueador dos canais de cálcio que atinge uma *redução satisfatória da frequência em 90% dos pacientes com FA não complicada* (9). A resposta aguda ao diltiazem é mostrada na Figura 15.4: observar a superioridade do diltiazem em relação à amiodarona e digoxina na primeira hora de terapia. Os efeitos adversos do diltiazem incluem hipotensão e depressão cardíaca. Embora o diltiazem tenha efeitos inotrópicos negativos, ele tem sido usado com segurança em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (10).

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES β : os β -bloqueadores têm *uma taxa de sucesso no controle da FC em 70% dos casos de FA aguda* (11) e são os agentes preferidos para controle da frequência quando a FA está associada a estados hiperadrenérgicos (como infarto agudo do miocárdio [IAM] agudo e pós-operatório de cirurgia cardíaca) (1, 5). Dois β -bloqueadores com eficá-

Tabela 15.1	Esquema de medicamentos para controle agudo da frequência da fibrilação atrial
Medicamento	Esquema de dose e comentários
Diltiazem	Dose: 0,25 mg/kg, IV, em dois minutos, depois 5-15 mg/h. Se a FC > 90 bpm após 15 minutos, administrar um segundo bôlus de 0,35 mg/kg. Comentário: tem ações inotrópicas negativas, mas tem sido usado com segurança em pacientes com insuficiência cardíaca.
Amiodarona	Dose: 150 mg, IV, em 10 minutos, e repetir se necessário. Depois infundir a uma velocidade de 1 mg/min por 6 h, seguido por 0,5 mg/min por 18 h. A dose total não deve exceder 2,2 g em 24 h. Comentário: pode converter a FA em ritmo sinusal, que pode ser arriscado sem trombopprofilaxia adequada. Preferido para FA com insuficiência cardíaca.
Metoprolol	Dose: 2,5-5 mg, IV, em dois minutos e repetir a cada 10 a 15 minutos se necessário até um total de três doses. Comentário: efetivo na FA associada com estado hiperadrenérgico. A dose em bôlus não é a ideal para um controle exato da frequência.
Esmolol	Dose: 500 μ g/kg, IV em bôlus, depois infundir a uma velocidade de 50 μ g/kg/min. Aumentar a taxa de infusão em 25 μ g/kg/min a cada cinco minutos se necessário, até um máximo de 200 μ g/kg/min. Comentário: um β -bloqueador de ação ultracurta que permite a rápida titulação da dose. Efetivo na FA associada com estados hiperadrenérgicos.
Digoxina	Dose: 0,25 mg IV a cada duas horas até uma dose total de 1,5 mg, depois 0,125 a 0,375 mg IV diariamente. Comentário: medicamento de ação lenta que não deve ser usado isoladamente para controle agudo da frequência. Preferido para FA com insuficiência cardíaca.

FA, fibrilação atrial; FC, frequência cardíaca. Baseada nas diretrizes de prática clínica nas Referências 1 e 4.

cia comprovada na FA são o *esmolol* e o *metoprolol*. Ambos são agentes cardioseletivos que bloqueiam preferencialmente os receptores β -1 cardíacos. O esmolol é mais atraente do que o metoprolol devido à sua ação ultracurta (meia-vida sérica de nove minutos), que permite a rápida titulação de dose até o efeito desejado (12).

AMIODARONA: a amiodarona prolonga a condução no nó AV, mas é menos eficaz para o controle da frequência ventricular do que o diltiazem, como mostrado na Figura 15.4. Contudo, a amiodarona produz menos depressão cardíaca do que o diltiazem (13) e é o fármaco preferido por alguns para a FA com insuficiência cardíaca (1). A amiodarona também é um agente antiarrítmico (Classe III) e é capaz de converter a FA em ritmo sinusal. A taxa de sucesso de conversão da FA de início recente é de 55 a 95% quando são usadas uma dose de ataque e uma infusão contínua, e a dose diária excede 1.500 mg (1, 14). Todavia, a cardioversão não antecipada com amiodarona pode ser um problema quando os pacientes não são anticoagulados adequadamente (ver adiante).

Os efeitos adversos da amiodarona intravenosa em curto prazo incluem hipotensão (15%), flebite de infusão (15%), bradicardia (5%) e elevação das enzimas hepáticas (3%) (15, 16). A hipotensão é o efeito colateral mais comum e está relacionada às ações vasodilatadoras da amiodarona e ao solvente (polissorbato 80 surfactante) usado para aumentar a solubilidade em água da medicação injetável (17). A amiodarona também tem várias interações medicamentosas que são o resultado do seu metabolismo pelo sistema enzimático do citocromo P450 hepático (16). As interações mais relevan-

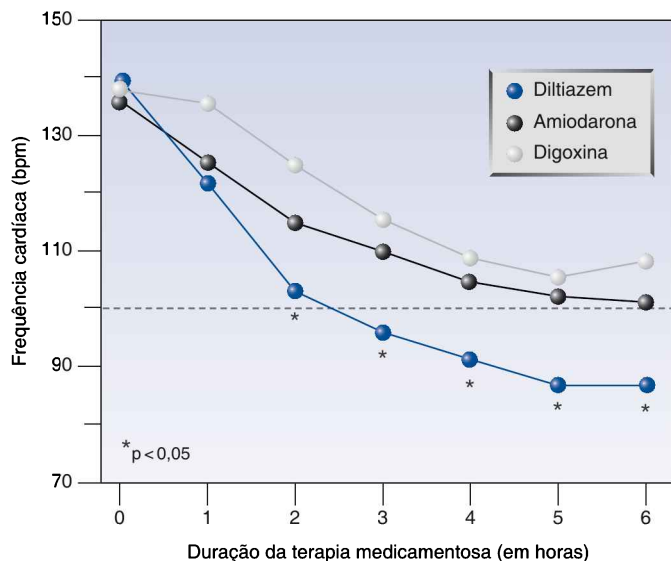


FIGURA 15.4 Comparação do controle agudo da frequência cardíaca com diltiazem, amiodarona e digoxina IV em pacientes com fibrilação atrial não complicada. Os dados marcados com uma estrela indicam uma diferença significativa com o diltiazem comparado com os outros dois medicamentos. Dados da Referência 10.

tes na UTI são a inibição do metabolismo da digoxina e da varfarina, que requerem atenção se a amiodarona for continuada oralmente para manejo em longo prazo.

DIGOXINA: a digoxina prolonga a condução no nó AV e é um agente popular para controle em longo prazo da frequência na FA. Contudo, a resposta à digoxina IV tem início lento; isto é, geralmente não é aparente por, pelo menos, uma hora, e a resposta máxima pode demorar até seis horas (1). Em comparação, a resposta a uma dose intravenosa de diltiazem é aparente em três a cinco minutos, e a resposta máxima ocorre em cinco a sete minutos (17). A superioridade do diltiazem em relação à digoxina para controle agudo da FC é demonstrada na Figura 15.4. Observe que a FC permanece acima de 100 bpm (o limiar da taquicardia) seis horas após o início da terapia com digoxina. A digoxina pode ter um papel no tratamento da FA associada com insuficiência cardíaca, mas não deve ser usada isoladamente para controle agudo da frequência na FA (1, 4).

Cardioversão elétrica

Mais de 50% dos episódios de FA de início recente irão reverter espontaneamente ao ritmo sinusal nas primeiras 72 horas (18). Nos casos restantes de FA que são complicados por hipotensão, edema pulmonar ou isquemia miocárdica, a cardioversão usando choque elétrico de corrente contínua é a intervenção apropriada. Choques bifásicos substituíram os choques monofásicos como o modo-padrão de cardioversão porque requerem menos energia para um resultado satisfatório. Uma energia de 100 J geralmente é suficiente para uma cardioversão bem-sucedida usando choques bifásicos, mas uma energia de 200 J é recomendada para a tentativa inicial de cardioversão na maioria das diretrizes recentes sobre FA (1). Se forem necessários choques adicionais, aumentar o nível de energia de cada choque sucessivo em 100 J até uma força máxima de 400 J. O sucesso pode ser fugaz nos casos de FA com mais de um ano de duração (1).

Cardioversão farmacológica

A cardioversão farmacológica é usada nos casos de FA não complicada que são refratárias ao controle de frequência, para os primeiros episódios de FA não complicada que têm menos de 48 horas de duração, para eliminar a necessidade de anticoagulação (ver adiante). Vários agentes antiarrítmicos podem ser eficazes para a cessação da FA, incluindo *ibutilida* e *amiodarona*. O índice de sucesso da amiodarona na FA de início recente foi citado. A *ibutilida* (em uma dose de 1 mg IV em 10 minutos, repetida uma vez se necessário) tem uma taxa de sucesso de cerca de 50% na FA de início recente (15). A *ibutilida* prolonga o intervalo QT e é um dos medicamentos de alto risco para taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) (15) como mostrado mais adiante na Tabela 15.4.

Trombopprofilaxia

As recomendações para terapia antitrombótica na FA são apresentadas na Tabela 15.2. Em resumo, a anticoagulação é recomendada para qualquer pa-

Terapia antitrombótica na fibrilação atrial

Condições	Recomendações
†CHADS ₂ escore = 0	Sem anticoagulação.
†CHADS ₂ escore ≥ 1	Dabigatrana em longo prazo, 150 mg 2 x/dia ^a .
Estenose mitral Doença coronária estável	Varfarina em longo prazo para um INR de 2-3.
Cardioversão eletiva: FA > 48 h ou desconhecida	Anticoagulação terapêutica iniciada três semanas antes e até quatro semanas após o procedimento.
Cardioversão urgente	Anticoagulação terapêutica durante o procedimento e continuada por quatro semanas após.

† CHADS₂: Insuficiência cardíaca congestiva (1 ponto), história de hipertensão (1 ponto), idade ≥ 75 anos (1 ponto), diabetes melito (1 ponto), AVE ou AIT prévio (2 pontos). ^a Reduzir a dose para 75 mg duas vezes ao dia para *clearance* de creatinina de 15-30 mL/min, ou NÃO usar se *clearance* de creatinina < 15 mL/min. Recomendações das diretrizes da ACCP na Referência 2.

ciente com FA e um ou mais dos fatores de risco seguintes: estenose mitral, doença das artérias coronárias (DAC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hipertensão, idade avançada (> 75 anos de idade), diabetes melito e AVE ou ataque isquêmico transitório (AIT) prévio (1, 2). Isso, obviamente, exclui pacientes que tenham uma contraindicação à anticoagulação.

DABIGATRANA: as diretrizes da ACCP (2) recomendam o uso de dabigatrana (150 mg duas vezes ao dia), um inibidor direto da trombina, para pacientes com FA e um ou mais fatores de risco no escore CHADS₂. Isso se baseia em um estudo mostrando que a dabigatrana em uma dose de 150 mg, duas vezes ao dia (mas não menos), foi associado com menos AVEs do que a varfarina (19). Esse estudo excluiu pacientes com insuficiência renal porque a dabigatrana é eliminada pelos rins. De fato, é importante observar que *uma redução de dose de 50% (para 75 mg duas vezes ao dia) é necessária para pacientes com comprometimento renal* (isto é, com *clearance* de creatinina < 15 mL/min) (2).

Como o grau de anticoagulação não é monitorado de rotina quando se usa inibidores da trombina e não há antídoto para reverter a dabigatrana nos casos de hemorragia associada ao medicamento, provavelmente é prudente evitar esse medicamento em pacientes com qualquer grau de comprometimento renal.

CARDIOVERSÃO: eventos tromboembólicos após cardioversão têm sido relatados em 1 a 7% dos pacientes que não foram anticoagulados antes do procedimento (1, 2). Essa é a base da recomendação para iniciar a anticoagulação três semanas antes de uma cardioversão eletiva, e a continuação da anticoagulação por quatro semanas após o procedimento (2). Para a cardioversão de emergência, a anticoagulação com heparina deve ser iniciada logo que possível antes do procedimento, seguida de quatro semanas de anticoagulação após o procedimento. Quando a FA tem menos de 48 horas de duração, a cardioversão tem um baixo risco de tromboembolia (< 1%) e a anticoagulação periprocedural não é necessária (1).

Síndrome de Wolf-Parkinson-White

A síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (intervalo P-R curto e ondas δ [delta] antes do QRS) é caracterizada por taquicardias supraventriculares recorrentes que se originam de uma via acessória no nó AV. (O mecanismo dessas taquicardias é descrito na seção sobre taquicardias reentrantes.) Quando ocorre FA em um paciente com uma via acessória, os agentes que bloqueiam a condução no nó AV (p. ex., os bloqueadores dos canais de cálcio, os β -bloqueadores e a digoxina) são improváveis de lentificar a FC porque a via acessória não está bloqueada (1, 4). Além do mais, o bloqueio seletivo do nó AV pode precipitar uma fibrilação ventricular (4). Portanto, *medicamentos que bloqueiam o nó AV* (p. ex., bloqueadores dos canais de cálcio, os β -bloqueadores e a digoxina) *NÃO devem ser usados quando a FA estiver associada com a síndrome de WPW* (1, 4). O tratamento de escolha é a cardioversão elétrica ou a cardioversão farmacológica com amiodarona ou procainamida.

TAQUICARDIA ATRIAL MULTIFOCAL

A TAM (ver Painel A na Figura 15.3) é um distúrbio dos idosos (idade média de 70 anos), e mais da metade dos casos ocorre em pacientes com doença pulmonar crônica (20). Outras condições associadas incluem a depleção de magnésio e potássio e DACs (21).

Manejo agudo

As medidas seguintes são recomendadas para o manejo agudo da TAM, mas essa é uma arritmia de difícil manejo, que frequentemente é refratária ao tratamento clínico.

1. Identificar e corrigir hipomagnesemia e hipocaliemia se necessário. Se ambos os distúrbios coexistirem, a deficiência de magnésio deve ser corrigida antes da reposição do déficit de potássio. Isso é explicado no Capítulo 37.
2. Como os níveis de magnésio sérico podem ser normais quando o magnésio corporal total está depletado (também explicado no Capítulo 37), o magnésio intravenoso pode ser administrado como uma medida empírica quando os níveis de magnésio sérico forem normais. O esquema seguinte pode ser usado:

Iniciar com 2 g de $MgSO_4$ (em 50 mL de solução salina) durante 15 minutos, depois 6 g de $MgSO_4$ (em 500 mL de salina) durante seis horas.

Em um estudo, essa medida foi eficaz em converter a TAM em ritmo sinusal em 88% dos casos, e o efeito foi independente dos níveis séricos de magnésio (21). Esse sucesso pode ser explicado pelo efeito estabilizador da membrana do magnésio (22), e pelas ações do magnésio como um "bloqueador natural dos canais de cálcio" (ver Capítulo 37). Não há risco de sobrecarga de magnésio com esse esquema empírico.

3. Se as medidas anteriores forem ineficazes, e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não for a causa da TAM, o *metoprolol* nas doses apresentadas na Tabela 15.1 tem uma taxa de sucesso de 80% na conversão da TAM em ritmo sinusal (20). Se o *metoprolol* for uma preocupação em pacientes com DPOC, o bloqueador dos canais de cálcio *verapamil* pode ser eficaz. O *verapamil* converte a TAM em ritmo sinusal em menos de 50% dos casos, mas pode reduzir a frequência ventricular. A dose é de 0,25 a 5 mg IV em dois minutos, que pode ser repetida a cada 15 a 30 minutos, se necessário, até um total de 20 mg (4). O *verapamil* é um potente agente inotrópico negativo, e hipotensão é um efeito colateral comum. O medicamento não é recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca (4).

TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXÍSTICA

As TSVPs são taquicardias com complexo QRS estreito que têm a segunda maior prevalência entre os distúrbios de ritmo na população em geral, perdendo apenas para a FA.

Mecanismo

Essas arritmias ocorrem quando a transmissão do impulso em uma via do sistema de condução AV é lentificada. Isso cria uma diferença nos períodos refratários para a transmissão do impulso nas vias anormais e normais, permitindo que o impulso se desloque para baixo em uma via e volte pela outra. A transmissão retrógrada é chamada *reentrada*, e isso resulta em um padrão circular de transmissão do impulso que é autossustentável; isto é, uma *taquicardia reentrante*. A reentrada é deflagrada por um impulso atrial ectópico que segue por uma das duas vias, resultando no início abrupto que é característica das taquicardias reentrantes.

Há cinco tipos diferentes de TSVP, com base na localização da via de reentrada. A TSVP mais comum é a *taquicardia nodal AV reentrante*, na qual a via acessória está localizada no nó AV.

Taquicardia nodal atrioventricular reentrante

A taquicardia nodal AV reentrante (TNAVR) responde por 50 a 60% dos casos de TSVP (23). Ela ocorre mais frequentemente em indivíduos que não têm evidência de doença cardíaca estrutural e é mais comum em mulheres. O início é abrupto, e as queixas predominantes são palpitações e tontura. Não há evidência de insuficiência cardíaca ou isquemia miocárdica, e comprometimento hemodinâmico significativo é incomum. O ECG mostra uma taquicardia com complexos QRS estreitos, com um ritmo regular e uma frequência entre 140 e 250 bpm (23). Frequentemente não há onda "P" visível no ECG, como mostrado na Figura 15.2.

A TNAVR frequentemente é confundida com taquicardia sinusal, mas o início é diferente (início abrupto vs. início gradual para taquicardia sinusal), e a FC habitualmente é diferente (em geral, maior do que 140 bpm/min na TNAVR e raramente maior do que 150 bpm/min na taquicardia sinusal),

e o aspecto do ECG é diferente (não há onda P visível na TNAVR; há ondas P antes de cada complexo QRS na taquicardia sinusal).

Manobras vagais

As manobras que aumentam o tônus vagal são recomendadas como uma tentativa inicial de terminar a TNAVR. Inúmeras manobras foram identificadas, incluindo a manobra de Valsalva (expiração forçada contra uma glote fechada) e a massagem do seio carotídeo. O sucesso dessas manobras não foi estudado adequadamente. Um estudo com 148 pacientes com TSV paroxística mostrou um índice de sucesso de 18% com a manobra de Valsalva e 12% com a massagem do seio carotídeo (24).

Adenosina

Quando as manobras vagais são ineficazes, a adenosina é a medicação de escolha para terminar as taquicardias reentrantes envolvendo o nó AV (25, 26). A adenosina é um nucleotídeo endógeno (a estrutura da molécula de adenosina trifosfato [ATP]) que relaxa o músculo liso vascular e reduz a velocidade de condução no nó AV. Quando administrada rapidamente por via IV, a adenosina tem um início de ação rápido (< 30 seg) e produz um bloqueio AV transitório que pode terminar a taquicardia nodal AV reentrante. A adenosina é eliminada rapidamente da corrente sanguínea (por receptores nos glóbulos vermelhos e nas células endoteliais) e o efeito se dissipa em um a dois minutos.

Considerações sobre dose

O esquema de dose para a adenosina é mostrado na Tabela 15.3. A dose inicial é de 6 mg, que é injetada rapidamente em uma veia periférica e seguida por uma injeção da salina. Os resultados ideais são obtidos se o medicamento for injetado na conexão do cateter. Se a conversão para ritmo sinusal não ocorrer após dois minutos, uma segunda dose de 12 mg é administrada, e isso pode ser repetido uma vez se necessário. Esse esquema termina as taquicardias reentrantes em mais de 90% dos casos (24-26). A dose eficaz da adenosina foi determinada usando a injeção da medicação em veias periféricas, e assistolia ventricular foi relatada quando a dose-padrão de adenosina foi injetada por meio de CVC (27). Como resultado, uma redução de dose de 50% foi recomendada por alguns (incluindo o fabricante) quando a adenosina for injetada em um CVC (27).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da adenosina são de curta duração devido à ação ultracurta do medicamento. O efeito adverso mais comum é a bradicardia pós-conversão, incluindo vários graus de bloqueio AV. O bloqueio AV é refratário à atropina, mas resolve espontaneamente dentro de 60 segundo (26). O dipiridamol aumenta o bloqueio AV produzido pela adenosina (26). A adenosina é contraindicada em pacientes com asma devido a relatos de broncoespasmo produzido pela adenosina (28), mas estudos mais recentes indicam que a adenosina produz uma sensação de dispneia, mas não broncoespasmo, em indivíduos asmáticos (29).

Adenosina IV para taquicardia supraventricular paroxística

Aspecto	Característica do medicamento
Esquema de dose	<ol style="list-style-type: none"> 1. Administrar por veia periférica. 2. Dar 6 mg IV rapidamente e lavar o cateter com salina. 3. Se a resposta for inadequada após dois minutos, administrar 12 mg por injeção IV rápida e lavar o cateter com salina. 4. Se a resposta ainda for inadequada após dois minutos, outra injeção de 12 mg pode ser dada IV rápida.
Ajuste de dose	Diminuir a dose em 50% para: <ul style="list-style-type: none"> • Injeção da medicação na VCS. • Pacientes em uso de antagonistas de cálcio, β-bloqueador ou dipiridamol.
Interações medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"> • Dipiridamol (bloqueia a captação da adenosina). • Teofilina (bloqueia o receptor da adenosina).
Contraindicações	<ul style="list-style-type: none"> • Asma. • Bloqueio AV de 2° ou 3° graus. • Síndrome do nó sinusal.
Efeitos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia, bloqueio AV (50%). • Rubor facial (20%). • Dispneia (12%). • Dor torácica (7%).

VCS, veia cava superior; AV, atrioventricular. Das Referências 4, 25, 26.

Taquicardias refratárias

As metilxantinas como a teofilina bloqueiam os receptores da adenosina e reduzem a efetividade da adenosina em terminar as taquicardias reentrantes (26). Essa interação tem sido minimizada pelo menor uso da teofilina como broncodilatador. *Quando a TSVP não responde à adenosina, os bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem ou verapamil podem ser eficazes.* (A dosagem do diltiazem é mostrada na Tabela 15.1, e a do verapamil foi mostrada na seção sobre TSVP.)

TAQUICARDIA VENTRICULAR

A TV é uma taquicardia com complexo QRS alargado, que tem um início abrupto, um ritmo regular e uma frequência acima de 100 bpm (geralmente 140-220 bpm). O aspecto pode ser *monomórfico* (os complexos QRS são uniformes) ou *polimórfico* (múltiplas morfologias do QRS). A TV raramente ocorre na ausência de doença cardíaca estrutural (30), e, quando é sustentada (isto é, dura mais de 30 segundos), pode ser uma ameaça imediata à vida.

Taquicardia ventricular *versus* taquicardia supraventricular

A TV monomórfica pode ser difícil de distinguir de uma TSV com condução AV prolongada. Isso é demonstrado na Figura 15.5. O traçado no painel superior mostra uma taquicardia com complexos QRS alargados que se parece muito com uma TV monomórfica. O traçado no painel inferior mostra con-

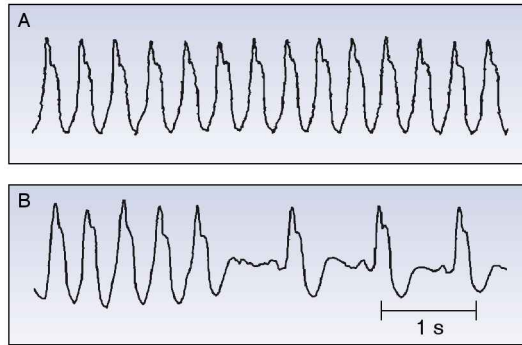


FIGURA 15.5 O painel superior mostra uma taquicardia com complexo QRS amplo que parece uma TV monomórfica. Contudo, o painel inferior mostra a conversão espontânea em ritmo sinusal, que revela um bloqueio de ramo subjacente, indicando que o ritmo no painel superior é uma TSV com um bloqueio de ramo preexistente. (Os traçados são cortesia do Dr. Richard M. Greenberg, M.D.)

versão espontânea para ritmo sinusal. Observa-se que o complexo QRS permanece inalterado após o término da arritmia, revelando um bloqueio de ramo subjacente. Assim, a TV aparente no painel superior é uma TSVV sobreposta a um bloqueio de ramo preexistente.

Indícios

Há duas características distintas no ECG que podem identificar uma TV como causa da taquicardia com complexo QRS alargado.

1. Os átrios e os ventrículos batem independentemente na TV e isso resulta em *dissociação AV* no ECG, na qual não há uma relação fixa entre as ondas P e os complexos QRS. Isso pode não ser evidente em um traçado de ECG de derivação única e é mais provável de ser descoberto em um ECG de 12 derivações. (As ondas P são mais visíveis nas derivações inferiores e precordiais anteriores.)
2. A presença de batimentos de fusão como a da Figura 15.6 é evidência indireta de TV. Um batimento de fusão é produzido pela transmissão retrógrada de um impulso ectópico ventricular que colide com um impulso

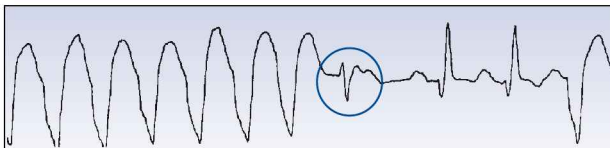


FIGURA 15.6 Um exemplo de um batimento de fusão (destacado no círculo), que é um complexo QRS híbrido produzido pela colisão de um impulso ectópico ventricular e um impulso supraventricular (p. ex., do nó sinusal). A presença de batimentos de fusão é evidência de atividade ectópica ventricular.

so supraventricular (p. ex., do nó sinusal). O resultado é um complexo QRS híbrido que é uma mistura do complexo QRS e um impulso ventricular ectópico. A presença de um batimento de fusão (que deve ser evidente em um traçado de ECG de derivação única) é evidência indireta de atividade ectópica ventricular.

Se não houver evidência definitiva de TV no ECG, a presença ou ausência de doença cardíaca pode ser útil; isto é, a TV é a causa de 95% das taquicardias de complexos alargados em pacientes com doença cardíaca subjacente (31). Portanto, uma taquicardia com complexos QRS alargados deve ser tratada como provável TV em qualquer paciente com doença cardíaca subjacente.

Manejo

O manejo de pacientes com taquicardia com complexo QRS alargado pode ser feito como mostrado a seguir. Essa abordagem é organizada em um fluxograma na Figura 15.7.

1. Se houver evidência de comprometimento hemodinâmico, a *cardioversão elétrica* é a intervenção adequada, independentemente do ritmo ser uma TV ou TSV com condução aberrante. Os choques devem ser sincronizados com o complexo QRS, com um choque inicial de 100 J (bifásico ou monofásico) (30). Isso deve terminar a maioria dos casos de TV monomórficas, mas choques de 200 J (bifásicos) e até 360 J (monofásicos) podem ser necessários.
2. Se não houver comprometimento hemodinâmico e o diagnóstico de TV for certo, a amiodarona IV deve ser usada para terminar a arritmia. A amiodarona é o agente antiarrítmico de escolha para terminar a TV monomórfica.
3. Se não houver evidência de comprometimento hemodinâmico e o diagnóstico de TV for incerto, a resposta à adenosina pode ser útil porque a adenosina intravenosa terminará abruptamente a maioria dos casos de TSV, mas não terminará a TV. Se a taquicardia com complexo QRS largo for refratária à adenosina, o diagnóstico provável é TV, e a amiodarona IV está indicada para reverter a arritmia.

Torsade de pointes

A *torsade de pointes* ("torsão em torno de pontos") é uma TV polimórfica caracterizada por complexos QRS que parecem estar se torcendo em torno da linha isoeétrica do ECG (ver Figura 15.8). Essa arritmia está associada a um intervalo QT prolongado e pode ser congênita ou adquirida. A forma adquirida é muito mais prevalente e é causada por uma variedade de medicamentos e distúrbios eletrolíticos que prolongam o intervalo QT (32, 33). Também há uma TV polimórfica que está associada a um intervalo QT normal, e a condição predisponente nessa arritmia é a isquemia miocárdica (4).

Fatores predisponentes

Os medicamentos implicados mais frequentemente nas *torsade de pointes* estão listados na Tabela 15.4 (33). Os principais ofensores são agentes antiarrít-

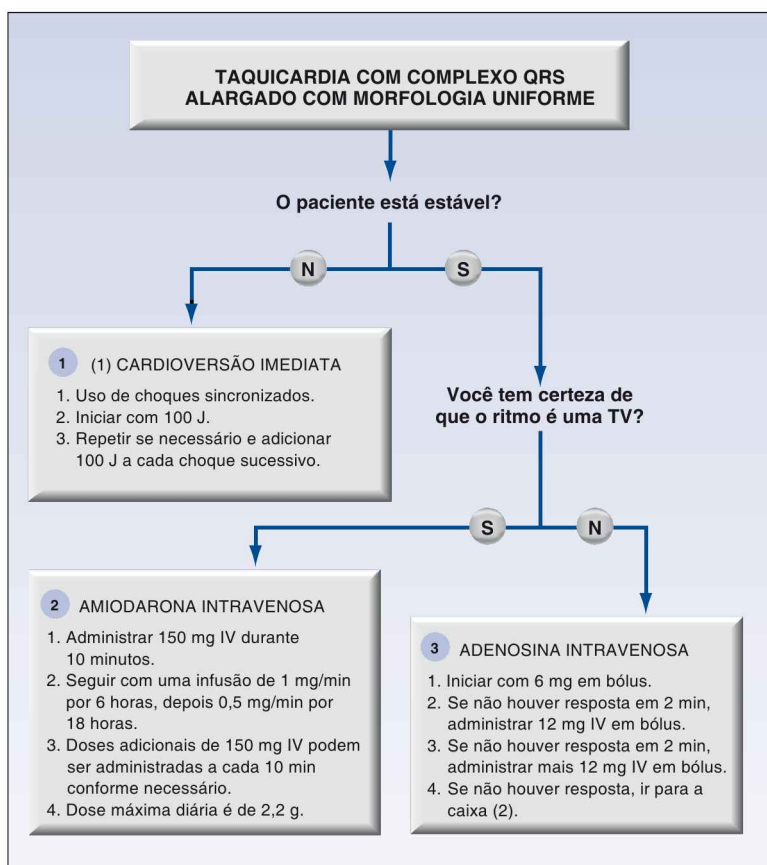


FIGURA 15.7 Fluxograma para o manejo agudo de pacientes com taquicardia com complexos QRS alargados. Baseada nas recomendações na Referência 4.

micos (Classe IA e III), antibióticos macrolídeos, agentes neurolépticos, cispripida (um medicamento pró-motilidade) e metadona. Os distúrbios eletrolíticos que prolongam o intervalo QT incluem hipocaliemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Medição do intervalo QT

O intervalo QT é a manifestação eletrocardiográfica de despolarização e repolarização ventricular e é medido do início do complexo QRS ao final da onda T. Os maiores intervalos QT geralmente estão nas derivações precordiais V3 e V4. Tais derivações são mais confiáveis para avaliar o prolongamento de QT. O intervalo QT varia inversamente com a FC (p. ex., um aumento na FC encurta o intervalo QT) e, portanto, um intervalo QT corrigido para a frequência (QTc) fornece uma avaliação mais acurada do prolongamento de QT. O método aceito para determinar o QTc é dividir o intervalo QT pela raiz quadrada do intervalo R-R (33-35); ou seja,

$$QTc = QT / \sqrt{R-R}$$

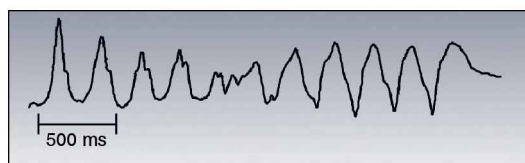


FIGURA 15.8 *Torsade de pointes*, uma taquicardia ventricular polimórfica descrita como “torção em torno de pontos (isoeletricos)”. O traçado é cortesia do Dr. Richard M. Greenberg, M.D.

Medicamentos que podem induzir <i>torsade de pointes</i>			
Antiarrítmicos	Antimicrobianos	Neurolépticos	Outros
IA { Quinidina Disopiramida Procainamida	Claritromicina Eritromicina Pentamidina Haloperidol	Clorpromazina Tioridazina Droperidol	Cisaprida Metadona
III { Ibutilida Sotalol			

Para uma lista completa das medicações, acessar www.torsades.org. Da Referência 33.

Um intervalo QT normal corresponde a uma $QTc \leq 0,44$ segundos, e uma $QTc > 0,5$ segundos representa um risco aumentado de *torsade de pointes* (35). O risco de *torsade de pointes* quando a QTc é igual a 0,45 a 0,5 segundos não está claro (33, 35). Não há consenso sobre como medir o QTc em ritmos altamente irregulares como a FA.

Manejo

O manejo da TV polimórfica é resumido a seguir:

1. A TV polimórfica sustentada requer cardioversão elétrica *não* sincronizada (isto é, desfibrilação) (4).
2. Para *torsade de pointes*, magnésio intravenoso é usado como manejo farmacológico (e pode ser combinado com cardioversão elétrica). Não há um esquema de dose universal para o magnésio nessa condição. As diretrizes do ACLS recomendam 1 a 2 g de sulfato de magnésio ($MgSO_4$) IV, em 15 minutos (4), e outros recomendam 2 g de $MgSO_4$ em bólus IV, seguido por uma infusão contínua a 2 a 4 mg/min (33). A infusão agressiva de magnésio não tem consequências adversas relatadas (mesmo em pacientes com insuficiência renal), portanto, o esquema mais agressivo com magnésio deve ser o preferido.
3. Outras medidas para as *torsade de pointes* incluem a correção de anormalidades eletrolíticas de alto risco e a descontinuação de medicamentos de alto risco para prevenir a recorrência.

4. Em TV polimórfica com intervalo QT normal, amiodarona ou β -bloqueadores (para isquemia miocárdica) podem ajudar a prevenir recorrência.

PALAVRA FINAL

A taquiarritmia mais predominante do que todas as outras combinadas é a FA. Isso raramente é um problema primário (em uma UTI não coronária), mas pode requerer mais atenção do que o problema primário. Essa arritmia é como uma pessoa importuna que demanda muita atenção, mas não é ameaçadora (no caso da arritmia, não traz risco à vida).

As taquiarritmias que *são* uma ameaça imediata à vida (isto é, TV) não são prevalentes em UTIs não coronárias, mesmo em pacientes com choque circulatório e falência múltipla de órgãos (FMO). De fato, nos pacientes em estado terminal que não são reanimados, a progressão para assistolia ventricular geralmente é povoada de *bradiarritmias* (p. ex., os bloqueios AV). Essa carência de taquicardias ventriculares preocupantes fora das unidades de cuidados coronarianos pode ser explicada pelo gatilho da TV (isto é, isquemia miocárdica focal, em vez de global), que não é uma ocorrência comum em doenças graves quando a DAC não é o problema dominante.

REFERÊNCIAS

Diretrizes de prática clínica

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/ESC focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:e101–e198.
2. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl):e531S–e575S.
3. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2010; 12:1360–1420.
4. Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(Suppl):S729–S767.

Fibrilação atrial

5. Mayson SE, Greenspon AJ, Adams S, et al. The changing face of postoperative atrial fibrillation: a review of current medical therapy. *Cardiol Rev* 2007; 15:231–241.
6. Davis EM, Packard KA, Hilleman DE. Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: beyond beta blockers. *Pharmacotherapy* 2010; 30:274e–318e.
7. Ozaydin M, Peker O, Erdogan D, et al. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Eur Heart J* 2008; 29:625–631.

8. Guyton AC. The relationship of cardiac output and arterial pressure control. *Circulation* 1981; 64:1079–1088.
9. Siu C-W, Lau C-P, Lee W-L, et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation. *Crit Care Med* 2009; 37:2174–2179.
10. Goldenberg IF, Lewis WR, Dias VC, et al. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with atrial fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1994; 74:884–889.
11. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AI, et al. The Atrial Fibrillation Followup Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1201–1208.
12. Gray RJ. Managing critically ill patients with esmolol. An ultra-short-acting β -adrenergic blocker. *Chest* 1988;93:398–404.
13. Karth GD, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med* 2001; 29: 1149–1153.
14. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 89:239–248.
15. VerNooy RA, Mounsey P. Antiarrhythmic drug therapy in atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004; 22:21–34.
16. Chow MSS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother* 1996; 30:637–643.
17. Diltiazem hydrochloride. In: McEvoy GK (ed). *AHFS Drug Information*: 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1961–1969.
18. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, et al. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:588–592.
19. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–1151.

Taquicardia atrial multifocal

20. Kastor J. Multifocal atrial tachycardia. *N Engl J Med* 1990; 322:1713–1720.
21. Iseri LT, Fairshter RD, Hardeman JL, Brodsky MA. Magnesium and potassium therapy in multifocal atrial tachycardia. *Am Heart J* 1985; 312:21–26.
22. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 1994; 96:63–76.

Taquicardias supraventriculares paroxísticas

23. Trohman RG. Supraventricular tachycardia: implications for the internist. *Crit Care Med* 2000; 28(Suppl):N129–N135.
24. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, et al. Comparison of treatment of supraventricular tachycardia by Valsalva maneuver and carotid sinus massage. *Ann Emerg Med* 1998; 31:30–35.
25. Rankin AC, Brooks R, Ruskin JM, McGovern BA. Adenosine and the treatment of supraventricular tachycardia. *Am J Med* 1992; 92:655–664.
26. Chronister C. Clinical management of supraventricular tachycardia with adenosine. *Am J Crit Care* 1993; 2:41–47.
27. McCollam PL, Uber W, Van Bakel AB. Adenosine-related ventricular asystole. *Ann Intern Med* 1993; 118:315–316.
28. Cushley MJ, Tattersfield AE, Holgate ST. Adenosine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:380–384.
29. Burki NK, Alam M, Lee L-Y. The pulmonary effects of intravenous adenosine in asthmatic subjects. *Respir Res* 2006; 7:139–146.

Taquicardia ventricular

30. Gupta AK, Thakur RK. Wide QRS complex tachycardias. *Med Clin N Am* 2001; 85:245–266.
31. Akhtar M, Shenasa M, Jazayeri M, et al. Wide QRS complex tachycardia. *Ann Intern Med* 1988; 109:905–912.
32. Vukmir RB. Torsades de pointes: a review. *Am J Emerg Med* 1991; 9:250–262.
33. Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, et al. Current concepts in the mechanism and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J* 2007; 153:891–899.
34. Sadanaga T, Sadanaga F, Yoo H, et al. An evaluation of ECG leads used to assess QT prolongation. *Cardiology* 2006; 105:149–154.
35. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289:2120–2127.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

O estudo das causas das coisas deve ser precedido pelo estudo das coisas causadas.

John Hughlings Jackson
(1835-1911)

O domínio da doença arterial coronariana (DAC) no mundo ocidental é enfatizado por uma afirmação recente de que um evento coronariano fatal ocorre a cada minuto nos Estados Unidos (1). Apesar dessa triste estimativa, intervenções adequadas realizadas precocemente em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) podem salvar vidas. O benefício na sobrevida, contudo, depende do tempo e declina de forma constante nas horas que seguem os primeiros sinais de lesão isquêmica. Esse é o famoso axioma de que *tempo é músculo* que impulsiona o manejo inicial do IAM.

Este capítulo descreve as intervenções iniciais que fornecem um benefício clínico no IAM, usando as recomendações das diretrizes de prática clínica listadas ao final do capítulo (2-8).

TROMBOSE CORONÁRIA

A lesão isquêmica do miocárdio é o resultado de oclusão trombótica de uma ou mais artérias coronárias. O motivo para a formação de trombo é a ruptura de uma placa aterosclerótica (9), que libera lipídeos trombogênicos e ativa plaquetas e fatores de coagulação (ver Figura 16.1). A ruptura da placa pode ser o resultado de liquefação causada pela inflamação local (10). O estresse hidráulico também pode ter um papel, porque as placas que se rompem geralmente estão localizadas em pontos de ramificação na árvore arterial (11).

Síndromes clínicas

A trombose da artéria coronária é responsável por três condições clínicas: infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IAMSSST), infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSSST) e angina instável (AI). A primeira condição (IAMSSST) é o resultado da oclusão trombótica completa da artéria envolvida, e as outras duas condições (IAMSSST e AI) são o resultado de oclusão parcial ou de oclusão completa transitória com revascularização espontânea (2-6). Essas três condições clínicas são chamadas *síndromes coronarianas agudas (SCAs)*.

Manejo trombocêntrico

A descoberta de que a trombose coronariana é a responsável nas SCAs resultou em inúmeras medidas terapêuticas direcionadas a aliviar a obstrução trombótica e a prevenir recorrências. Essas medidas incluem o seguinte:

1. A terapia com medicamentos fibrinolíticos para promover a dissolução do coágulo.

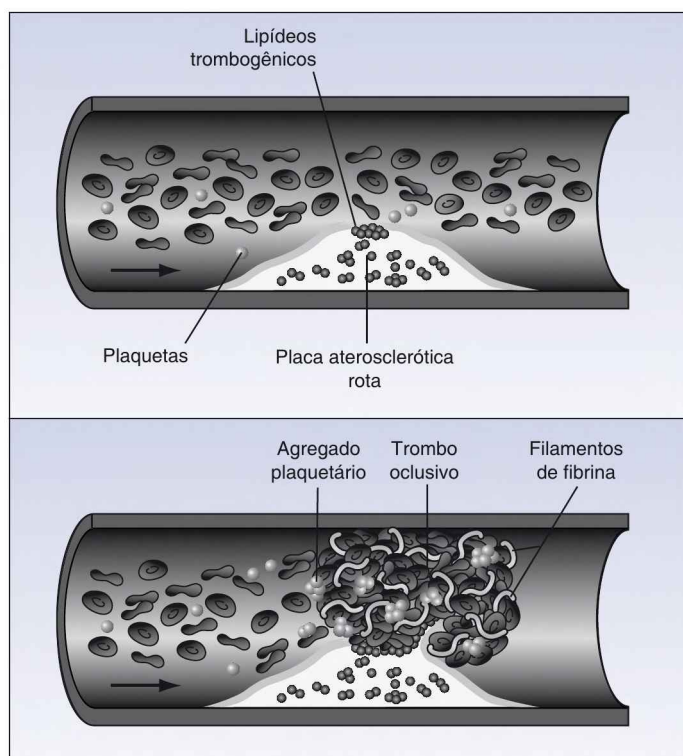


FIGURA 16.1 Ilustração mostrando a patogênese das síndromes coronarianas agudas. A ruptura de uma placa aterosclerótica leva à ativação de plaquetas e de fatores de coagulação (painel superior) e resulta na formação de um trombo oclusivo (painel inferior).

2. Angioplastia com cateter balão, para restaurar a patência nas artérias coronárias obstruídas, e *stent* vascular, para manter a patência.
3. Terapia antiplaquetária (com ácido acetilsalicílico [AAS], clopidogrel e inibidores da glicoproteína IIb/IIIa) e terapia anticoagulante (com heparina), para prevenir a reoclusão nas artérias relacionadas ao infarto após o fluxo ter sido restaurado por trombólise ou angioplastia.

Cada uma dessas medidas é descrita neste capítulo, junto com outras medidas dirigidas a prevenir a estimulação cardíaca indesejada diante de um fluxo sanguíneo coronário comprometido.

MEDIDAS DE ROTINA

As medidas seguintes são usadas quando ocorre a primeira suspeita de SCA, frequentemente antes da avaliação diagnóstica ser completada. Algumas dessas intervenções, que são resumidas na Tabela 16.1, são usadas em condições pré-hospitalares.

Oxigenoterapia

O uso de O₂ suplementar tem sido uma prática padrão em pacientes com SCA (3, 5), mesmo quando a oxigenação arterial é normal. Essa prática tem

Medidas de rotina nas síndromes coronarianas agudas	
Medicamento	Dosagem e comentários
Oxigênio	Dose: O ₂ por cateter nasal ou máscara facial para manter SaO ₂ ≥ 94%. Comentários: a oxigenoterapia deve ser usada com cautela porque promove vasoconstrição coronariana e gera metabólitos tóxicos do oxigênio.
Nitroglicerina	Dose: para dor torácica, 0,4 mg SL ou por <i>spray</i> bucal, e repetir a cada 5 min x 2, se necessário. Para dor recorrente, ICC ou PA elevada, infundir a uma velocidade de 5 µg/min e aumentar em 5-10 µg/min a cada 5 min até o efeito desejado ou a uma dose de 200 µg/min. Comentário: evitar em pacientes com infarto de VD e por 24 horas após medicação para disfunção erétil.
Morfina	Dose: 2-4 mg IV com incrementos de 2 a 8 mg IV a cada 5-15 min, como necessário. Comentário: depressão respiratória induzida pela morfina é rara nas SCAs.
AAS	Dose: 162-325 mg (forma mastigável) inicialmente, depois 75-162 mg (tabletes revestidos) diariamente. Comentário: a dose inicial deve ser mastigada para aumentar a absorção bucal.
β-bloqueadores	Dose: <i>atenolol</i> : 10 mg IV, depois 100 mg VO diariamente; ou <i>metoprolol</i> : 5 mg IV a cada 5 min por 3 doses, depois 50 mg VO a cada 6 horas por 48 horas, depois 100 mg VO duas vezes ao dia. Comentário: não usar na dor torácica ou IM induzidos por cocaína.

SaO₂, saturação arterial de oxigênio; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; PA, pressão arterial; VD, ventrículo direito; AAS, ácido acetilsalicílico. Doses das diretrizes de prática clínica nas Referências 2, 3 e 5.

sido questionada nos últimos anos, (12) porque o *oxigênio promove vasoconstricção coronária* (o oxigênio é um vasoconstritor em todos os órgãos, exceto os pulmões, onde ele age como vasodilatador) e porque o oxigênio é fonte de *metabólitos tóxicos de oxigênio* (ver Figura 14.1), que *têm sido implicados na lesão de reperfusão* (13). Os efeitos deletérios do oxigênio são enfatizados em um estudo recente mostrando um risco aumentado de desfechos desfavoráveis com a terapia com O₂ no IAM (14).

Preocupações a respeito do potencial de dano pela oferta não controlada de O₂ são evidentes nas diretrizes mais recentes sobre SCA da American Heart Association (2), que recomenda O₂ suplementar apenas quando a SaO₂ cai abaixo de 94% (2). Isso é mais elevado do que o limiar-padrão para O₂ suplementar (SaO₂ < 90%), mas ainda é um passo significativo na conscientização de que o oxigênio pode ser um gás tóxico.

Alívio da dor torácica

O alívio da dor torácica não apenas promove o bem-estar, mas também ajuda a atenuar a estimulação cardíaca indesejada em virtude da hiperatividade adrenérgica induzida pela ansiedade.

Nitroglicerina

A nitroglicerina (0,4 mg) é administrada como tablete sublingual ou *spray* aerossol para aliviar a dor torácica, e um total de três doses podem ser dadas com intervalos de cinco minutos, se necessário. (O mecanismo de alívio da dor com a nitroglicerina não é claro. Ele foi atribuído aos efeitos vasodilatadores coronarianos da nitroglicerina, mas outros agentes vasodilatadores coronários, como o nitroprussiato, não aliviam a dor torácica isquêmica.) Se a dor ceder, uma infusão de nitroglicerina IV pode ser iniciada para alívio continuado da dor usando as doses recomendadas na Tabela 16.1. A nitroglicerina IV também pode ser usada como um vasodilatador sistêmico quando a SCA é acompanhada de hipertensão ou insuficiência cardíaca descompensada (2). Se a dor torácica persistir após o uso da nitroglicerina, está indicada a administração imediata de morfina.

ADVERTÊNCIAS: a nitroglicerina não é aconselhada em pacientes com suspeita de infarto de VD (porque os efeitos venodilatadores da nitroglicerina são contraproducentes nessa condição) e em pacientes que fizeram uso de inibidor da fosfodiesterase para disfunção erétil nas últimas 24 horas (devido ao risco de hipotensão) (3, 5 e 8).

Morfina

A morfina é a medicação de escolha para dor torácica que é refratária à nitroglicerina. A dose inicial geralmente é de 2 a 4 mg, administrados IV lentamente, e isso pode ser repetido em doses de 2 a 8 mg a cada 5 a 10 minutos, se necessário (3). A administração de morfina geralmente é seguida por diminuição na frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial (PA), que é uma expressão de uma redução na atividade do sistema nervoso adrenérgico que

frequentemente acompanha o alívio da dor. Uma queda na PA a níveis de hipotensão geralmente indica hipovolemia e pode ser corrigida pela infusão de volume (5). Ocasionalmente, a morfina produz bradicardia e hipotensão (efeito vagomimético) que pode ser manejado com atropina (0,5-1,5 mg IV) se necessário. A depressão respiratória induzida pela morfina é rara na SCA (3, 5).

Ácido acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um conhecido agente antiplaquetário que causa inibição irreversível da agregação plaquetária pela inibição da produção de tromboxane (15). Quando iniciado dentro de 24 horas do início dos sintomas, o AAS tem mostrado reduzir a mortalidade (redução absoluta de 2 a 3%) e o índice de reinfarto (16, 17). Como resultado, o AAS é recomendado para todos os pacientes com suspeita de SCA ou uma história de SCA (2-6).

Em pacientes que não estão em uso de AAS regularmente, a primeira dose deve ser dada logo que possível após a suspeita de SCA. A dose inicial é 162 a 325 mg, que deve ser dada como AAS mastigável para aumentar a absorção bucal. Isso é seguido por uma dose diária de 75 a 162 mg, em comprimidos de absorção entérica. Em pacientes com alergia ao AAS, o clopidogrel (Plavix®) é uma alternativa apropriada (2-6). A dose do clopidogrel é apresentada mais adiante no capítulo.

Antagonistas dos Receptores β

O benefício dos antagonistas dos receptores β na SCA se baseia na sua capacidade de reduzir o trabalho cardíaco e diminuir a necessidade miocárdica de energia. A instituição precoce da terapia com β -bloqueadores é recomendada para todos os pacientes com SCA que não têm contraindicação ao bloqueio dos receptores β (2, 3, 5, 7, 8). Essas contraindicações incluem bloqueio cardíaco de alto grau, insuficiência cardíaca sistólica, hipotensão e doença reativa das vias aéreas. Além disso, os β -bloqueadores não devem ser usados para o infarto do miocárdio ou dor torácica induzidos pela cocaína em virtude do potencial de agravamento do vasoespasmo coronariano pela atividade α -adrenérgica sem oposição (3).

A terapia β -bloqueadora oral é adequada à maioria dos casos de SCA, e a terapia IV é reservada para pacientes com dor torácica persistente, hipertensão ou taquicardia (2, 3, 7). Os agentes usados mais frequentemente nos estudos clínicos sobre SCA são o atenolol e o metoprolol e a dosagem é mostrada na Tabela 16.1.

TERAPIA DE REPERFUSÃO

O principal determinante dos desfechos nas SCAs é a capacidade de restaurar a patência das artérias coronárias ocluídas usando *terapia trombolítica ou intervenção coronariana percutânea (ICP)*, que inclui a angioplastia coronária e a colocação de um *stent*, quando indicado.

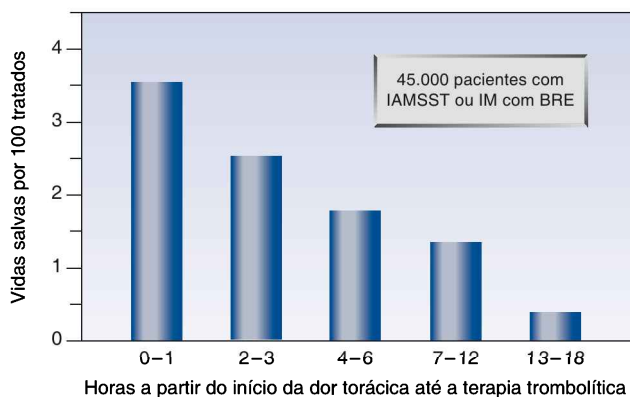


FIGURA 16.2 O benefício na sobrevivência da terapia trombolítica em relação ao tempo entre a instalação da dor torácica e o início da terapia. IAMSST, infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST; BRE, bloqueio de ramo esquerdo. Dados da Referência 19.

Terapia trombolítica

A avaliação de medicamentos que estimulam a fibrinólise começou imediatamente após a descoberta (nos anos 1980) de que o infarto transmural do miocárdio era o resultado de trombose coronariana oclusiva. Em 1986, o primeiro estudo clínico de terapia trombolítica foi publicado, e mostrou um benefício tempo-dependente na sobrevivência de pacientes com IAMSST (18).

Resumo dos benefícios

As afirmativas a seguir resumem a experiência clínica com a terapia trombolítica nas SCAs.

1. A terapia trombolítica fornece um benefício na sobrevivência nas seguintes condições (2, 3, 8):
 - a) IAM associado com elevação do segmento ST de pelo menos 0,1 mV ou 1 mm em duas derivações contíguas (IAMSST).
 - b) IAM associado com novo BRE.
 - c) IAM de parede posterior, que é caracterizado por depressão do segmento ST nas derivações precordiais anteriores e elevação de ST nas derivações precordiais laterais extremas V7-V9 (20).
2. O benefício na sobrevivência da terapia trombolítica é dependente do tempo; isto é, ele é maior nas primeiras horas após a instalação da dor torácica, ao passo que é perdido se houver um lapso de mais de 12 horas a partir da instalação da dor torácica (2, 3, 8, 19). Isso é demonstrado na Figura 16.2. Observe o declínio constante no benefício na sobrevivência durante as primeiras 12 horas após o início da dor torácica. Esse dado destaca a característica mais importante da terapia de reperfusão, ou seja, *tempo perdido são vidas perdidas*.
3. Para garantir o benefício ideal da terapia trombolítica, a American Heart Association recomenda que a terapia trombolítica deve ser iniciada den-

tro de 30 minutos após a apresentação inicial (2, 3). Como a maioria das apresentações ocorre na unidade de emergência, isso é conhecido como *tempo porta-agulha*.

4. Em adição às limitações de tempo, o uso da terapia trombolítica é restrito por inúmeras contraindicações, que são enumeradas na Tabela 16.2.

Agentes fibrinolíticos

Os agentes trombolíticos agem convertendo o plasminogênio em plasmina, que então quebra as cadeias de fibrina em subunidades menores. Os agentes fibrinolíticos usados na SCA são apresentados na Tabela 16.3. Esses medicamentos agem primariamente sobre o plasminogênio que está ligado à fibrina (fibrinólise específica do coágulo). Isso limita a extensão da fibrinólise sistêmica, limitando, assim, o risco de hemorragia indesejada.

ALTEPLASE é um ativador do plasminogênio tecidual recombinante (tPA) que foi popularizado em 1993 pelo estudo GUSTO (21), que mostrou desfechos clínicos superiores com a utilização do alteplase comparado com o estreptocinase (agente fibrinolítico original usado na SCA). O alteplase é administrado em dose fixa IV em bólus, seguida por uma infusão baseada no peso durante 90 minutos (ver Tabela 16.3). Ele foi amplamente substituído pelos agentes fibrinolíticos de ação mais rápida, mas não há evidência de desfecho clínico inferior com alteplase comparado com os agentes fibrinolíticos de ação mais rápida (ver adiante).

RETEPLASE (Retavase®) é uma variante recombinante do tPA que é administrada em bólus IV (10 unidades), repetida com um intervalo de 30 minutos. Ele produz lise mais rápida do coágulo do que o alteplase (22), mas estudos clínicos não mostraram vantagem na taxa de mortalidade quando comparado com o alteplase (23). O reteplase é o único agente fibrinolítico ad-

Contraindicações à terapia trombolítica

Contraindicações absolutas

Sangramento ativo que não o menstrual
Neoplasia intracraniana maligna (primária ou metastática)
Anomalia cardiovascular (p. ex., malformação arteriovenosa)
Suspeita de dissecação aórtica
AVEi dentro de três meses (mas não dentro de três horas)
História prévia de hemorragia intracraniana
Trauma craniano fechado ou facial significativo nos últimos três meses

Contraindicações relativas

PAS > 180 mmHg ou PAD > 110 mmHg
Sangramento ativo nas últimas quatro semanas
Punções vasculares não compressíveis
Cirurgia de grande porte nas últimas três semanas
RCP traumática ou prolongada (> 10 min)
AVEi há mais de três meses
Demência
Doença péptica ulcerativa ativa
Gravidez
Terapia continuada com varfarina

Agentes trombolíticos e esquemas de dose para IM

Agente	Dose e comentários
Alteplase	Dose: 15 mg IV, em bólus e depois 0,75 mg/kg (não excedendo 50 mg) em 30 minutos; depois 0,5 mg/kg (não excedendo 35 mg) em 60 minutos. Dose máxima de 100 mg em 90 minutos. Comentários: agente lítico original específico do coágulo (e de ação mais lenta).
Retepase	Dose: 10 unidades em bólus IV e repetir após 30 minutos. Comentário: produz lise do coágulo mais rápida do que o alteplase, mas os desfechos clínicos não são diferentes.
Tecnetepase	Dose: administrado em bólus único IV com dose baseada no peso: de 30 mg para < 60 kg, 35 mg para 60-69 kg, 45 mg para 80-89 kg e 50 mg para ≥ 90 kg. Comentário: produz a lise mais rápida do coágulo, mas os desfechos clínicos não são superiores aos outros agentes trombolíticos.

As doses são recomendações do fabricante.

ministrado em doses fixas (não dependente do peso), gerando alguma popularidade para o medicamento.

TECNETEPLASE (TNK) é outra variante do tPA que é administrada em bólus único usando uma dose baseada no peso (ver Tabela 16.3). Ele produz uma lise mais rápida do coágulo do que o reteplase (24), mas os estudos clínicos não mostraram nenhuma vantagem na sobrevida comparando o tecnetepase e o alteplase (25).

Sangramentos importantes

Os agentes fibrinolíticos específicos do coágulo produzem algum grau de fibrinólise sistêmica, que pode depletar o fibrinogênio circulante e aumentar o risco de hemorragias. O risco de um sangramento importante, como a hemorragia intracerebral (0,5 a 1%) e sangramento extracraniano, que necessite transfusões sanguíneas (5-15%), é equivalente com alteplase, reteplase e tecnetepase (24, 26). Esses sangramentos por trombólise podem ser tratados com crioprecipitado (10 a 15 bolsas) seguido por plasma fresco congelado (PFC) (até seis unidades) se necessário (a meta é um fibrinogênio sérico ≥ 1 mg/mL). O uso de agentes antifibrinolíticos como o ácido epsilon-amino-caproico (5 g IV administradas em 15 a 30 minutos) é desestimulado devido ao risco de trombose (26).

Resumo

Apesar das diferenças nas propriedades farmacocinéticas, os agentes fibrinolíticos na Tabela 16.3 são equivalentes em termos de benefício na sobrevida e risco de sangramento. A experiência clínica com a terapia trombolítica então leva à seguinte conclusão: *o aspecto importante na terapia trombolítica não é qual agente usar, mas sim a rapidez com que ele é usado.*

Intervenção coronariana percutânea

Em 1977, um cardiologista suíço chamado Andreas Gruntzig usou um cateter caseiro com balão na ponta para reabrir uma artéria coronária esquerda ocluída. Esse "procedimento Gruntzig" (*angioplastia coronariana*) foi sancionado prontamente pela American Heart Association e foi adotado em 1980 como alternativa à terapia trombolítica. (Infelizmente o Dr. Gruntzig faleceu em um acidente aeronáutico em 1985, quando o seu procedimento estava sendo amplamente utilizado.) Ao final dos anos 1990, a colocação dos *stents* foi introduzida para manter as artérias abertas após a angioplastia coronária. A combinação de arteriografia coronária, angioplastia e colocação de *stent* é conhecida como *intervenção coronariana percutânea (ICP)*.

Intervenção coronariana percutânea no infarto do miocárdio com elevação de ST

Vários estudos clínicos têm mostrado que a ICP é superior à terapia trombolítica para restaurar o fluxo nas artérias ocluídas e reduzir a incidência de desfechos desfavoráveis (1-3, 27-29). Isso é mostrado na Figura 16.3. O gráfico de barras à esquerda (mostrando eventos vasculares) mostra resultados superiores com a ICP para restaurar o fluxo normal em artérias relacionadas com o infarto e prevenir a reoclusão. O gráfico de barras à direita (mostrando os desfechos clínicos) mostra resultados superiores com a ICP para redução da taxa de mortalidade e de reinfarto.

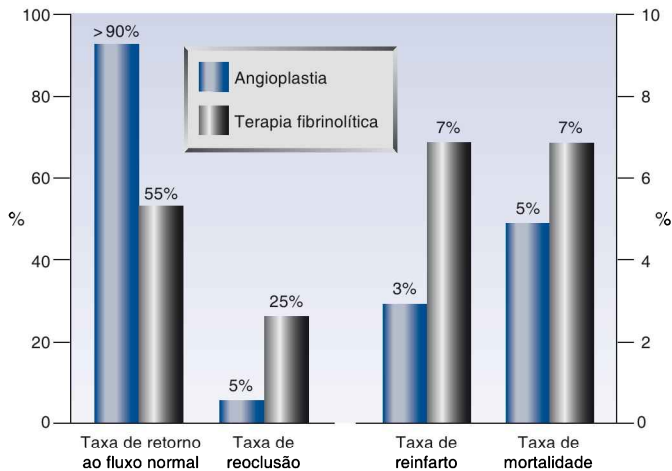


FIGURA 16.3 Efeitos comparativos da angioplastia primária e da terapia trombolítica sobre eventos vasculares (gráfico da esquerda) e desfechos clínicos (gráfico da direita) em pacientes com infarto do miocárdio com elevação de ST. Dados das Referências 27-29.

TEMPO: os benefícios na sobrevivência da ICP, assim como os da terapia trombolítica, são tempo-dependentes (ver Figura 16.2). Isso é demonstrado na Figura 16.4, que mostra a taxa de mortalidade (com 30 dias) em relação ao tempo entre a chegada ao hospital até o momento em que foram submetidos à angioplastia coronariana (“tempo porta-balão”) (30). Como demonstrado, o índice de mortalidade se eleva de forma constante com o aumento da demora até a angioplastia, e o aumento da mortalidade se torna significativo quando o retardo na angioplastia excede duas horas. Essa observação é a base para a recomendação de que a ICP deve ser realizada dentro de 90 minutos após a chegada do paciente à unidade de emergência (2-4).

TRANSFERÊNCIA INTER-HOSPITALAR: a principal limitação à ICP é a disponibilidade; isto é, menos de 25% dos hospitais nos Estados Unidos têm ambientes para a realização imediata de ICP. Uma solução para esse problema é a transferência facilitada para um hospital que possa realizar a ICP de emergência. Estudos clínicos têm mostrado que a transferência inter-hospitalar para ICP pode resultar em um benefício na sobrevivência se completada em uma a duas horas da chegada do paciente ao hospital que não tem esse serviço (31). Portanto, para pacientes que são candidatos à terapia de reperfusão, a transferência inter-hospitalar para ICP é encorajada se o tempo total porta-balão, incluindo o tempo para transferência, não exceder 90 minutos (2-4). A aderência estrita a essa exigência de tempo não é um fator condicionante, pois uma ICP tardia ainda pode ser melhor do que nenhuma ICP (p. ex., em pacientes com insuficiência cardíaca ou instabilidade hemodinâmica).

Abordagem à terapia de reperfusão no infarto do miocárdio com elevação de ST

Decisões a respeito da terapia de reperfusão imediata nos casos com suspeita de IAMST podem ser organizadas como uma série de quatro perguntas, como mostrado na Tabela 16.4. As duas primeiras perguntas determinam se o paciente é um candidato a uma terapia de reperfusão precoce, e as duas úl-

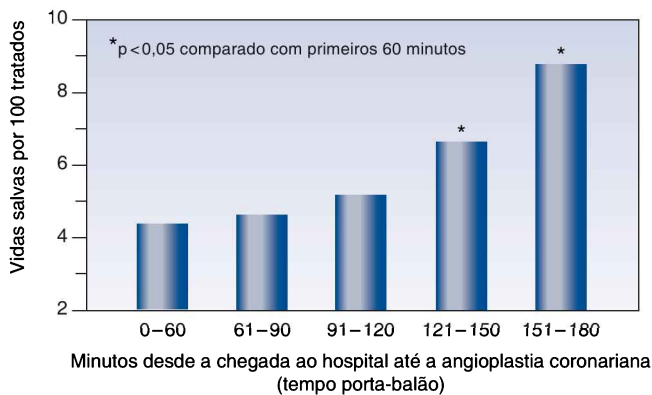


FIGURA 16.4 Índice de mortalidade como função do tempo entre a chegada ao hospital e a angioplastia (tempo porta-balão). Os asteriscos indicam uma diferença significativa na mortalidade comparada com o período de tempo inicial (0-60 minutos). Adaptada dos dados da Referência 30.

Abordagem à terapia de reperfusão no infarto do miocárdio com elevação de ST

Quando ocorre a primeira suspeita de SCA, devem ser feitas as seguintes perguntas *imediatamente*:

1. O ECG mostra elevação de ST ($\geq 0,1$ mV) em pelo menos duas derivações contíguas, ou um novo BRE?

Se a resposta for SIM, vá para a próxima pergunta.

2. A dor torácica começou há menos de 12 horas?

Se a resposta for SIM, vá para a próxima pergunta.

3. A ICP pode ser realizada dentro do prazo previsto (no local ou em outro hospital)?

Se a resposta for SIM, prossiga para ICP.

Se a resposta for NÃO, vá para a próxima pergunta.

4. O paciente tem algum motivo para não ser submetido à terapia lítica?

Se a resposta for NÃO, inicie a terapia trombolítica.

SCA, síndrome coronariana aguda; ECG, eletrocardiograma; BRE, bloqueio de ramo esquerdo; ICP, intervenção coronariana percutânea.

timas perguntas determinam o tipo de terapia de reperfusão que é mais adequada (ou seja, ICP ou terapia trombolítica).

Outras indicações de intervenção coronariana percutânea

A ICP também é vantajosa nas seguintes situações:

1. Para pacientes com IM sem elevação de ST (IAMSSST) que têm fatores de risco para desfecho desfavorável (p. ex., dor torácica persistente, insuficiência cardíaca ou instabilidade hemodinâmica) (4-6).
2. Quando a terapia trombolítica falha.

TERAPIA ANTITROMBÓTICA ADJUNTA

A terapia antitrombótica com heparina e agentes antiplaquetários que não o ácido acetilsalicílico se mostrou benéfica na SCA quando usada com ou sem terapia de reperfusão.

Heparina

A anticoagulação com heparina é benéfica na maioria dos pacientes com SCAs. Ela pode ser particularmente vantajosa em pacientes que receberam agentes fibrinolíticos, para neutralizar os efeitos pró-trombóticos da trombina liberada durante a dissolução do coágulo. A seguir, é apresentado um resumo das recomendações para o uso da heparina não fracionada (HNF) e da heparina de baixo peso molecular (HBPM) nas SCAs. (Ver Capítulo 6 para uma descrição das diferenças entre a HNF e a HBPM.)

1. A terapia com HNF em curto prazo é preferida para pacientes que recebem terapia de reperfusão com agentes fibrinolíticos ou ICP. As doses recomendadas são:

- a) *HNF com ICP*: uso intravenoso (IV) em bólus, doses de 70-100 unidades/kg para manter um tempo de coagulação ativado de 250-350 segundos durante o procedimento (3). Reduzir a dose para 50-70 unidades/kg se a HNF for combinada com antagonista dos receptores da glicoproteína (ver adiante) (7).
 - b) *HNF com terapia trombolítica*: iniciar com dose IV em bólus de 60 unidades/kg, e seguir com uma infusão de 12 unidades/kg/h por pelo menos 48 horas (3). Ajustar a dose para manter um tempo de trombolastina parcial ativada (TTPA) de 1,5-2 vezes o controle. Para um peso corporal > 70 kg, as doses máximas são 4.000 unidades IV em bólus e 1.000 unidades por hora (3).
2. A HBPM é preferida para pacientes que não receberam terapia de reperfusão. O esquema de dose para uma HBPM popular (enoxaparina) é o seguinte:
- a) *Enoxaparina na SCA*: 30 mg IV em bólus, depois 1 mg/kg por injeção subcutânea a cada 12 horas, durante a hospitalização (7).
 - b) *Enoxaparina na insuficiência renal*: quando o *clearance* de creatinina < 30 mL/min, reduzir a dose diária em 50% (p. ex., 1 mg/kg a cada 24 horas) (7).
3. Em pacientes com história de trombocitopenia induzida pela heparina (ver Capítulo 19), os seguintes esquemas alternativos estão disponíveis:
- a) Para ICP: *bivalirudina* (um inibidor direto da trombina), 0,7 mg/kg em bólus IV, seguido por uma infusão de 1,75 mg/kg/h (7). Descontinuar após ICP bem-sucedida.
 - b) Para terapia trombolítica ou sem terapia de reperfusão: *fondaparinux* (inibidor do fator Xa), 2,5 mg por injeção subcutânea diariamente (7, 8).

Tienopiridinas

As tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, ticagrelor, prasugrel) são agentes antiplaquetários que bloqueiam de forma irreversível os receptores de superfície envolvidos na agregação plaquetária induzida pelo ADP (32). Esse mecanismo de ação difere do mecanismo do ácido acetilsalicílico, indicando que tais medicamentos podem ser usados junto com ácido acetilsalicílico, ou como uma alternativa a ela. As tienopiridinas são pró-medicamentos que requerem ativação no fígado e são ineficazes em pacientes com insuficiência hepática.

Clopidogrel

O clopidogrel (Plavix[®]) é a tienopiridina mais popular e tem um benefício comprovado na sobrevida quando combinado com o ácido acetilsalicílico, tanto no IAMSSST quanto no IAMSSST, com ou sem terapia de reperfusão (1-6, 32, 33). O clopidogrel também é recomendado como uma substituição do ácido acetilsalicílico em pacientes com alergia ao ácido acetilsalicílico (3, 5). As doses recomendadas são:

1. *Clopidogrel sem ICP*: iniciar com uma dose de ataque oral de 300 mg, administradas logo que possível, e seguir com uma dose de manutenção

de 75 mg diariamente. A mesma dose é usada quando o clopidogrel é adicionado ao ácido acetilsalicílico ou usada em substituição a ela.

2. *Clopidogrel com ICP*: usar uma dose de ataque oral de 600 mg antes da ICP (4, 6), e seguir com a dose de manutenção-padrão de 75 mg diariamente.
3. *Clopidogrel e cirurgia*: o clopidogrel deve ser descontinuado pelo menos cinco dias antes de cirurgias de grande porte (4, 6). Então, é prudente evitar o medicamento se for prevista uma cirurgia de *bypass* aortocoronariano.

A ativação do clopidogrel no fígado é bloqueada pelos inibidores da bomba de prótons (5, 6, 32). O significado clínico dessa interação não é claro, mas parece prudente evitar os inibidores da bomba de prótons para profilaxia de úlcera de estresse em pacientes em uso de clopidogrel.

Inibidores da glicoproteína

Quando as plaquetas são ativadas, receptores de glicoproteínas especializadas na superfície das plaquetas (chamados IIb/IIIa) alteram a sua configuração e começam a se ligar ao fibrinogênio. Isso permite que as moléculas de fibrinogênio formem pontes entre plaquetas adjacentes, promovendo a agregação plaquetária. Os *inibidores do receptor da glicoproteína* (também chamados *inibidores IIb/IIIa*) bloqueiam a ligação do fibrinogênio e inibem a agregação plaquetária. Esses medicamentos são os agentes antiplaquetários mais potentes disponíveis, e às vezes são chamados de *superaspirinas*.

Medicamentos e esquemas terapêuticos

Os inibidores IIb/IIIa disponíveis para uso clínico incluem *abciximab* (Reo-Pro®), *eptifibatide* (Integrilin®) e *tirofiban* (Aggrastat®). Todos os três são administrados por infusão intravenosa, e o esquema de dose para cada agente é apresentado na Tabela 16.5. Esses medicamentos são usados em pacientes

Terapia antiplaquetária com antagonistas dos receptores de glicoproteína	
Agente	Esquema terapêutico
Abciximab	Administrar uma dose de ataque de 0,25 mg em bólus IV, seguido por infusão de 0,125 µg/kg/min (máximo de 10 µg/min) por até 12 horas.
Eptifibatide	Administrar uma dose de ataque 180 µg/kg em bólus IV, seguido por infusão de 2 µg/kg/min por até 12-18 horas. Para ICP no IAMSST, repetir a dose em bólus em 10 minutos se a função renal for normal. Se o <i>clearance</i> de creatinina for < 50 mL/min, reduzir a velocidade de infusão em 50%.
Tirofiban	Administrar uma dose de ataque de 25µg/kg em bólus IV, depois infundir em uma velocidade de 0,1 µg/kg/min por 12-24 horas. Para um <i>clearance</i> de creatinina < 30 mL/min, reduzir a velocidade de infusão em 50%.

Das diretrizes de prática clínica na Referência 6.

de alto risco que recebem ICP de emergência, sendo administrados imediatamente antes ou no início do procedimento (6, 32). Eles são manejados primariamente por hemodinamicistas, e são descritos apenas brevemente neste texto.

O abciximab é (um nome quase impronunciável para) um anticorpo monoclonal que é o agente mais potente, mais caro e de ação mais prolongada no grupo. Após a descontinuação do abciximab, o tempo de sangramento pode levar até 12 horas para normalizar (32). O eptifibatide (um peptídeo sintético) e o tirofiban (um derivado da tirosina) são agentes de ação curta que são eliminados pelos rins. Após a descontinuação desses medicamentos, o tempo de sangramento retorna ao normal em 15 minutos para o eptifibatide e quatro horas para o tirofiban (32). Os ajustes de dose na insuficiência renal são recomendados em ambas as medicações, como indicado na Tabela 16.5.

COMPLICAÇÕES

O aparecimento de insuficiência cardíaca descompensada e choque cardiogênico nos primeiros dias após o IAM é um sinal ameaçador e geralmente indica um defeito estrutural catastrófico, como regurgitação mitral aguda ou lesão muscular extensa, resultando em falência da bomba cardíaca. Desfechos fatais são comuns nessas condições, a despeito de intervenções oportunas.

Defeitos estruturais

Os defeitos seguintes geralmente são o resultado de IM transmural (com elevação de ST).

Regurgitação mitral aguda

A regurgitação mitral aguda é o resultado de ruptura do músculo papilar e se apresenta como aparecimento súbito de edema pulmonar e um sopro holossistólico característico que se irradia para a axila. A pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) deve mostrar ondas V proeminentes, mas isso pode ser um achado inespecífico. O diagnóstico é feito pela ecocardiografia, e os vasodilatadores arteriais (p. ex., a hidralazina) são usados para aliviar o edema pulmonar até a cirurgia. A mortalidade é de 70% sem cirurgia e de 40% com cirurgia (34).

Ruptura do septo ventricular

A ruptura do septo que separa os dois ventrículos pode ocorrer a qualquer momento nos primeiros cinco dias após o IAM, e o diagnóstico pode ser elusivo sem o ecocardiograma. Há um incremento na SaO₂ no sangue desde o átrio direito até a artéria pulmonar, mas isso raramente é medido. O manejo inicial envolve infusão de vasodilatadores (p. ex., a nitroglicerina) e o ba-

lão intra-aórtico, se necessário. A mortalidade é de 90% sem cirurgia e de 20 a 50% com cirurgia (3).

Ruptura da parede ventricular

A ruptura da parede livre do ventrículo ocorre em até 6% dos casos de IAMSST e é mais comum com IM anterior, terapia fibrinolítica ou esteroide e idade avançada (3). Os primeiros sinais do problema são geralmente a volta da dor torácica e novas anormalidades do segmento ST no ECG. O acúmulo de sangue no pericárdio frequentemente leva à rápida deterioração e ao colapso cardiovascular por tamponamento pericárdico. O diagnóstico é feito por ecocardiograma (se o tempo permitir). A pericardiocentese imediata combinada com a reposição agressiva de volume é necessária para suporte hemodinâmico. A cirurgia imediata é o único curso de ação, mas menos da metade dos pacientes sobrevive independente da cirurgia (3).

Falência da bomba cardíaca

Cerca de 10% dos casos de IAMSST resultam em dano a suficiente quantidade de músculo para produzir insuficiência cardíaca descompensada e choque cardiogênico (35). O manejo envolve suporte hemodinâmico seguido por angioplastia coronariana ou cirurgia de revascularização miocárdica. Infelizmente, a taxa de mortalidade no choque cardiogênico pode ser de até 80% (36), mas os hospitais que oferecem ICP em tempo oportuno podem ter uma mortalidade 10% menor (36).

Suporte hemodinâmico

O suporte hemodinâmico para insuficiência cardíaca aguda e choque cardiogênico é descrito no Capítulo 13. Quando essas condições são o resultado de insuficiência coronariana, o suporte hemodinâmico deve ser delineado para aumentar o DC sem aumentar o trabalho cardíaco e o consumo de oxigênio do miocárdio. A Tabela 16.6 mostra os efeitos do suporte hemodinâmico sobre os determinantes do consumo miocárdico de O₂ (pré-carga, contratilidade, pós-carga e FC) na insuficiência cardíaca aguda e no choque cardiogênico. Na análise do efeito líquido sobre o consumo de oxigênio miocárdico, a terapia vasodilatadora é a melhor escolha para a insuficiência cardíaca aguda, e o balão intra-aórtico (BIA) é a melhor opção para o choque cardiogênico.

Reperusão

O suporte hemodinâmico é, obviamente, uma ponte para intervenções que restabelecem o fluxo para os vasos sanguíneos relacionados ao infarto. As diretrizes do ACC/AHA (3) recomendam a ICP imediata quando o choque cardiogênico aparece dentro de 36 horas do IAMSST e quando a angioplastia pode ser realizada dentro de 18 horas do início do choque. A cirurgia de revascularização miocárdica é considerada quando o cateterismo cardíaco revela doença multivascular que não é tratável pela angioplastia.

Tabela 16.6 Suporte hemodinâmico e consumo miocárdico de oxigênio

Parâmetro	Insuficiência cardíaca		Choque cardiogênico	
	Vasodilatadores	Dobutamina	BIA	Dopamina
Pré-carga	↓	↓	↓	↑
Contratilidade	–	↑↑	–	↑↑
Pós-carga	↓↓	↓	↓	↑
FC	–	↑↑	–	↑↑
Efeito líquido sobre o VO ₂ miocárdico	↓↓↓	↑↑	↓↓	↑↑↑↑↑↑

BIA, balão intra-aórtico; VO₂, consumo de oxigênio; FC, frequência cardíaca.

DISSECÇÃO AÓRTICA AGUDA

A dissecção aórtica envolvendo a aorta ascendente pode ser confundida com uma SCA e também pode ser a causa da SCA. Contudo, ao contrário da SCA, a dissecção aórtica é uma emergência cirúrgica que geralmente é fatal quando negligenciada.

Fisiopatologia

A dissecção aórtica ocorre quando uma ruptura na íntima da aorta permite que o sangue disseque entre as camadas íntima e média da aorta, criando um falso lúmen. Esse processo pode ser o resultado de dano aterosclerótico na aorta por hipertensão, ou degradação acelerada da parede aórtica de um distúrbio genético (p. ex., a síndrome de Marfan). A dissecção pode se originar na aorta ascendente ou descendente e pode se propagar nas direções anterógrada e retrógrada. Quando uma dissecção envolve a aorta ascendente, a propagação retrógrada pode resultar em insuficiência coronariana, insuficiência aórtica e tamponamento pericárdico, ao passo que a propagação anterógrada pode resultar em déficit neurológico (por envolvimento dos vasos do arco aórtico) (37).

Manifestações clínicas

A queixa mais comum é a instalação aguda de dor torácica. A dor frequentemente é aguda e pode ser subesternal (dissecção aórtica ascendente) ou nas costas (dissecção aórtica descendente). Mais importante, *a dor pode se acalmar espontaneamente por horas ou dias (39, 40), e isso pode ser uma fonte de erros diagnósticos.* O retorno da dor após um intervalo sem dor frequentemente é um sinal de ruptura aórtica iminente. Cerca de 5% dos pacientes com dissecção aórtica aguda não apresentam dor (37).

Achados clínicos

Os achados clínicos mais comuns são hipertensão (50% dos pacientes) e insuficiência aórtica (50% dos casos) (38, 39). Pulsos desiguais nas extremida-

des superiores (por obstrução da artéria subclávia esquerda no arco aórtico) são encontrados em cerca de 15% dos pacientes (39). O raio X de tórax pode mostrar alargamento mediastinal (60% dos casos) (39), mas um raio X normal é relatado em até 20% dos casos (37). O ECG pode mostrar alterações isquêmicas (15% dos casos) ou evidência de IM (5% dos casos), mas o ECG é normal em 30% dos casos (37). Devido à limitada sensibilidade dos achados clínicos, estudos adicionais por imagem são necessários para o diagnóstico.

Exames diagnósticos

O diagnóstico da dissecção aórtica requer uma de quatro modalidades de exame por imagem (40): imagem de ressonância magnética (RM) (sensibilidade e especificidade, 98%), ecocardiografia transesofágica (sensibilidade, 98%; especificidade, 77%), tomografia computadorizada contrastada (sensibilidade, 94%; especificidade, 87%) e aortografia (sensibilidade, 88%; especificidade, 94%). Assim, a RM é a modalidade de exame por imagem mais sensível e específica para o diagnóstico de dissecção aórtica. Contudo, a disponibilidade imediata da RM é limitada em alguns hospitais, e a angiotomografia computadorizada frequentemente é o exame diagnóstico quando há suspeita de dissecção aórtica.

A imagem de tomografia computadorizada (TC) na Figura 16.5 mostra uma dissecção aórtica envolvendo a aorta ascendente. As pequenas setas apontam para a aba intimal que separa o sangue dissecante na parede da aorta (falso lúmen) do sangue no lúmen aórtico (lúmen verdadeiro). A presença dessa aba distingue uma dissecção aórtica de um aneurisma sacular da aorta.

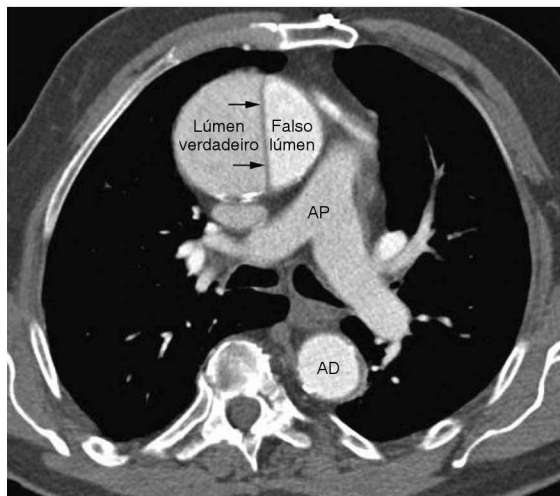


FIGURA 16.5 Imagem de tomografia computadorizada contrastada mostrando dissecção aórtica envolvendo a aorta ascendente. O achado característico é a aba da íntima que separa os lúmens verdadeiro e falso (indicado pelas setas pequenas). AP, artéria pulmonar principal; AD, aorta descendente.

Manejo

Há dois objetivos essenciais no manejo da dissecação aórtica: o controle da hipertensão (para prevenir a ruptura da aorta) e a correção cirúrgica imediata.

Terapia anti-hipertensiva

Há um cuidado importante no controle da PA na dissecação aórtica: a redução da PA não deve ser acompanhada de aumento do DC, porque o aumento de fluxo na aorta pode promover mais dissecação. Por isso, os antagonistas dos receptores β são preferidos para controle da PA na dissecação aórtica devido à sua capacidade de reduzir a força da contração ventricular (efeito inotrópico negativo). Os esquemas de medicamentos usados para controle da PA na dissecação aórtica são mostrados na Tabela 16.7 e explicados a seguir.

1. O β -bloqueador preferido é o *esmolol* (Brevibloc®), que tem ação de curta duração (nove minutos) e pode ser titulado rapidamente até o efeito desejado (isto é, pressão arterial sistólica [PAS] de 120 mmHg e uma FC de 60 bpm).
2. Se o β -bloqueador não atingir o efeito desejado, um vasodilatador como o *nitroprussiato* pode ser adicionado. Os vasodilatadores nunca devem, contudo, ser usados como monoterapia, pois eles aumentam o DC e o risco de dissecação aórtica progressiva.
3. Uma alternativa à terapia dupla com β -bloqueador e um vasodilatador é o uso do *labetalol*, que é um antagonista dos receptores α e β combinado que pode ser usado como monoterapia para controle da PA na dissecação aórtica.

Com o manejo clínico isolado, a mortalidade na dissecação aórtica aguda aumenta de 1 a 2% por hora após o início dos sintomas (37). O reparo ci-

Terapia anti-hipertensiva na dissecação aórtica aguda

Medicamento	Dosagem e comentários
Esmolol	Dose: 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV em bólus, depois infundir 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Aumentar a velocidade em 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ a cada cinco minutos até que a PAS seja 120 mmHg ou a FC 60 bpm. A dose máxima é 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Comentário: um β -bloqueador de ação ultrarrápida, que é o medicamento preferido para o controle da pressão na dissecação aórtica.
Nitroprussiato	Dose: iniciar a infusão com 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e titular para atingir uma PAS de 120 mmHg. (Ver Tabela 13.3 para mais recomendações de dose.) Comentários: usar apenas em combinação com β -bloqueadores. Não usar na insuficiência renal (risco de intoxicação por tiocianato).
Labetalol	Dose: 20 mg IV em dois minutos, depois 20-40 mg IV a cada 10 min se necessário ou infundir a 1-2 mg/min até os mesmos objetivos do esmolol. A dose máxima cumulativa é de 300 mg. Comentários: um bloqueador α e β combinado que pode ser usado como monoterapia na dissecação aórtica.

Os esquemas terapêuticos são as recomendações do fabricante.

rúrgico reduz a taxa de mortalidade para 10% em 24 horas e para 12% em 48 horas (37).

PALAVRA FINAL

Coágulos sanguíneos vs. transporte de oxigênio

A descoberta de que o IAM é o resultado de coágulos sanguíneos que obstruem as artérias coronárias se opõe ao ensinamento tradicional de que reduções globais na oferta de oxigênio miocárdico (p. ex., por anemia e hipoxemia) podem promover lesão isquêmica em pacientes com DCA. Esse ensinamento é responsável pela ênfase atual nas transfusões de sangue e oferta de oxigênio em pacientes com DCA para prevenção de isquemia miocárdica na UTI. *Todavia, como os coágulos sanguíneos podem causar IAM, e não a hipóxia ou a anemia, essas práticas são infundadas.*

Se algum dia se imaginou por que os IAM são incomuns em pacientes com choque circulatório progressivo e falência de múltiplos órgãos (FMO) (nos quais a oferta de oxigênio ao miocárdio é progressivamente ameaçada), agora se tem a resposta.

REFERÊNCIAS

1. Roger V, Go AS, Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125:e2–e220.

Diretrizes de prática clínica

2. O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, et al. Part 10: Acute coronary syndromes. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(Suppl 3):S787–S817.
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. *Circulation* 2004; 110:588–636.
4. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines for percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and the 2007 focused update). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2205–2241.
5. Andersen JL, Adams CD, Antman EM. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: executive summary. *Circulation* 2007; 116:803–877.
6. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). *Circulation* 2012; 126:1–36.

Revisões

7. Trost JC, Lange RA. Treatment of acute coronary syndrome: Part 1: non STsegment acute coronary syndrome. *Crit Care Med* 2011; 39:2346–2353.

8. Trost JC, Lange RA. Treatment of acute coronary syndrome: Part 2: ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med* 2012; 40:1939–1945.

Trombose coronariana

9. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1985; 53:363–373.
10. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36–44.
11. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282:2035–2042.

Medidas de rotina

12. Moradkan R, Sinoway LI. Revisiting the role of oxygen therapy in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1013–1016.
13. Bulkeley GB. Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet* 1994; 344:934–936.
14. Burls A, Cabello JB, Emperanza JL, et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. A systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2011; 28:917–923.
15. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e89S–e119S.
16. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349–360.
17. Roux S, Christellar S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:671–677.

Terapia trombolítica

18. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1:397–401.
19. Fibrinolytic Therapy Trialists Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311–322.
20. Boden WE, Kleiger RE, Gibson RS, et al. Electrocardiographic evolution of posterior acute myocardial infarction: importance of early precordial ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1987; 59:782–787.
21. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329:673–682.
22. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:2725–2732.
23. GUSTO-III Investigators. An international, multicenter, randomized comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118–1123.
24. Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA* 2001; 286:442–449.
25. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354:716–722.
26. Young GP, Hoffman JR. Thrombolytic therapy. *Emerg Med Clin* 1995; 13:735–759.

Intervenção coronariana percutânea

27. The GUSTO IIb Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1997; 336:1621–1628.
28. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361:13–20.
29. Stone GW, Cox D, Garcia E, et al. Normal flow (TIMI-3) before mechanical reperfusion therapy is an independent determinant of survival in acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:636–641.
30. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom onset to balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283:2941–2947.
31. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. for the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2003; 349:733–742.

Terapias adjuntivas

32. Patrono C, C, Collier B, Fitzgerald G, et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2004; 126:234S–264S.
33. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607–1621.

Complicações

34. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1104–1109.
35. Samuels LF, Darze ES. Management of acute cardiogenic shock. *Cardiol Clin* 2003; 21:43–49.
36. Babaev A, Frederick PD, Pasta D, et al. Trends in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005; 294:448–454.

Dissecção aórtica

37. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes. *Circulation* 2005; 112:3802–3813.
38. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest* 2002; 122:311–328.
39. Knaut AL, Cleveland JC. Aortic emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 2003; 21:817–845.
40. Zegel HG, Chmielewski S, Freiman DB. The imaging evaluation of thoracic aortic dissection. *Appl Radiol* 1995; (June):15–25.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

PARADA CARDÍACA

Quando todos pensam igual, então ninguém está pensando.

Walter Lippmann
(1889-1974)

Em 1960, foi publicado um artigo no *Journal of the American Medical Association* (Revista da Associação Médica Americana) que iria, um dia, alterar o modo com que o processo da morte seria abordado. O artigo, intitulado *Closed-Chest Cardiac Massage* (Massagem Cardíaca com Tórax Fechado) (1), foi um relato de cinco casos de parada cardiorrespiratória que foram manejados de forma bem-sucedida com compressões torácicas, choques desfibrilatórios e ventilação assistida. Esse relatório marcou o nascimento do que se conhece hoje como *ressuscitação cardiopulmonar* (RCP). Nos mais de 50 anos desde o seu início, a RCP se tornou uma prática universalmente aceita que requer certificação e é evitada apenas se solicitado. Tudo isso para uma intervenção que não funciona na maioria dos casos, como demonstrado na Figura 17.1 (2, 3).

Este capítulo descreve os elementos essenciais da ressuscitação da parada cardíaca, incluindo a hipotermia induzida para pacientes que permanecem comatosos após uma ressuscitação bem-sucedida. O material deste capítulo foi retirado das diretrizes mais atuais da American Heart Association sobre RCP (4, 5).

SUPORTE BÁSICO À VIDA

Os elementos essenciais do suporte básico de vida (SBV) são as compressões torácicas, o estabelecimento de vias aéreas patentes na orofaringe e as insuflações pulmonares periódicas. O mnemônico original para esses elementos ABC (do inglês *airway, breathing and circulation*) (vias aéreas, respiração e circulação) foi reorganizado em CAB (circulação, vias aéreas e respiração), refletindo um recente *desvio na ênfase da ventilação para compressões torácicas nos esforços respiratórios*.

O fator tempo

Um dos fatores limitantes do sucesso da RCP é a estreita janela de tempo entre a cessação do fluxo sanguíneo e a morte celular irreversível. Esse período pode ser estimado usando-se os determinantes da oxigenação sistêmica descritos no Capítulo 10. O volume de O_2 no sangue circulante normalmente é cerca de 800 mL (ver Tabela 10.1), que é equivalente ao conteúdo total de O_2 (porque o oxigênio não é armazenado nos tecidos). O consumo de O_2 corporal total em adultos em repouso é de cerca de 250 mL/min (ver Tabela 10.2), que irá consumir o conteúdo de O_2 corporal total de um litro em apenas quatro minutos. Portanto, *após a cessação do fluxo sanguíneo por uma parada cardíaca, a depleção de oxigênio e a morte celular anóxica podem ser esperadas após quatro a cinco minutos*. Logo, a RCP deve ser iniciada dentro desse período limitado de tempo para que haja alguma chance de sucesso.

Compressões torácicas

As recomendações mais recentes para as compressões torácicas são resumidas na Tabela 17.1 (6). A principal característica é a *ênfase nas compressões torácicas precoces e ininterruptas*.

Compressões torácicas iniciais

Para a ressuscitação inicial, os primeiros atendentes devem *iniciar com uma série de 30 compressões torácicas, seguidas por duas respirações de resgate*. As compressões torácicas devem ser fornecidas a uma frequência de pelo menos 100/min. A proporção inicial de compressão/ventilação de 30/2 deve ser repetida até que seja colocada uma via aérea avançada (p. ex., um tubo endotraqueal). Daí em diante, as inflações pulmonares são fornecidas em inter-

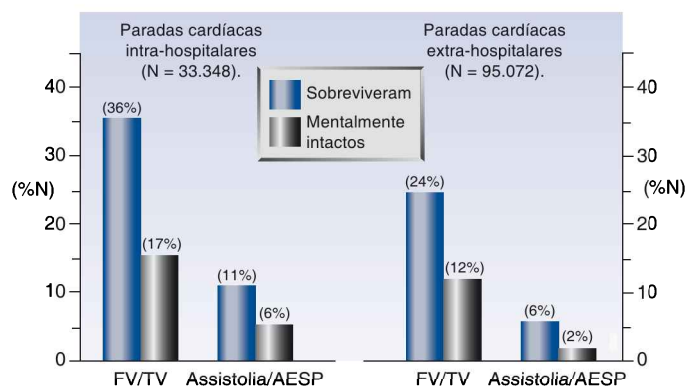


FIGURA 17.1 Taxas de sobrevivência e recuperação neurológica satisfatória em paradas cardíacas que ocorreram dentro de hospitais (gráfico da esquerda) e fora do hospital (gráfico da direita), agrupados de acordo com o distúrbio de ritmo responsável. N, número total de indivíduos incluídos no relato; FV, fibrilação ventricular; TV, taquicardia ventricular; AESP, atividade elétrica sem pulso. Dados das Referências 2 e 3.

valos regulares (ver adiante) enquanto as compressões torácicas continuam sem interrupção.

ARGUMENTO: a ênfase nas compressões torácicas precoces é baseada na observação de que retardos para iniciar a RCP têm um efeito adverso na sobrevivência (ver adiante) (6). A importância das compressões torácicas em relação à ventilação é demonstrada pela prática de *RCP apenas manual* (apenas compressões torácicas) que tem o mesmo benefício na sobrevivência que a RCP-padrão (compressões torácicas mais respirações de resgate) no período inicial de ressuscitação (7). As compressões torácicas podem produzir débitos cardíacos (DCs) que são 25% ou 30% do normal (6), mas esse efeito diminui rapidamente com retardos no início da RCP.

Evitando interrupções

Evitar interrupções desnecessárias nas compressões torácicas também é enfatizado. Estudos observacionais mostraram que interrupções nas compressões torácicas são comuns, e o tempo acumulado dessas interrupções pode ser de até 50% do tempo total da ressuscitação (8). Considera-se que o prolongamento do tempo sem compressões torácicas tenha um efeito negativo sobre o desfecho (6), embora haja evidências contrárias a essa visão (9).

Ventilação

Antes da intubação endotraqueal, a respiração de resgate é fornecida por uma máscara facial conectada a uma bolsa de ventilação autoinflável (p. ex., Respirador Ambu) que se enche com oxigênio. A bolsa é comprimida manualmente para fornecer a respiração, e duas respirações são fornecidas para cada 30 compressões torácicas, como citado. Após a colocação de um tubo endotraqueal, *inflações pulmonares são fornecidas em intervalos de seis a oito segundos (8-10 respirações/min)* usando o mesmo tipo de bolsa de ventilação autoinflável que é usada com a máscara. O *volume recomendado para cada insuflação pulmonar é de 6 a 7 mL/kg (6)*, ou cerca de 500 mL em um adulto de tamanho médio.

Recomendações para compressões torácicas

1. Compressões torácicas devem ser fornecidas a uma frequência de pelo menos 100/min.
2. Cada compressão torácica deve deprimir o meio do esterno pelo menos 5 cm permitindo que o tórax retorne completamente ao normal para deixar que o coração se encha antes da próxima compressão.
3. Os primeiros atendentes devem iniciar a RCP com uma série de 30 compressões torácicas, seguidas por duas respirações de resgate. Essa proporção compressão/ventilação (30/2) é continuada até a colocação de uma via aérea avançada (p. ex., tubo endotraqueal).
4. As compressões torácicas não devem ser interrompidas, a não ser que seja absolutamente necessário (p. ex., para fornecer choques elétricos).
5. Quando possível, aqueles que estão aplicando as compressões torácicas devem ser substituídos a cada um a dois minutos para prevenir a ocorrência de compressões superficiais por fadiga.

Volumes de insuflação

O volume das inflações pulmonares não é monitorado durante a “ventilação com bolsa” e grandes volumes de insuflação são considerados comuns durante a RCP (6), resultando em hiperinsuflação preocupante dos pulmões (10).

A aderência aos volumes de insuflação recomendados (6-7 mL/kg) é possível quando a capacidade da bolsa de insuflação é conhecida. Por exemplo, se a bolsa tem uma capacidade de um litro, a compressão da bolsa até que ela esteja meio-cheia irá fornecer cerca de 500 mL para insuflação pulmonar. (A capacidade da maioria das bolsas de ventilação de adultos é de um a dois litros.) Um método alternativo é usar uma mão para comprimir a bolsa de ventilação. Isso gera um volume de 600 a 800 mL (observação pessoal) e é improvável de produzir hiperinsuflação em curto prazo.

Hiperventilação durante a ressuscitação cardiopulmonar

Velocidades de insuflação pulmonar rápidas são comuns durante a RCP (10, 11), e velocidades médias de 30 inflações por minuto (três vezes a velocidade recomendada) têm sido relatadas (11). O problema com as frequências respiratórias muito rápidas é que o tempo é insuficiente para o esvaziamento pulmonar e isso leva à hiperinsuflação progressiva e à pressão positiva ao final da expiração (PEEP, do inglês *positive end-expiratory pressure*). Isso é chamado *hiperinsuflação dinâmica* e é descrito em mais detalhes no Capítulo 27. O aumento da pressão intratorácica associada com a PEEP tem dois efeitos adversos. Primeiro, porque reduz o retorno venoso ao coração, que limita a capacidade das compressões torácicas em aumentar o DC. Segundo, também pode haver redução da pressão de perfusão coronariana (10), que é um importante determinante do desfecho na parada cardíaca. Esses efeitos adversos fornecem um motivo para evitar velocidades rápidas na “ventilação com bolsas”.

Ressuscitação cardiopulmonar de alta qualidade

As práticas listadas na Tabela 17.2 (que foram descritas nesta seção) são consideradas essenciais para prover uma RCP de alta qualidade (6). Esta tabela foi incluída para fornecer uma lista de verificação para atingir o mais alto grau de desempenho na RCP.

Os elementos da ressuscitação cardiopulmonar de alta qualidade

1. Velocidade das compressões torácicas de pelo menos 100 por minuto.
2. Profundidade das compressões torácicas de pelo menos 5 cm.
3. Permitir que o tórax volte à posição normal após cada compressão.
4. Minimizar as interrupções nas compressões torácicas.
5. Evitar ventilação excessiva.

SUORTE AVANÇADO À VIDA

O suporte cardiovascular avançado à vida, ou SCAV, inclui inúmeras intervenções, inclusive intubação das vias aéreas, ventilação mecânica (VM), desfibrilação e administração de medicamentos de suporte à vida (12). Esta seção se concentra no uso da desfibrilação e das medicações e irá descrever essas intervenções usando uma abordagem baseada no ritmo. Essa abordagem divide o manejo da parada cardíaca em duas vias: uma para o manejo da fibrilação ventricular (FV) e da taquicardia ventricular sem pulso (TV), e a outra para o manejo da atividade elétrica sem pulso (AESP) e assistolia.

Fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso

Os desfechos da parada cardíaca são mais favoráveis quando o ritmo inicial é a FV ou a TV sem pulso, como demonstrado na Figura 17.1. Esse é o resultado da cardioversão elétrica imediata, como será descrito a seguir.

Desfibrilação

A cardioversão elétrica usando choques assíncronos (isto é, não associados ao complexo QRS), que é chamada desfibrilação, é a medida de ressuscitação mais eficaz para a parada cardíaca associada com FV e TV sem pulso. O benefício na sobrevida da desfibrilação é tempo-dependente; ou seja, o tempo entre a parada cardíaca e o primeiro eletrochoque é o fator mais importante na determinação da probabilidade de sobrevida (12, 14). Observa-se que 40% dos pacientes sobreviveram quando o primeiro choque foi administrado cinco minutos após a parada, e apenas 10% dos pacientes sobreviveram quando a desfibrilação foi retardada em até 20 minutos após a parada. Esses resultados enfatizam a importância da desfibrilação imediata quando a FV ou a TV sem pulso são vistas pela primeira vez em uma vítima de parada cardíaca.

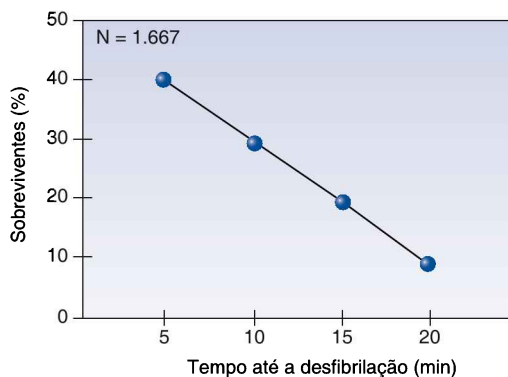


FIGURA 17.2 Sobrevida em paradas cardíacas fora do hospital com arritmias “passíveis de choque” (FV/TV sem pulso) em relação ao tempo passado desde o início da parada cardíaca e a tentativa inicial de desfibrilação. N, número de casos estudados. Dados da Referência 14.

ENERGIA DO IMPULSO: os desfibriladores modernos fornecem corrente baseada na energia armazenada, e a força dos impulsos é expressa em joules (J), que é uma unidade de energia térmica (ver Apêndice 1). A força apropriada para a cardioversão efetiva é determinada pelo formato de onda da energia do impulso. Ondas bifásicas (usadas nos novos desfibriladores) são eficazes em níveis mais baixos de energia do que as ondas monofásicas (usadas por desfibriladores mais antigos). *Para término da FV e TV sem pulso, as forças eficazes do impulso são 120 a 200 J para choques bifásicos e 360 J para choques monofásicos* (12, 13). Os desfibriladores manuais usados em hospitais requerem que o operador selecione o nível de energia desejado para o impulso, ao passo que os desfibriladores externos automáticos (AEDs) usam um nível pré-selecionado de energia.

Protocolo de manejo

O fluxograma na Figura 17.3 é o algoritmo para SCAV para parada cardíaca em adultos. A metade esquerda do diagrama é o manejo da parada cardíaca associada com FV e TV sem pulso. As principais características do manejo são resumidas a seguir.

1. O manejo inclui uma série de três tentativas de desfibrilação, se necessário, e a descarga elétrica deve ser a mesma para cada desfibrilação. A força recomendada da descarga elétrica é de 120 a 200 J, para ondas bifásicas, e de 360 J, para ondas monofásicas (12, 13).
2. Para cada tentativa de desfibrilação, um membro da equipe de ressuscitação carrega o desfibrilador e seleciona a descarga elétrica, e outro membro da equipe fornece compressões torácicas. As compressões torácicas são suspensas quando o choque de desfibrilação é fornecido, sendo retomadas imediatamente em seguida. Pelo menos dois minutos de compressões torácicas ininterruptas são recomendadas após a desfibrilação antes que as compressões sejam interrompidas novamente para verificar o ritmo pós-choque. Se o ritmo estiver inalterado, o processo é repetido duas vezes, se necessário.
3. Se for necessária uma segunda tentativa de desfibrilação, são iniciadas injeções em bólus de adrenalina usando uma dose de 1 mg IV (ou intraóssea – IO) a cada três a cinco minutos, e essas são continuadas pela duração do esforço de ressuscitação. Uma única dose de *vasopressina* (40 unidades IV) pode substituir a primeira ou segunda dose de adrenalina.
4. Se for necessária uma terceira tentativa de desfibrilação, *amiodarona* é administrada em uma dose IV (ou IO) de 300 mg, que pode ser seguida por uma segunda dose de 150 mg, se necessário.

A falha em terminar a FV ou a TV com a primeira ou segunda tentativa de desfibrilação tem um mau prognóstico, porque, quanto mais tempo a arritmia persistir, menor a probabilidade de um desfecho bem-sucedido.

Assistolia/atividade elétrica sem pulso

O manejo da parada cardíaca associada com AESP ou assistolia ventricular é notoriamente malsucedido, como indicado na Figura 17.1. Os principais elementos no manejo são mostrados na metade direita da Figura 17.3. A prin-

principal intervenção é a terapia vasopressora com adrenalina usando o mesmo esquema de dose usado para FV e TV sem pulso. A desfibrilação não é tentada, a não ser que o ritmo cardíaco se altere para FV ou TV.

Causas reversíveis de atividade elétrica sem pulso

A AESP oferece alguma esperança porque há causas reversíveis, e as proeminentes são lembradas facilmente com a letra T: isto é, pneumotórax de ten-

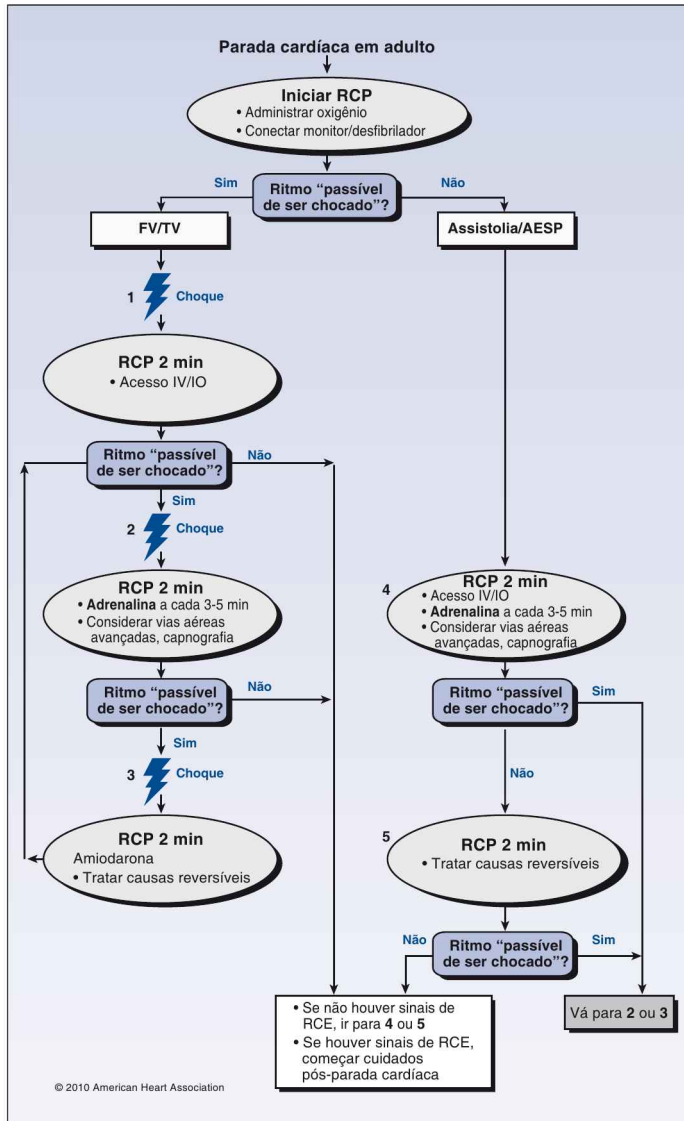


FIGURA 17.3 Algoritmo de suporte cardiovascular avançado à vida para parada cardíaca. RCP, ressuscitação cardiopulmonar; AESP, atividade elétrica sem pulso; FV, fibrilação ventricular; TV, taquicardia ventricular; RCE, retorno à circulação espontânea. Adaptada da Referência 12.

são, tamponamento pericárdico, tromboembolia pulmonar e oclusão trombótica das artérias coronárias. Infelizmente, há pouco tempo para uma investigação diagnóstica durante uma parada cardíaca, mas o tamponamento pericárdico e o pneumotórax de tensão podem ser identificados rapidamente à beira do leito usando imagem de ultrassom, que está prontamente disponível em muitas UTIs.

Medicamentos de ressuscitação

O uso de medicamentos é considerado um tratamento de segunda linha na parada cardíaca, pois não há um benefício documentado na sobrevida (12). Isso pode não ser surpreendente, considerando-se que os medicamentos são administrados no momento do colapso cardiovascular, quando o seu fornecimento a locais-alvo é lento e pode até mesmo não ocorrer. Os medicamentos para parada cardíaca são agentes vasopressores ou antiarrítmicos, e os esquemas terapêuticos recomendados para cada medicamento é mostrado na Tabela 17.3.

Vasopressores

ADRENALINA: a adrenalina produz vasoconstrição sistêmica, que é acompanhada por um aumento na pressão de perfusão coronariana (a diferença entre as pressões aórtica e de relaxamento do átrio direito durante o tempo entre as compressões torácicas). Isso é demonstrado na Figura 17.4 (15). Nesse caso, há um aumento de 30% na pressão de perfusão coronariana após a adrenalina IV, e o efeito dura pelo menos três minutos (o intervalo de tempo

Medicamentos para suporte cardiovascular avançado à vida	
Medicamento	Esquema terapêutico e comentários
Vasopressores	
Adrenalina	Dose: 1 mg IV/IO a cada três a cinco minutos. Comentário: o efeito vasopressor pode aumentar a pressão de perfusão coronariana, mas a estimulação cardíaca é contraproducente.
Vasopressina	Dose: 40 unidades em dose única. Comentário: pode substituir a primeira ou a segunda dose de adrenalina, para reduzir a estimulação cardíaca. Nenhuma vantagem comprovada.
Agentes antiarrítmicos	
Amiodarona	Dose: 300 mg IV/IO, depois 150 mg, se necessário. Comentário: antiarrítmico de escolha para FV/TV refratárias à desfibrilação e aos vasopressores.
Lidocaína	Dose: 1-1,5 mg/kg IV/IO, depois 0,5-0,75 mg/kg a cada cinco a dez minutos, se necessário, até um total de 3 mg/kg. Pode usar 1-4 mg/min para manutenção. Comentário: alternativa à amiodarona, mas menos eficaz.
Magnésio	Dose: 1-2 g IV/IO em cinco minutos. Comentário: usado para TV polimórfica associada com intervalo QT prolongado (<i>torsade de pointes</i>).

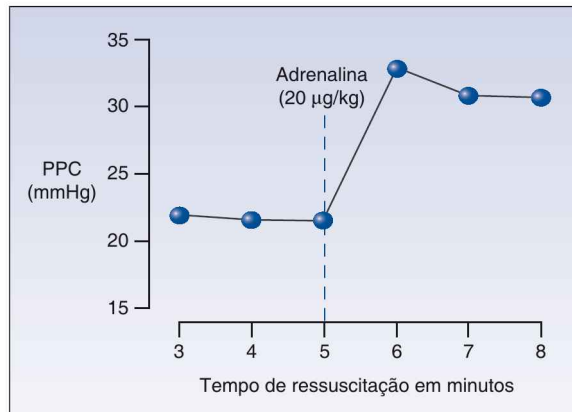


FIGURA 17.4 O efeito da adrenalina intravenosa sobre a pressão de perfusão coronariana (PPC) durante a ressuscitação de parada cardíaca com FV/TV sem pulso. Dados da Referência 15.

recomendado entre doses de adrenalina). A desvantagem com a adrenalina é a estimulação cardíaca mediada por receptor β , que pode apagar o benefício do aumento da perfusão coronariana e também tem sido implicada na insuficiência cardíaca pós-ressuscitação (15).

O uso da adrenalina está associado com uma taxa aumentada de RCE, mas a taxa de mortalidade está inalterada (12, 16).

VASOPRESSINA: a vasopressina é um vasoconstritor não adrenérgico que é recomendado apenas em dose única (40 unidades administradas em bólus IV) para substituir a primeira ou a segunda dose de adrenalina (12). A vantagem da vasopressina é a ausência de estimulação cardíaca, mas a vasopressina também causa vasoconstrição coronariana, que é contraproducente. Estudos clínicos mostraram não haver nenhum benefício quando a vasopressina foi usada em lugar da adrenalina (17).

Agentes antiarrítmicos

AMIODARONA: a amiodarona é o agente antiarrítmico preferido para parada cardíaca associada com FV/TV que é refratária à desfibrilação e à terapia vasopressora (12). Essa preferência é baseada em estudos clínicos que mostram resultados superiores com a amiodarona comparada com placebo (18) ou lidocaína (19). Todavia, os resultados superiores com a amiodarona são limitados à maior sobrevida na admissão ao hospital, mas não na alta hospitalar.

LIDOCAÍNA: a lidocaína é o agente antiarrítmico tradicional usado em casos de FV e TV sem pulso refratárias ao choque, mas é menos eficaz do que a amiodarona e deve ser usada apenas quando a amiodarona não estiver disponível.

MAGNÉSIO: o magnésio intravenoso é usado para a TV polimórfica, mas apenas quando essa arritmia está associada a um intervalo QT prolongado

(*torsade de pointes*). O reconhecimento e o tratamento da TV polimórfica são descritos no Capítulo 15.

A via endotraqueal

Nos raros momentos em que o acesso intravenoso ou intraósseo não está disponível, alguns medicamentos de SCAV (ou seja, adrenalina, vasopressina e lidocaína) podem ser administrados por injeção nas vias aéreas por meio de um tubo endotraqueal. A dose endotraqueal de cada medicamento deve ser 2 a 2,5 vezes a dose IV recomendada (p. ex., 2-2,5 mg para adrenalina) (12).

MONITORAÇÃO DURANTE A RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR

A monitoração do RCE é limitado à palpação dos pulsos carotídeos, mas isso é desencorajado como prática isolada (12), porque a busca pelos pulsos frequentemente requer a interrupção das compressões torácicas por longos períodos, e com frequência há incertezas sobre a presença ou ausência de pulsos (20a). A pressão parcial arterial/alveolar de gás carbônico ($\text{PaCO}_2/\text{PACO}_2$) ao final da expiração e a saturação venosa central de oxigênio (SvcO_2) fornecem uma avaliação mais confiável da circulação e podem ser usados para prever a probabilidade de RCE.

Pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração

A medida da pressão parcial de gás carbônico (PCO_2) ao final da expiração é descrita em detalhes no Capítulo 21. A PCO_2 no gás expirado ao final da expiração (PCO_2 ao final da expiração) é uma medida do balanço entre a ventilação e a perfusão pulmonar (balanço V/Q). A PCO_2 ao final da expiração varia diretamente (na mesma direção) com as alterações no DC em relação à ventilação, e quando a *ventilação alveolar é constante, alterações na PCO_2 ao final da expiração refletem alterações proporcionais no DC* (p. ex., uma redução de 30% na PCO_2 ao final da expiração indica uma redução de 30% no DC). A PCO_2 ao final da expiração normalmente é equivalente à PaCO_2 (isto é, cerca de 40 mmHg), mas pode ser mais baixa do que a PaCO_2 em condições pulmonares associadas com aumento do espaço morto fisiológico (isto é, coeficiente $V/Q > 1$).

Valor preditivo

A monitoração do CO_2 ao final da expiração fornece uma medida da PCO_2 expirada para cada respiração, e medidas seriadas durante a RCP podem ser usadas para identificar quando o RCE ocorre, ou se é improvável de ocorrer. O gráfico na Figura 17.5 mostra as alterações seriadas na PCO_2 ao final da expiração durante 20 minutos de RCP em pacientes que atingem RCE e em pacientes que não atingem RCE (20b). Observa-se que pacientes que atingiram RCE mostraram um aumento progressivo na PCO_2 ao final da expiração durante o período de ressuscitação, e pacientes que não atingiram RCE mostraram um declínio progressivo na PCO_2 ao final da expiração. A PCO_2 ao final da expiração que separou os responsivos dos não responsivos nes-

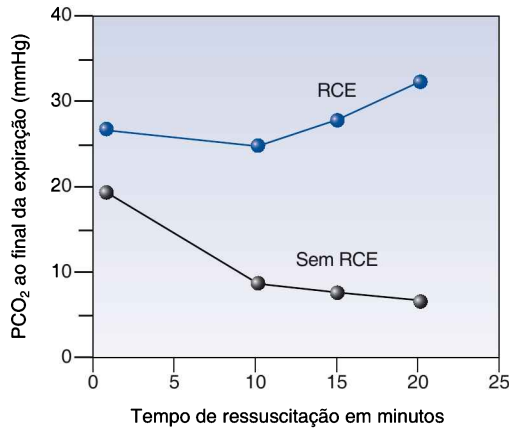


FIGURA 17.5 Alterações serialadas na PCO₂ ao final da expiração em relação ao retorno da circulação espontânea (RCE) durante a ressuscitação de parada cardíaca com FV/TV sem pulso. Os pontos dos dados representam valores médios para os pacientes em cada grupo. Da Referência 20b.

se estudo foi de 15 mmHg após 20 minutos de RCP. Outros estudos mostraram um valor discriminante de 10 mmHg separando sobreviventes de não sobreviventes (21, 22).

Os estudos disponíveis indicam que um *desfecho bem-sucedido é improvável se a PCO₂ ao final da expiração não for maior do que 10-15 mmHg após 20 minutos de RCP*. Quando a PCO₂ ao final da expiração permanece acima desse nível, a ressuscitação continuada por até uma hora e meia tem sido associada com desfechos favoráveis (23).

Saturação venosa central de oxigênio

Como descrito no Capítulo 10, a SvcO₂ da hemoglobina (Hb) no sangue venoso central (veia cava superior [VCS]) é uma medida do equilíbrio entre a distribuição sistêmica de O₂ (DO₂) e a captação sistêmica de O₂ (VO₂). Quando a VO₂ é constante, uma diminuição na DO₂ (p. ex., por um baixo DC) é acompanhada por uma diminuição na SvcO₂. A SvcO₂ normal é cerca de 70 a 80% (ver Capítulo 10), e há evidência de que a *falha em atingir uma SvcO₂ ≥ 30% durante a RCP está associada com falha em atingir RCE* (24). O valor da SvcO₂ durante a RCP é limitada pela necessidade de um cateter venoso central (CVC).

MANEJO PÓS-RESSUSCITAÇÃO

O objetivo imediato da RCP é a RCE, mas isso não garante uma recuperação satisfatória. De fato, pesquisas com vítimas de parada cardíaca que sobrevivem à ressuscitação inicial indicam que *cerca de 70% não sobrevivem para ter alta hospitalar* (25). Esta seção descreve alguns problemas comuns encontrados nos dias que seguem a RCE e algumas modalidades de tratamento que podem aliviar alguns desses problemas.

Síndrome pós-parada cardíaca

A liberação de sangue de áreas de isquemia desencadeia uma resposta inflamatória que pode lesar órgãos vitais. Essa *lesão de reperfusão* é responsável pela *síndrome pós-parada cardíaca*, que é caracterizada por disfunção em um ou mais órgãos importantes (envolvendo mais frequentemente o cérebro e o coração) no período inicial após a ressuscitação bem-sucedida da parada cardíaca (25, 26). As principais características dessa síndrome são resumidas a seguir:

1. *Lesão cerebral* é a manifestação mais comum da síndrome pós-parada cardíaca e é responsável por 23 a 68% das mortes após parada cardíaca (25). As manifestações incluem o não acordar, a mioclonia e as convulsões generalizadas. A elevada prevalência de lesão cerebral após parada cardíaca é atribuída à limitada tolerância à isquemia e à predisposição à lesão oxidativa de reperfusão.
2. *Disfunção cardíaca* pós-parada é uma combinação de disfunção sistólica e diastólica que pode progredir para choque cardiogênico dentro de horas após a RCE (25). O problema subjacente é um tipo de lesão de reperfusão conhecido como miocárdio "atorado", que geralmente se resolve dentro de 72 horas (25).
3. *Síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (SIRS) (ver Tabela 14.2) é quase universal após parada cardíaca e pode resultar em lesão inflamatória disseminada com falência multiorgânica e choque circulatório. Essa condição pode ser descrita como "lesão de reperfusão corporal total" e geralmente é aparente dentro de 24 horas após a parada cardíaca. (Ver Capítulo 14 para uma descrição de choque inflamatório.)

O nexo da síndrome pós-parada cardíaca é a *lesão inflamatória mediada por metabólitos tóxicos do oxigênio* (ver Figura 14.1) (27). Assim como em outras condições potencialmente fatais envolvendo lesão oxidativa, pouca atenção tem sido dada ao suporte das defesas antioxidantes como modalidade terapêutica. Uma possível relevância neste aspecto, o consumo de antioxidantes endógenos é reduzido pela hipotermia (28), que também é o tratamento mais eficaz para lesão pós-parada cardíaca (ver adiante).

Manejo da temperatura-alvo

A hipotermia induzida, conhecida anteriormente como *refrigeração humana* (29), foi introduzida no manejo de vítimas de parada cardíaca na metade do século XX (30), mas foi abandonada devido à incerteza a respeito dos benefícios e riscos da hipotermia agressiva (< 30 °C) usada naquele momento. Cerca de 40 anos mais tarde (2002), foram publicados dois estudos mostrando que os sobreviventes comatosos de parada cardíaca que eram tratados com 12 a 24 horas de hipotermia moderada (32-34 °C) tinham desfechos neurológicos mais favoráveis e menos mortes (31, 32). Os resultados de um desses estudos (o maior) são mostrados na Figura 17.6 (31). De acordo com esses resultados, a hipotermia moderada preveniu um desfecho neurológico desfavorável para cada seis pacientes tratados e impediu uma morte para cada sete pacientes tratados. Desde que esses resultados foram publicados,

a hipotermia moderada induzida, atualmente chamada de *manejo da temperatura-alvo*, ou MTA (33), foi adotada com entusiasmo para pacientes que não acordavam após RCE. As características gerais da MTA são apresentadas na Tabela 17.4 (26, 27, 30-33).

Quem se beneficia?

Os relatórios originais de benefício com a hipotermia moderada incluíram casos de parada cardíaca fora do hospital associada com FV/TV sem pulso (31, 32), e essa condição foi considerada inicialmente a única indicação para hipotermia moderada. Todavia, devido à grande promessa com MTA, ela agora é uma consideração *para qualquer paciente que não acorda após RCE* (26), independentemente do ritmo associado ou do local da parada cardíaca. As únicas contraindicações absolutas à MTA são hipotermia preexistente ($< 34\text{ }^{\circ}\text{C}$), sangramento importante ou crioglobulinemia. Instabilidade hemodinâmica e choque cardiogênico não são considerados contraindicações absolutas à MTA (26).

O método

O resfriamento de superfície tem sido o método mais popular de MTA, mas o resfriamento endovascular está ganhando a preferência porque tem me-

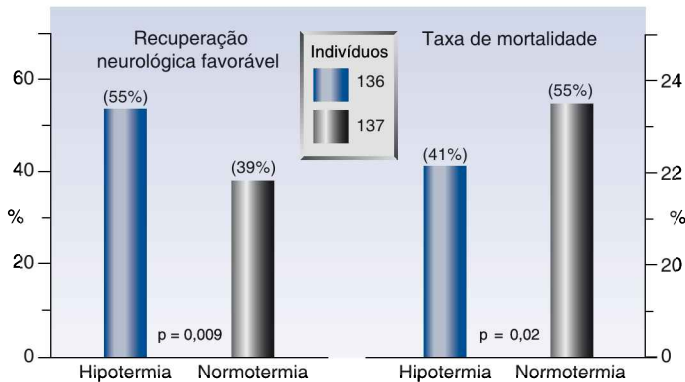


FIGURA 17.6 Desfechos clínicos com hipotermia moderada ($32\text{-}34\text{ }^{\circ}\text{C}$ ¹) e manejo convencional (normotermia) em sobreviventes comatosos de parada cardíaca fora do hospital por FV/TV sem pulso. Dados da Referência 31.

¹N. de R.T. O termo “hipotermia moderada” popularizou-se para temperaturas $\sim 32\text{-}34\text{ }^{\circ}\text{C}$ para diferir de “hipotermias agressivas” (temperaturas $< 32\text{ }^{\circ}\text{C}$). Entretanto, um importante trabalho publicado em 2013 (Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al: Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *New Engl J Med* 2013; 369:2197–2206) e, portanto, posterior à data de publicação da edição em inglês desta obra, sugerem que hipotermia = $36\text{ }^{\circ}\text{C}$ é tão efetiva quanto temperatura = $33\text{ }^{\circ}\text{C}$. A expressão “hipotermia moderada” tem sido por vezes usada para descrever o grupo de temperatura = $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, e não o de $33\text{ }^{\circ}\text{C}$, como descrito neste texto. É importante então ressaltar que não há na literatura uma padronização sobre a temperatura que define o que é “hipotermia moderada”.

nor risco de tremores, e evita o problema de resfriamento errático da superfície por vasoconstrição cutânea induzida pelo frio. O método de resfriamento endovascular requer a inserção de um CVC especializado, mas isso é realizado facilmente durante a fase de indução do resfriamento (ver adiante). Ambos os tipos de resfriamento são ideais quando automatizados, e inúmeros sistemas automatizados estão disponíveis comercialmente.

Os pacientes que recebem MTA são intubados e ventilados mecanicamente e têm cateteres vesicais equipados com termistores para monitorar a temperatura corporal. Embora os pacientes estejam comatosos, infusões de agentes sedativos (p. ex., midazolam, propofol ou fentanil) frequentemente são usadas para aliviar os possíveis tremores. O processo de resfriamento na MTA é dividido em três fases: indução, manutenção e reaquecimento.

INDUÇÃO: o resfriamento rápido é aconselhado com salina ou Ringer lactato gelados (4 °C) infundidos em alíquotas de 500 mL a cada 10 minutos até que a temperatura corporal caia a 34 °C ou o volume de infusão atinja 30 mL/kg. Os calafrios são comuns durante a fase de indução e são contraproducentes por aumentarem a temperatura corporal. Os calafrios podem ser controlados com *propofol* (0,1-0,2 mg/kg/min IV), *midazolam* (0,02-0,1 mg/kg/h IV) ou *fentanil* (25-100 µg/h IV), ao passo que o *magnésio* (5 g IV em 5 horas) também pode ser eficaz (25). Calafrios refratários são manejados com bloqueadores neuromusculares (p. ex., *cisatracúrio*, 0,15-0,2 mg/kg IV em bólus, depois 1-2 µg/kg/min, se necessário).

MANUTENÇÃO: após a indução, sistemas automatizados de resfriamento de superfície ou endovascular mantêm a temperatura corporal em 32 a 34 °C pelas próximas 24 horas. *Bradycardia* é comum durante hipotermia, mas geralmente não necessita de intervenção. *Hipotensão* pode ocorrer como resultado de diurese induzida pelo frio e depressão cardíaca, sendo manejada com infusões de volume inicialmente, seguidas por um vasopressor

Manejo da temperatura-alvo

Indicações	Pacientes que não acordam após RCE.
Contraindicações	Temperatura corporal < 34 °C, sangramento importante, crioglobulinemia.
Plano de tratamento	Reduzir a temperatura corporal para 32-34 °C por 24 horas. Começar logo que possível após RCE.
Métodos de resfriamento	Resfriamento de superfície e resfriamento endovascular.
Protocolo	Infundir solução salina gelada (4 °C) até que a temperatura corporal esteja em 34 °C, depois manter a temperatura em 32-34 °C por 24 horas e reaquecer a 0,25-0,5 °C/h.
Complicações	Calafrios, bradicardia, hipotensão, diurese, hipocaliemia, infecção.
Benefícios	Previne um desfecho neurológico desfavorável para cada seis pacientes tratados e previne um desfecho fatal em cada sete pacientes tratados [†] .

[†] Relatado para paradas cardíacas por FV/TV fora do hospital (31). RCE, retorno da circulação espontânea. Das Referências 25, 26, 30-33.

(p. ex., noradrenalina) se necessário. *Hipocaliemia* é comum (pelo potássio que se move para dentro das células) e deve ser tratada cuidadosamente para prevenir hipercalemia durante reaquecimento. Quando disponível, o registro contínuo do ECG é aconselhado durante MTA porque *um estado epiléptico não convulsivo tem sido relatado em cerca de 10% dos pacientes* (34).

REAQUECIMENTO: o reaquecimento lento (0,25-0,5 °C/h) é recomendado e geralmente é manejado pelo sistema de resfriamento automatizado. Deve-se ficar atento para a ocorrência de hipercalemia durante o reaquecimento (quando o potássio se move de volta para fora das células), especialmente quando a reposição agressiva de potássio foi usada durante hipotermia.

Após o reaquecimento, é importante descontinuar a sedação logo que possível, porque a sedação residual pode prolongar o tempo até o despertar. A avaliação de pacientes que falham em acordar logo após o reaquecimento é descrita mais adiante.

Febre

Como esperado a partir dos efeitos benéficos da hipotermia, a febre após a parada cardíaca está associada com desfechos neurológicos desfavoráveis (35). Portanto, a terapia antipirética imediata é aconselhada para pacientes com febre que não recebem MTA, ou para febre de rebote que pode seguir a MTA. O *paracetamol* é o agente antipirético-padrão e é administrado em doses de 650 mg ou 1.000 mg IV ou via sonda de alimentação a cada seis horas, com uma dose máxima diária de 4 g. Pacientes com insuficiência hepática não devem fazer uso de paracetamol.

Controle glicêmico

A hiperglicemia após parada cardíaca está associada a um desfecho neurológico desfavorável (36), embora não haja evidência de que o controle da glicemia após a parada cardíaca melhore o desfecho neurológico. O controle rígido da glicemia em pacientes de UTI está associado com episódios frequentes de hipoglicemia (37), portanto uma *faixa maior do que o normal de 144 a 180 mg/dL* para a glicemia é considerada uma meta razoável (26). Como um adjuvo a essa prática, é prudente evitar soluções intravenosas contendo glicose, sempre que possível.

Previsão da recuperação neurológica

Em pacientes que não recuperam a consciência após a RCP ou a hipotermia induzida, a determinação isolada mais importante é a probabilidade de recuperação neurológica. Os sinais tradicionais que preveem um desfecho neurológico desfavorável são baseados em observações realizadas antes de a hipotermia ter sido adotada como uma modalidade de tratamento (38, 39). Esses sinais não se aplicam a pacientes que são tratados com hipotermia (40-42). As seções seguintes descrevem os sinais que preveem um desfecho prognóstico desfavorável após RCP, e se esses sinais também se aplicam a pacientes tratados com hipotermia. Essas informações são resumidas na Tabela 17.5.

Tabela 17.5 Sinais preditivos de um desfecho desfavorável em pacientes que não recuperam a consciência após ressuscitação cardiopulmonar ou hipotermia induzida

Maus sinais prognósticos	Após RCP	Após hipotermia
Ausência de reflexo pupilar à luz no 3° dia	✓	✓
Ausência de reflexos corneanos no 3° dia	✓	✓
Escore motor de GCS ≤ 2 no 3° dia [†]	✓	
Estado epiléptico generalizado	✓	
Estado epiléptico mioclônico no 1° dia	✓	✓

[†]Um escore motor de ≤ 2 no Escore de Coma de Glasgow (GCS) indica ausência de resposta motora ou uma resposta motora extensora anormal (postura descerebrada) a um estímulo doloroso. RCP, ressuscitação cardiopulmonar. Das Referências 38-43.

Tempo até despertar

Após RCP, a maioria (80%-95%) dos pacientes que recuperam a consciência estão despertos após 72 horas (38, 40), mas pode levar sete dias ou mais para todos os pacientes despertarem (38). Há uma percepção de que a hipotermia prolonga o tempo até despertar, mas isso não foi provado. Em um estudo retrospectivo (40), o tempo médio até despertar foi o mesmo (dois dias) após RCP e após hipotermia, e uma maior porcentagem dos pacientes que receberam hipotermia estão despertos em 72 horas (91%), comparado com pacientes que não receberam hipotermia (79%). Em geral, o tempo até despertar pode ser um mau preditor do desfecho neurológico na primeira semana após a RCP, com ou sem hipotermia. A sedação residual pode ter um papel em prolongar o tempo até despertar, particularmente em pacientes que são tratados com hipotermia (40).

Reflexos do tronco cerebral

A ausência de reflexos do tronco cerebral é altamente preditiva de um desfecho desfavorável em pacientes que permanecem comatosos após RCP e hipotermia. Quando os reflexos luminosos pupilares ou reflexos corneanos estão ausentes três dias após RCP ou hipotermia, nenhum dos pacientes tem uma recuperação neurológica satisfatória (39, 41, 42).

Melhor resposta motora

Pacientes que permanecem comatosos por 72 horas após RCP não têm chance de uma recuperação neurológica satisfatória se não mostrarem resposta motora à dor, ou uma resposta motora anormal (isto é, postura descerebrada) (38, 39). Contudo, quando é usada hipotermia, até 25% dos pacientes que não mostram resposta motora em 72 horas terão uma resposta satisfatória (43). Portanto, respostas motoras insatisfatórias em 72 horas não preveem um mau resultado em pacientes tratados com hipotermia.

Estado epiléptico

O estado epiléptico mioclônico (movimentos repetitivos, irregulares da face, tronco e extremidades) frequentemente aparecem nas primeiras 24 horas após uma parada cardíaca (41) e é um mau sinal prognóstico para recuperação em todos os pacientes, inclusive aqueles que recebem hipotermia (39, 41, 42). O estado epiléptico generalizado (movimentos tônico-clônicos repetitivos da face, tronco e extremidades), incluindo estado epiléptico não convulsivo (movimentos não convulsivos), é um mau sinal prognóstico sem hipotermia, mas nem sempre indica um desfecho desfavorável após hipotermia (41).

Sedação e prognóstico

A avaliação prognóstica após hipotermia requer mais estudos; todavia, um aspecto que está emergindo é a possível interferência de sedação não suspeitada na avaliação neurológica após hipotermia. A administração de opiáceos e outros medicamentos sedativos é comum durante a hipotermia e reaquecimento (que pode durar 30 horas ou mais), e a redução do metabolismo do medicamento pela hipotermia pode resultar em sedação prolongada após o procedimento. Isso pode prolongar o tempo até o despertar e gerar sinais equívocos de uma recuperação neurológica insatisfatória. Atenção ao limite do uso de medicamentos sedativos, se possível, durante hipotermia e reaquecimento irá limitar o risco de erros na interpretação da não responsividade persistente, podendo evitar a situação embaraçosa na qual um paciente acorda após você ter garantido à família que há pouca ou nenhuma chance de despertar.

PALAVRA FINAL**Percepção**

A RCP sempre teve uma popularidade muito maior do que merecia. Isso é evidente em pesquisas com o público em geral, no qual 95% dos que responderam têm expectativas não realísticas sobre a RCP (44), inclusive a percepção de que mais da metade das vítimas de parada cardíaca não apenas sobrevivem, mas retornam à vida diária sem efeitos residuais (45). Os programas de televisão espelham essa percepção, nos quais a RCP é apresentada como um sucesso em 67 a 75% dos casos (46).

Realidade

A realidade da RCP é distante da percepção; ou seja, em média, menos de 10% dos pacientes que recebem RCP sobrevivem para ter alta do hospital (47), e quando o ritmo responsável é assistolia ou AESP, apenas 2% dos pacientes têm uma recuperação satisfatória (ver Tabela 17.1). Assim, a realidade da RCP é que ela não produz resultados satisfatórios na maioria dos momentos, mesmo quando pessoal treinado está disponível imediatamente.

Por que essa discrepância entre a percepção e a realidade é tão importante? Porque a percepção está ditando as práticas de RCP; ou seja, os pacientes decidem se a RCP é realizada, não os médicos.

REFERÊNCIAS

1. Kouwenhoven WB, Ing, Jude JR, Knickerbocker GG. Closed-chest cardiac massage. *JAMA* 1960; 173:1064–1067.

Desfechos clínicos

2. Nadkarni VM, Laarkin GL, Peberdy MA, et al, for the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006; 295:50–57.
3. Yasanuga H, Horiguchi H, Tanabe S, et al. Collaborative effects of bystander-initiated cardiopulmonary resuscitation and prehospital advanced cardiac life support by physicians on survival of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide population-based observational study. *Crit Care* 2010; 14:R199–R210.

Diretrizes da American Heart Association

4. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*, volume 122, issue 16, supplement 2, October 16, 2010. (Available online @ http://circ.ahajournals.org/content/122/16_suppl_2.toc)
5. Advanced Cardiovascular Life Support Provider Manual. Dallas, TX: American Heart Association, 2011.

Suporte básico de vida

6. Berg RA, Hemphill R, Abella BS, et al. Part 5: Adult basic life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122 (suppl 3):S685–S705.
7. Hupfl M, Selig H, Nagele P. Chest compression-only CPR: a meta-analysis. *Lancet* 2010; 376:1552–1557.
8. Wit L, Kramer-Johansen J, Mykelbust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005; 293:299–304.
9. Jost D, Degrance H, Verret C, et al. DEFL 2005: a randomized controlled trial of the effect of automated external defibrillator cardiopulmonary resuscitation protocol on outcome from out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2010; 121:1614–1622.
10. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: A common and lifethreatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl): S345–S351.
11. Abella BS, Alvarado JP, Mykelbust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *JAMA* 2005; 293:305–310.

Suporte avançado à vida

12. Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122 (suppl 3):S729–S767.
13. Link MS, Atkins DL, Passman RS, et al. Part 6: electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion, and pacing: 2010 American Heart Association

- tion Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122 (suppl 3):S706–S719.
14. Larsen MP, Eisenberg M, Cummins RO, Hallstrom AP. Predicting survival from out of hospital cardiac arrest: a graphic model. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1652–1658.
 15. Sun S, Tang W, Song F, et al. The effects of epinephrine on outcomes of normothermic and therapeutic hypothermic cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2010; 38:2175–2180.
 16. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, et al. Adrenaline in out-of-hospital ventricular fibrillation. Does it make any difference? *Resuscitation* 1995; 29:195–201.
 17. Aung K, Htay T. Vasopressin for cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165:17–24.
 18. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *New Engl J Med* 1999; 341:871–878.
 19. Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared to lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *New Engl J Med* 2002; 346:884–890.

Monitoração durante a ressuscitação

- 20a. Ochoa FJ, Ramalle-Gomara E, Carpintero JM, et al. Competence of health professionals to check the carotid pulse. *Resuscitation* 1998; 37:173–175.
- 20b. Kolar M, Krizmaric M, Klemen P, Grmec S. Partial pressure of end-tidal carbon dioxide predicts successful cardiopulmonary resuscitation – a prospective observational study. *Crit Care* 2008; 12:R115. Full text available on PubMed; accessed on 10/15/2012
21. Sanders AB, Kern KB, Otto CW, et al. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1989; 262:1347–1351.
22. Wayne MA, Levine RL, Miller CC. Use of end-tidal carbon dioxide to predict outcome in prehospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1995; 25:762–767.
23. White RD, Goodman BW, Svoboda MA. Neurologic recovery following prolonged out-of-hospital cardiac arrest with resuscitation guided by continuous capnography. *Mayo Clin Proc* 2011; 86:544–548.
24. Rivers EP, Martin GB, Smithline H, et al. The clinical implications of continuous central venous oxygen saturation during human CPR. *Ann Emerg Med* 1992; 21:1094–1101.

Período pós-ressuscitação

25. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, and prognostication. A scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008; 79:350–379.
26. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122 (suppl 3):S768–S786.
27. Huet O, Dupic L, Batteux F, et al. Post-resuscitation syndrome: potential role of hydroxyl radical-induced endothelial cell damage. *Crit Care Med* 2011; 39:1712–1720.
28. Karibe H, Chen SF, Zarow GJ, et al. Intraischemic hypothermia suppresses consumption of endogenous antioxidants after temporary focal ischemia in rats. *Brain Res* 1994; 649:12–18.
29. Fay T. Observations on prolonged human refrigeration. *NY State J Med* 1940; 40:1351–1354.
30. Williams GR, Spencer FC. The clinical use of hypothermia after cardiac arrest. *Am Surg* 1959; 148:462–468.
31. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–556.

32. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346:557–563.
33. Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 2010; 363:1256–1264.
34. Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, et al. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose, post-cardiac arrest subjects treated with hypothermia. *Neurocrit Care* 2012; 16:114–122.
35. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001; 161:2007–2012.
36. Calle PA, Buylaert WA, Vanhaute OA. Glycemia in the post-resuscitation period. The Cerebral Resuscitation Study group. *Resuscitation* 1989; 17 (suppl):S181–S188.
37. Marik PE, Preiser J-C. Towards understanding tight glycemetic control in the ICU. A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2010; 137:544–551.
38. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, et al. Predicting outcome from hypoxicischemic coma. *JAMA* 1985; 253:1420–1426.
39. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, et al. Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 67:203–210.
40. Fugate JE, Wijdicks EFM, White RD, Rabinstein AA. Does therapeutic hypothermia affect time to awakening in cardiac arrest survivors? *Neurology* 2011; 77:1346–1350.
41. De Georgia M, Raad B. Prognosis of coma after cardiac arrest in the era of hypothermia. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18:515–531.
42. Fugate JE, Wijdicks EFM, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010; 68:907–914.
43. Rosetti AO, Oddo M, Logroscino G, et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia. A prospective study. *Ann Neurol* 2010; 67:301–307.

Palavra final

44. Jones GK, Brewer KL, Garrison HG. Public expectations of survival following cardiopulmonary resuscitation. *Acad Emerg Med* 2000; 7:48–53.
45. Marco CA, Larkin GL. Cardiopulmonary resuscitation: knowledge and opinions among the U.S. general public. State of the science-fiction. *Resuscitation* 2008; 79:490–498.
46. Diem SJ, Lantos JD, Tulskey JA. Cardiopulmonary resuscitation on television. Miracles and misinformation. *N Engl J Med* 1996; 334:1578–1582.
47. Bohm K, Rosenqvist M, Herlitz J, et al. Survival is similar after standard treatment and chest compressions only in out-of-hospital bystander cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2007; 116:2908–2912.

COMPONENTES DO SANGUE

A regra de ouro é que não existem regras de ouro.

George Bernard Shaw

ANEMIA E TRANSFUSÕES DE HEMÁCIAS

O progresso fundamental exige reinterpretação de ideias básicas.

Alfred North Whitehead
(1861-1947)

A anemia é quase universal em pacientes que passam mais do que alguns dias na UTI (1), e cerca de metade dos pacientes de UTI com anemia recebe transfusões de concentrado de eritrócitos (concentrado de hemácias) para corrigir o problema (2). Infelizmente, poucas UTIs utilizam orientações práticas para padronizar a terapia transfusional (2) e, na maioria dos casos, as transfusões de sangue são feitas com base em preferências pessoais e na tradição sem evidência documentada da necessidade ou benefício. As descobertas recentes de que as transfusões de eritrócitos frequentemente criam riscos, em vez de benefícios, deram origem a várias alterações nessa prática inconstante e arbitrária.

Este capítulo descreve os efeitos (fisiológicos e clínicos) da anemia e das transfusões de eritrócitos, além de apresentar indicações, métodos e riscos com esse tipo de transfusão em pacientes críticos (3, 4). As práticas transfusionais sem nenhuma justificativa ou base científica se enquadram perfeitamente na citação de Whitehead na nota introdutória.

ANEMIA NA UTI

A Tabela 18.1 mostra a grande variedade de medições de eritrócitos e as respectivas faixas de referência. O uso da concentração de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) como medições de anemia é problemático em pacientes de UTI, conforme se descreverá mais adiante.

Definição de anemia

A anemia é definida como *uma redução na capacidade de transportar oxigênio (O₂) do sangue*. A medição mais precisa da capacidade de transporte de O₂ do sangue é medir o volume de eritrócitos marcados com cromo. Como essa metodologia não é prontamente disponível para uso clínico, as concentrações do Ht e da Hb no sangue são utilizadas como medidas clínicas da capacidade de transporte de O₂.

Influência do volume plasmático

O problema da concentração de hematócrito e de Hb como medições da capacidade de transporte de O₂ é a influência do volume plasmático (VP) dessas variáveis. Isso é demonstrado na Figura 18.1, que mostra as alterações posturais no Ht e no VP em um grupo de adultos saudáveis (5). Ao mudar da posição de pé para a posição supina, ocorre uma queda na pressão hidrostática nas veias e nos capilares das pernas (devido ao efeito gravitacional), e o líquido intersticial se move para dentro da corrente sanguínea e aumenta o VP (em torno de 420 mL nesse estudo). A seguir, o Ht diminui por diluição, embora não ocorra nenhuma alteração na capacidade de transporte de O₂ do sangue. A alteração postural no Ht (4,1%) equivale a uma unidade de eritrócitos (concentrado de hemácias), de forma que qualquer redução dilucional no Ht, semelhante à apresentada na Figura 18.1, poderia ser mal interpretada como indicação de uma redução na capacidade de transporte de O₂ equivalente a uma unidade de sangue.

VPs aumentados são comuns em pacientes críticos (ver Figura 11.3 no Capítulo 11), significando que a concentração de Ht e de Hb superestima a ocorrência e a gravidade da anemia. Estudos clínicos confirmaram que a *concentração de Ht e de Hb não são marcadores confiáveis de anemia em pacientes críticos* (6, 7). Infelizmente, esses marcadores são utilizados em todos os estudos clínicos que avaliam a anemia e as transfusões de eritrócitos em pacientes críticos.

Faixa de referência para parâmetros eritrocitários em adultos

Contagem de eritrócitos

Homens: 4,6-6,2 × 10¹²/L
Mulheres: 4,2-5,4 × 10¹²/L

Contagem de reticulócitos

Homens: 25-75 × 10⁹/L
Mulheres: o mesmo

Volume de eritrócitos[†]

Homens: 26 mL/kg
Mulheres: 24 mL/kg

Volume corpuscular médio (VCM)

Homens: 80-100 × 10⁻¹⁵L
Mulheres: o mesmo

Hematócrito (Ht)

Homens: 40-54%
Mulheres: 38-47%

Hemoglobina (Hb)[#]

Homens: 14-18 g/dL
Mulheres: 12-16 g/dL

[†]Os valores normais são 10% menores nos idosos (≥ 65 anos de idade). [#]Os valores normais são 0,5 g/dL menores em negros. Fontes: (1) Walker RH (ed). *Technical Manual of the American Association of Blood Banks*. 10ª ed., VA: American Association of Blood Banks, 1990:649-650; (2) Hillman RS, Finch CA. *Red cell manual*. 6ª ed., Filadélfia: FA Davis, 1994:46.

Causas comuns de anemia na UTI

Há duas condições que são reconhecidas por favorecerem o desenvolvimento de anemia em pacientes de UTI: (1) a inflamação sistêmica e (2) a flebotomia repetida para exames laboratoriais.

Anemia da inflamação

A inflamação é responsável pela anemia causada por doença crônica que, atualmente, passou a ser conhecida como anemia da inflamação (8). Os efeitos hematológicos da inflamação incluem liberação de eritropoietina pelos rins, redução da responsividade medular à eritropoietina, sequestro de ferro nos macrófagos e aumento na destruição de hemácias (12, 13). As alterações plasmáticas incluem aumento do conteúdo de ferro no plasma, capacidade total de ligação do ferro e níveis de transferrina, assim como elevação nos níveis de ferritina no plasma.

Flebotomia

Em média, o volume de sangue retirado dos pacientes de UTI para realizar exames laboratoriais é de 40 a 70 mL por dia (9, 10), que é pelo menos quatro vezes maior do que o volume diário de flebotomia em outros pacientes hospitalizados (9). O aumento cumulativo nesse volume de flebotomia pode atingir 500 mL (uma unidade de sangue total) após uma semana, sendo que a persistência dessa depleção de volume poderá resultar em anemia por deficiência de ferro.

Provavelmente, a prescrição de menos testes laboratoriais e a redução no volume de sangue descartado em cada coleta de amostra reduzam o volume diário de flebotomia. Quando as amostras de sangue utilizadas em análises laboratoriais forem retiradas por meio de cateteres vasculares, o aspirado

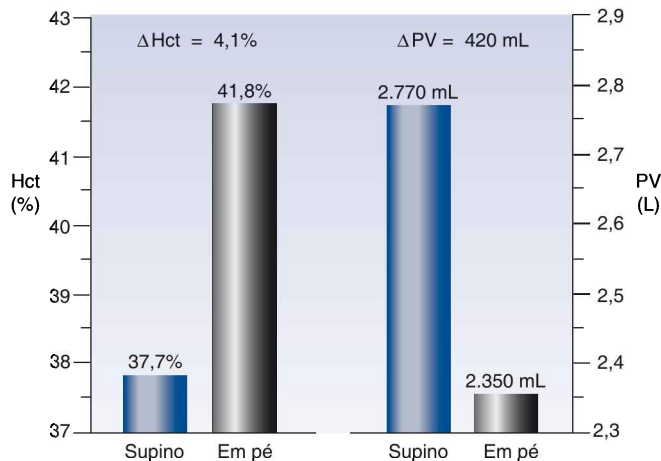


FIGURA 18.1 Alterações posturais no hematócrito (Ht) e volume plasmático (VP) em um grupo de adultos saudáveis. Os números acima das colunas são os valores médios de cada medição. Dados extraídos da Referência 5.

inicial deverá ser descartado para eliminar a interferência do líquido intravenoso do lúmen do cateter. O volume de sangue descartado é de aproximadamente 5 mL para cada coleta de amostra, sendo que o retorno desse sangue para o corpo do paciente reduz em 50% o volume diário de flebotomia (11).

Efeitos fisiológicos da anemia

A anemia desencadeia respostas que ajudam a preservar a oxigenação tecidual: (a) aumento no débito cardíaco (DC) e (b) aumento na extração de O_2 do sangue dos vasos capilares.

Débito cardíaco

O gráfico apresentado na Figura 9.9 (Capítulo 9) mostra o aumento no DC em resposta a uma redução progressiva no Ht. Essa resposta é explicada pela influência da anemia na viscosidade do sangue. O Ht é o principal determinante da viscosidade do sangue e, conseqüentemente, reduções no Ht são acompanhadas por reduções semelhantes na viscosidade do sangue. A Tabela 9.2 (Capítulo 9) apresenta a relação entre Ht e viscosidade do sangue. A seção final do Capítulo 9 apresenta uma descrição detalhada da viscosidade do sangue e sua influência sobre o fluxo de sangue em circulação.

Oxigenação sistêmica

A Figura 18.2 (12) mostra a influência da anemia progressiva sobre as medições da oxigenação sistêmica. As principais descobertas são explicadas pelas seguintes relações entre captação de O_2 (VO_2), oferta de O_2 (DO_2) e extração de O_2 :

$$VO_2 = DO_2 \times \text{Extração de } O_2 \quad (18.1)$$

1. A redução progressiva no Ht está associada a uma redução constante na oferta de O_2 (DO_2). No entanto, ocorre também um aumento equivalente na extração de O_2 , sendo que alterações recíprocas em DO_2 e na extração de O_2 não alteram a captação de O_2 (VO_2).
2. Nas situações em que o Ht cair abaixo de 10% o aumento na extração de oxigênio não consegue compensar a queda em DO_2 , e VO_2 começa a cair. A redução em VO_2 é um sinal de redução na disponibilidade de O_2 nos tecidos e do acúmulo de lactato no sangue.
3. A extração máxima de O_2 é de aproximadamente 50% e marca o limiar para alterações na oxigenação tecidual. Portanto, extrações de O_2 de 50% devem ser utilizadas como pontos desencadeadores de transfusões de eritrócitos. Esse tema será discutido mais adiante neste mesmo capítulo.

Hematócrito mínimo tolerável

Estudos realizados em animais comprovaram que, quando se mantido o volume intravascular, Hts variando de 5 a 10% ($Hb = 1,5$ a 3 g/dL) não chegam a afetar adversamente a oxigenação dos tecidos (12-14), mesmo em animais despertos respirando ar ambiente (14). O nível mínimo tolerável de Ht

e de Hb ainda não foi determinado para seres humanos, embora um estudo de hemodiluição progressiva em adultos saudáveis revelou que níveis de Hb de 5 g/dL não chegaram a causar danos aparentes (15). A grande mensagem dos estudos de anemia grave não é o nível mínimo tolerável do Ht, mas a conscientização de que *a anemia grave é tolerada quando se mantém o volume intravascular*.

Efeito paradoxal

O gráfico da Figura 18.3 mostra um efeito da anemia que poucos profissionais poderiam prever, isto é, oxigenação tecidual intensificada! Os dados apresentados neste gráfico foram extraídos de um estudo que utilizou medições diretas da PO₂ em tecidos subcutâneos para avaliar a hemodiluição normovolêmica em retalhos isolados da pele (16). Como indica o gráfico, reduções progressivas no Ht foram seguidas de elevações progressivas na PO₂ subcutânea em regiões normais e isquêmicas da pele, sendo que essa relação permaneceu inalterada até o Ht cair para 15%. Resultados semelhantes que foram obtidos em outros estudos incentivaram o uso da anemia normovolêmica para viabilizar os retalhos cutâneos.

Portanto, como a anemia poderia melhorar a oxigenação tecidual? Somente se o aumento de fluxo em resposta à anemia for maior do que a redução no Ht. Existem relatos de respostas exageradas de fluxo à anemia nas circulações coronariana e cerebral (17), que provavelmente seja um mecanismo de proteção do coração e do cérebro, embora não se conheça o efeito so-

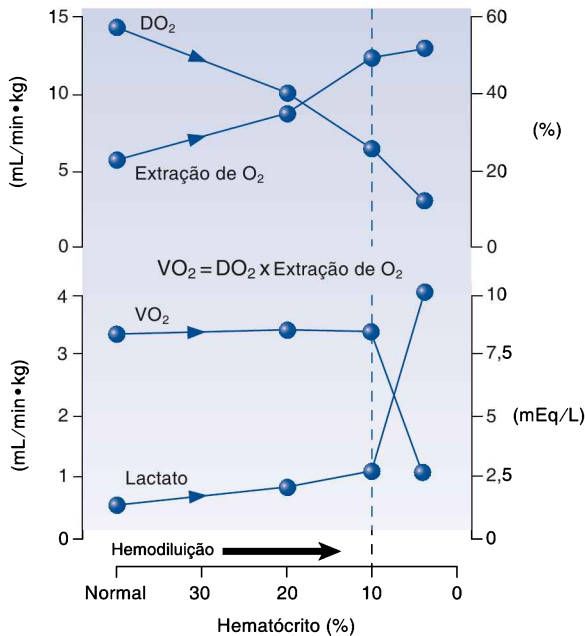


FIGURA 18.2 Influência da anemia isovolêmica progressiva sobre as medições da oxigenação sistêmica. DO₂, oferta sistêmica de oxigênio; VO₂, captação sistêmica de O₂. Dados da Referência 12.

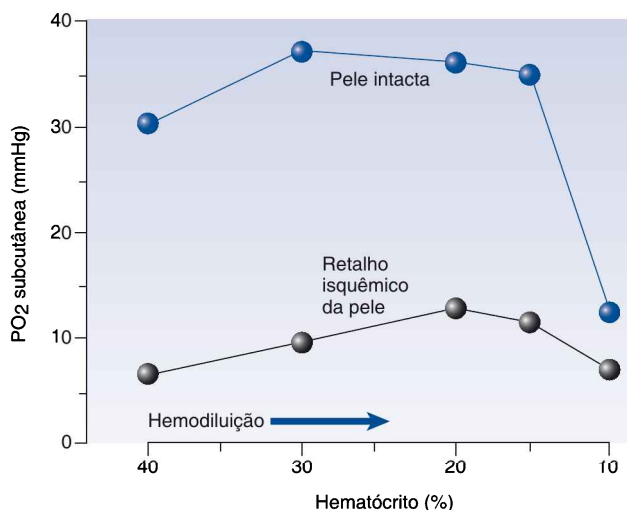


FIGURA 18.3 Efeito da anemia isovolêmica progressiva sobre a PO₂ subcutânea em regiões normais e isquêmicas da pele. Dados da Referência 16.

bre a oxigenação tecidual. As variações regionais na resposta do fluxo à anemia são mais um problema na seleção do fator desencadeante mais adequado para transfusão.

FATORES DESENCADEANTES DE TRANSFUSÃO

As pesquisas indicam que 90% das transfusões de eritrócitos em pacientes de UTI têm o propósito de aliviar a anemia (18) e são orientadas pela concentração de Hb no sangue. Essa prática apresenta algumas falhas, como se descreverá mais adiante nesta seção.

Hemoglobina

Em 1942, recomendavam-se níveis de Hb inferiores a 10 g/dL como indicadores para transfusões de eritrócitos (19) que permaneceu como fator desencadeante-padrão para transfusões durante 60 anos, até que estudos clínicos comprovaram que o uso de limiares mais baixos para os fatores desencadeantes de transfusão (i.e., Hb < 7 g/dL) não produzem consequências adversas (20,21). Nos dias atuais, esse nível mais baixo de Hb para transfusões de eritrócitos foi incluído nas orientações para a prática clínica.

Diretrizes

As orientações mais recentes que disciplinam as transfusões de eritrócitos em pacientes críticos (3) se baseiam nos seguintes parâmetros práticos:

1. *Evitar* (itálico pelo autor) apenas o nível de Hb como “fator desencadeante” de transfusões.

Apesar dessa recomendação, as orientações contêm também os seguintes parâmetros práticos inconsistentes:

2. Considerar a hipótese de transfusão nos casos de Hb < 7 g/dL em pacientes críticos que necessitem de ventilação mecânica (VM).
3. Considerar a hipótese de transfusão nos casos de Hb < 7 g/dL em pacientes críticos com trauma que tenham passado pelo processo de ressuscitação.
4. Considerar a hipótese de transfusão nos casos de Hb < 7 g/dL em pacientes críticos com doença cardíaca estável.
5. As transfusões de eritrócitos poderão ser benéficas em pacientes portadores de síndromes coronarianas agudas (SCAs) que sejam anêmicos (Hb < 8 g/dL).

O que está errado?

Há dois problemas fundamentais em relação ao nível de Hb e o fator desencadeante de uma transfusão.

1. A concentração de Hb no sangue não fornece absolutamente nenhuma informação sobre o nível de adequação da oxigenação tecidual e, conseqüentemente, as transfusões que se basearem no nível de Hb não têm nenhuma relação com a oxigenação dos tecidos.
2. As reduções na concentração de Hb podem produzir efeitos dilucionais e, possivelmente, não refletem quedas na capacidade de transporte de oxigênio no sangue.

As diretrizes de prática clínica publicadas nos últimos 25 anos recomendam abandonar o nível de Hb como fator desencadeante de transfusões e adotar medidas mais fisiológicas de oxigenação tecidual, como aquelas que serão descritas mais adiante (3, 22). Entretanto, em vez de abandonar o nível de Hb, os médicos abandonaram a recomendação!

Extração de oxigênio

Conforme foi descrito (e de acordo com a Figura 18.2), a anemia provoca um aumento compensatório na extração de O₂ do sangue capilar com a finalidade de manter uma taxa constante de captação de oxigênio no interior dos tecidos. Entretanto, a extração de O₂ não consegue aumentar mais do que 50% e, quando a extração de oxigênio atingir o máximo de 50%, reduções adicionais no nível de Hb são acompanhadas de reduções proporcionais na captação de oxigênio no interior dos tecidos (indicando a presença de disóxia tecidual). Portanto, extrações de O₂ de 50% podem ser utilizadas como desencadeadores de transfusões porque identificam o limiar de alterações na oxigenação tecidual. A extração de O₂ é quase equivalente a (SaO₂-ScvO₂) e pode ser monitorada continuamente com oximetria de pulso (para SaO₂), e a monitoração da saturação do oxigênio venoso central (ScvO₂) pode ser feita preferencialmente com um cateter para oximetria venosa central (PreSep Catheter, Edwards Life Sciences). A diferença (SaO₂-ScvO₂) se tornou muito popular como desencadeadora de transfusões (23), porque fornece informações sobre a adequação da oxigenação tecidual.

Saturação do oxigênio venoso central

Quando a SaO_2 estiver próxima de 100%, a diferença ($SaO_2 - ScvO_2$) é equivalente a $(1 - ScvO_2)$ e, nessa hipótese, a $ScvO_2$ poderá ser utilizada como fator desencadeante de transfusões. Propôs-se usar níveis de $ScvO_2 < 70\%$ como fator desencadeante de transfusões (24), embora, aparentemente, níveis mais baixos de $ScvO_2$ sejam mais adequados para se identificar o limiar para alterações na oxigenação tecidual.

TRANSFUSÕES DE ERITRÓCITOS

O sangue total é armazenado somente mediante solicitação; caso contrário, é separado em seus componentes: eritrócitos, plaquetas, plasma e crioprecipitado. Essa prática permite que cada unidade de sangue doado seja utilizada em várias necessidades transfusionais. A Tabela 18.2 mostra as preparações de eritrócitos disponíveis para transfusões.

Concentrado de hemácias

A fração de eritrócitos de sangue doado é colocada em um líquido de preservação e armazenada à temperatura de 1 a 6° C. As soluções de preservação mais recentes contêm adenina, que ajuda a manter os níveis de ATP (*adenosine 5'-triphosphate*) nos eritrócitos armazenados e permitem armazenar os eritrócitos de doadores por até 42 dias (25). Cada unidade de eritrócitos de doadores, conhecida por *concentrado de hemácias*, tem um Ht de aproximadamente 60% e um volume em torno de 350 mL. Os concentrados de hemácias contêm também entre 30 a 50 mL de plasma residual e um número considerável de leucócitos (um a três milhões de leucócitos por unidade de concentrado de hemácias) (25).

Redução de leucócitos

Os leucócitos dos concentrados de hemácias disparam respostas aos anticorpos no receptor depois da repetição de várias transfusões, sendo, portanto, responsáveis por reações transfusionais não hemolíticas febris (ver mais adiante). Para diminuir a ocorrência dessa reação, os concentrados de hemácias de doadores passam por um processo de filtração através de filtros especiais para remover o máximo possível de leucócitos. Esse processo é executado rotineiramente em muitos bancos de sangue, embora a redução leucocitária universal ainda não tenha sido adotada nos Estados Unidos. Os concentrados de hemácias com redução leucocitária são recomendados para uso em pacientes com reações transfusionais não hemolíticas febris anteriores (25).

Eritrócitos lavados

Os concentrados de hemácias de doadores podem ser lavados com solução salina isotônica para remover o plasma residual. Esse processo diminui o ris-

Preparações para transfusão de eritrócitos

Preparação	Características
Concentrados de hemácias	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cada unidade possui volume de 350 mL e Ht de aproximadamente 60%. 2. Contêm leucócitos e plasma residual (15 a 30 mL por unidade). 3. Podem ser armazenados por 42 dias com aditivos adequados.
Concentrados de hemácias pobres em leucócitos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Os concentrados de hemácias são filtrados em filtros especiais para remover o máximo possível de leucócitos. Isso diminui o risco de reações febris nas transfusões de concentrados de hemácias e de plaquetas. 2. Indicados para pacientes com histórico de reações febris a transfusões.
Concentrados de hemácias lavados	<ol style="list-style-type: none"> 1. A lavagem de concentrados de hemácias com solução salina remove o plasma residual, diminuindo o risco de reações de hipersensibilidade. 2. Usados em pacientes com histórico de reações alérgicas a transfusões e em pacientes com deficiência de IgA, com risco de anafilaxia associada a transfusões.

Ht, hematócrito. Da Referência 25.

co de reações alérgicas causadas por sensibilização prévia a proteínas plasmáticas no sangue do doador. As preparações de concentrados de hemácias lavadas são recomendadas para uso em pacientes com histórico de reações alérgicas a transfusões de sangue e em pacientes com deficiência de imunoglobulina A, com risco aumentado de anafilaxia relacionada a transfusões (25). A lavagem com solução salina não remove efetivamente os leucócitos.

Infundindo concentrados de hemácias

O Capítulo 11 apresenta uma descrição de infusão de concentrados de hemácias (ver página 205). Não é necessário usar taxas rápidas de infusão nas situações em que os concentrados de hemácias forem utilizados para aliviar anemia, eliminando a necessidade de bombas de infusão ou de diluição com solução salina para aumentar as taxas de infusão. A taxa de fluxos de concentrados de hemácias acionados por gravidade por meio de um cateter periférico de calibre 18 é de 5 mL por minuto (ver Figura 11.5, p. 206), que corresponde a 70 minutos para transfusão de uma unidade (350 mL) de concentrado. Essa situação se enquadra perfeitamente no tempo de transfusão recomendado de duas horas por unidade de concentrado de hemácias em pacientes hemodinamicamente estáveis (26).

Filtros de sangue

Os filtros de sangue-padrão (orifícios de 170 a 260 micra) são imprescindíveis para transfusões de todos os produtos do sangue (26). Os filtros de sangue coletam coágulos de sangue e outros resíduos, mas não coletam leucócitos e não são eficientes para reduzir o nível de leucócitos (25). Esses filtros podem se tornar um obstáculo ao fluxo, tendo em vista que coletam resíduos aprisionados, sendo que taxas lentas de infusão significam que é necessário trocar imediatamente o filtro.

Oxigenação sistêmica

Em adultos de porte médio, uma unidade de concentrado de hemácias deve elevar a concentração de Hb e de Ht em 1 g/dL e 3%, respectivamente (25). A Figura 18.4 mostra os efeitos das transfusões de concentrado de hemácias sobre as medições da oxigenação sistêmica. Os dados apresentados nesta figura foram obtidos em um grupo de pacientes pós-operatórios com anemia normovolêmica grave ($Hb < 7$ g/dL) que receberam transfusão de uma a duas unidades de concentrado de hemácias para elevar o nível de Hb acima de 7 g/dL. As transfusões de concentrado de hemácias aumentaram a concentração média de Hb de 6,4 para 8 g/dL (aumento de 25%), sendo que houve aumento semelhante no consumo de O_2 (DO_2). No entanto, a captação sistêmica de O_2 (VO_2) permaneceu inalterada. VO_2 constante com DO_2 aumentado indica que a extração de O_2 foi reduzida pelas transfusões de concentrado de hemácias, de acordo com a equação 18.1. Essas alterações em DO_2 e na extração de O_2 são inversas em relação às alterações produzidas pela anemia, conforme mostra a Figura 18.2.

Oxigenação tecidual

A ausência de um efeito sobre VO_2 indica que as transfusões de concentrado de hemácias não intensificam a oxigenação tecidual. Esse fato foi confirmado em vários estudos clínicos (27-30), sendo que o armazenamento prolongado de concentrado de hemácias altera a oxigenação tecidual depois de uma transfusão (31). Esses estudos levaram aos seguintes parâmetros práticos nas diretrizes clínicas mais recentes para transfusões de concentrado de hemácias (3): *“As transfusões de concentrado de hemácias não devem ser consideradas como método absoluto para melhorar a oxigenação tecidual em pacientes críti-*

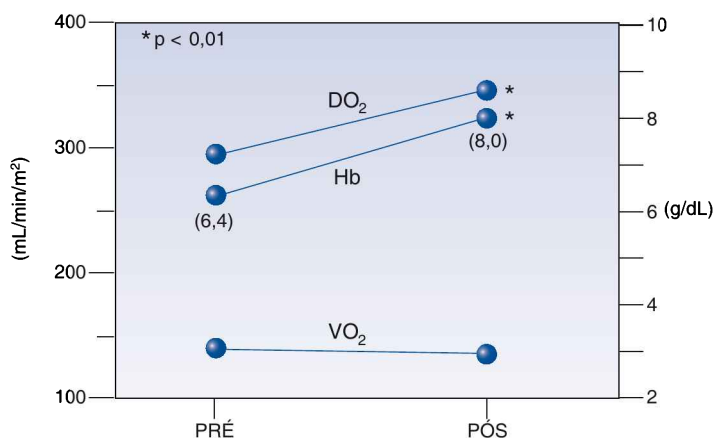


FIGURA 18.4 Efeitos das transfusões de eritrócitos (uma a duas unidades de concentrado de hemácias) nos níveis de hemoglobina (Hb), no consumo sistêmico de oxigênio (DO_2) e na captação sistêmica de oxigênio (VO_2) em 11 pacientes pós-operatórios com anemia grave ($Hb < 7$ g/dL). Os dados representam os valores médios de cada parâmetro. Os números entre parênteses são concentrações médias de Hb antes e depois da transfusão. Dados de observações pessoais. DO_2 , oferta de oxigênio; VO_2 , captação de oxigênio; Hb, hemoglobina.

cos". Se as transfusões de concentrado de hemácias não trazem nenhum benefício para oxigenação tecidual, porque fazer esse tipo de transfusão? Infelizmente, não há uma resposta satisfatória para essa pergunta.

RISCOS DE TRANSFUSÕES

A Tabela 18.3 apresenta o espectro de eventos adversos associados às transfusões de sangue, assim como a incidência de cada evento, expressa em relação ao número de unidades transfundidas (33-37). (Foram incluídos apenas eventos agudos.) Cabe observar que os erros transfusionais são muito mais frequentes do que a tão temida transmissão de HIV ou do vírus de hepatite B. Em seguida, apresenta-se uma breve descrição das principais reações às transfusões (37-41).

Reações hemolíticas agudas

As reações hemolíticas agudas são causadas pela transfusão de hemácias com incompatibilidade ABO com o receptor. Essas reações são o resultado de anticorpos no receptor ligando-se a antígenos ABO de superfície nas hemácias do doador. A lise subsequente das hemácias do doador é rápida e desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica que pode ser acompanhada por hipotensão e falência de múltiplos órgãos. Em geral, essas reações são resultado de falha humana.

Manifestações clínicas

As principais características das reações hemolíticas agudas são início abrupto de febre, dispneia, dor torácica, dor lombar e hipotensão dentro de alguns minutos após o início da transfusão. As reações graves são acompanhadas de coagulopatia de consumo e disfunção progressiva de múltiplos órgãos.

Eventos adversos associados a transfusões de eritrócitos (por unidades transfundidas)

Reações imunes

Febre não hemolítica (1 por 200)
 Reações por hipersensibilidade:
 Urticária (1 por 100)
 Anafilaxia (1 por 1.000)
 Choque anafilático (1 por 50.000)
 † Lesão pulmonar aguda (1 por 12.000)
 Reação hemolítica aguda (1 por 35.000)
 *Infecções nosocomiais (?)
 Reação hemolítica fatal (1 por milhão)

Outros riscos

Infecções transmitidas:
 Bacterianas (1 por 500.000)
 Vírus da hepatite B (1 por 220.000)
 Vírus da hepatite C (1 por 1,6 milhão)
 HIV (1 por 1,9 milhão)
 Erros de transfusão:
 Transfusão na pessoa errada (1 por 15.000)
 Transfusão incompatível (1 por 33.000)

Inclui somente complicações agudas. † Causa principal de mortes provocadas por transfusões. * Provavelmente seja a consequência adversa mais comum das transfusões de concentrado de hemácias. Com base nas Referências 33-39.

Tratamento

1. Em casos de suspeita de reação hemolítica, deve-se **INTERROMPER** imediatamente a transfusão e verificar se foi transfundido o tipo correto de sangue para o paciente correto. É imprescindível interromper a transfusão o mais rapidamente possível considerando-se que a gravidade das reações hemolíticas é uma função do volume do sangue transfundido (33).
2. Provavelmente não ocorram reações hemolíticas agudas se o sangue do doador for compatível com o do receptor. Entretanto, ainda assim, o banco de sangue deverá ser notificado, sendo que deverá solicitar amostras de sangue para fazer o teste de Hb sem plasma (para buscar evidências de hemólise intravascular) e o teste de Coombs (para buscar evidências da presença de anticorpos anti-ABO).
3. Os casos de confirmação de reação hemolítica aguda exigem PA e ventilação de suporte. O tratamento de reações hemolíticas graves é semelhante ao de choque séptico (i.e., ressuscitação volêmica e administração de um vasopressor, em caso de necessidade), porque a inflamação é a culpada pela ocorrência de ambas as condições. A maioria dos pacientes com reações hemolíticas sobrevivem à condição.

Reações febris não hemolíticas

A reação febril não hemolítica a transfusões é definida como elevações na temperatura acima de 1 °C que ocorrerem durante as transfusões ou em até seis horas depois de uma transfusão, e não é atribuída a nenhuma outra causa (p. ex., reação hemolítica aguda) (35). A causa principal é a presença de anticorpos antileucocitários no sangue do receptor, que reagem com os antígenos no sangue do doador. Esse processo estimula a liberação de pirógenos endógenos fagocitários que, em última análise, são a fonte de febre. Essa reação ocorre em 0,5% das transfusões de concentrado de hemácias (uma vez em 200 transfusões), em pacientes que receberam transfusões anteriores e em mulheres múltiparas. A transfusão de concentrado hemácias com quantidade reduzida de leucócitos diminui – mas não elimina – o risco dessa reação (35).

Manifestações clínicas

A febre não se manifesta na primeira hora depois do início de uma transfusão (ao contrário da febre associada a reações hemolíticas agudas) e provavelmente seja acompanhada de rigidez e calafrios.

Tratamento

1. A abordagem inicial em casos de febre associada a transfusões é a mesma que a descrita para reações a transfusões hemolíticas, mesmo que a febre não se manifeste antes do término da transfusão. A confirmação do diagnóstico é feita pela exclusão da presença de hemólise com base nos testes que foram mencionados.

2. Para que o banco de sangue possa fazer um teste de coloração de Gram no sangue do doador, é necessário providenciar hemoculturas em um recipiente. Geralmente, esse tipo de teste não é muito interessante considerando-se que a contaminação microbiana em sangue armazenado é rara (1 por 5.000.000 de unidades). O organismo isolado com maior frequência em concentrados de hemácias armazenados é a *Yersinia enterocolitica* (34).
3. Mais de 75% dos pacientes com febre não hemolítica não apresentam reação semelhante em transfusões subsequentes (34). Portanto, não é necessário tomar nenhuma precaução especial em futuras transfusões. Na eventualidade de ocorrer uma segunda reação febril, a melhor opção é utilizar concentrados de hemácias pobres em leucócitos em todas as transfusões subsequentes.

Reações alérgicas

As reações de hipersensibilidade são o resultado da sensibilidade às proteínas plasmáticas no sangue do doador em transfusões anteriores. Pacientes com deficiência de IgA são propensos a reações de hipersensibilidade e não precisam de exposição prévia a produtos do plasma. A reação de hipersensibilidade mais comum é a urticária, que é relatada em uma em cada 100 unidades transfundidas (36). As reações anafiláticas mais graves (p. ex., broncoespasmo) são muito menos comuns, e o choque anafilático é raro.

Manifestações clínicas

A manifestação mais comum é uma urticária leve, que surge durante a transfusão e não é acompanhada de febre. O início súbito de dispnéia durante as transfusões possivelmente seja uma indicação da presença de edema laríngeo ou de broncoespasmo. A hipotensão causada por choque anafilático poderá ser interpretada erroneamente como reação hemolítica aguda.

Tratamento

1. A urticária leve sem febre não requer a interrupção da transfusão. Porém, a prática comum é interromper a transfusão temporariamente e administrar um anti-histamínico para aliviar os sintomas (p. ex., 25 a 50 mg de difenidramina por via oral, intramuscular ou intravenosa).
2. As reações anafiláticas graves devem ser tratadas de acordo com a descrição apresentada no Capítulo 14. Nas situações em que houver suspeita de anafilaxia grave, deve-se interromper imediatamente a transfusão.
3. Concentrados de hemácias lavados devem ser utilizados em futuras transfusões em pacientes com reações de hipersensibilidade. No entanto, em pacientes com reações anafiláticas graves, é extremamente arriscado fazer novas transfusões, mesmo com concentrados de hemácias lavados e, por isso, devem ser evitadas, a menos que sejam absolutamente necessárias.
4. É imprescindível testar pacientes que desenvolvem reações de hipersensibilidade para verificar a presença de deficiência subjacente de IgA.

Lesão pulmonar aguda

A lesão pulmonar aguda relacionada a transfusões (LPAT) é uma lesão pulmonar inflamatória associada às transfusões de concentrado de hemácias e de plaquetas (38) e se assemelha à síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), descrita no Capítulo 23. Pesquisas recentes mostram uma incidência de 1 por 12.000 transfusões (38) e uma taxa de mortalidade de 6% (37). A LPAT é considerada a causa principal de mortes associadas a transfusões (37).

Etiologia

A teoria predominante é que a LPAT resulta de anticorpos antileucocitários no sangue do doador que se ligam aos antígenos nos neutrófilos em circulação no receptor. Esse processo desencadeia a ativação dos neutrófilos, e os neutrófilos ativados são sequestrados nos capilares pulmonares e, a seguir, migram para o interior dos pulmões, produzindo lesões inflamatórias. O risco de LPAT é mais elevado nas situações em que o sangue do doador contém níveis elevados de anticorpos antileucocitários e no sangue de doadores do sexo feminino (37). A relação entre o sangue de mulheres e a LPAT não é muito clara.

Manifestações clínicas

Os sinais de comprometimento respiratório (dispneia, taquipneia e hipoxemia) começam a surgir em até seis horas após o início de uma transfusão, embora seja mais comum surgirem dentro da primeira hora pós-transfusional (37). A febre é comum e a aparência da radiografia torácica assemelha-se à da Figura 18.5, com infiltrados homogêneos e difusos em ambos os pulmões, que dificultam a distinção de SARA. O diagnóstico de LPAT se baseia no quadro clínico (i.e., SARA que se manifesta dentro de seis horas após o início de uma transfusão de sangue). A radiografia torácica pode ser confundida com edema pulmonar hidrostático agudo, porém essa condição poderá ser excluída com base no quadro clínico. A LPAT pode se tornar grave na fase inicial e, com frequência, exige VM, embora, em geral, a condição se resolva dentro de uma semana (37).

Tratamento

1. Caso não tenha sido concluída, a transfusão deverá ser interrompida ao primeiro sinal de dificuldades respiratórias. O banco de sangue deve ser notificado em todos os casos de LPAT (os exames para anticorpos antileucocitários estão disponíveis, porém, atualmente, não são utilizados nas avaliações diagnósticas de LPAT).
2. O tratamento de LPAT é de suporte e se assemelha bastante ao tratamento de SARA descrito no Capítulo 23.
3. Não há recomendações firmes sobre transfusões futuras em pacientes que desenvolvem LPAT. Alguns recomendam usar hemácias lavadas para remover os anticorpos da preparação, mas a eficácia dessa medida não é conhecida.



FIGURA 18.5 Radiografia torácica portátil de um paciente com lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão. Observa-se um padrão homogêneo de infiltração nos pulmões e a aparência de “vidro opaco” dos infiltrados, que são típicos de lesões pulmonares inflamatórias.

Infecções nosocomiais

O efeito imunossupressor das transfusões de sangue se tornou evidente com a descoberta (no início da década de 1970) de que as transfusões de sangue antes de transplantes melhoram a taxa de sobrevivência nos casos de aloenxertos renais (39). A partir de então, vários estudos clínicos comprovaram que pacientes que recebem transfusões apresentam uma incidência mais elevada de infecções nosocomiais (32, 39-41). O risco de infecção aumenta com o volume do sangue transfundido (ver Figura 18.6) e com o tempo de armazenamento do sangue do doador (42). Levantou-se alguma dúvida de que a associação entre transfusões de sangue e infecção não seja uma relação causal, mas um reflexo da gravidade da doença (i.e., pacientes portadores de doenças mais graves desenvolvem mais infecções e exigem mais transfusões). Entretanto, pelo menos 22 estudos mostraram que a transfusão de sangue é um fator de risco independente para infecções nosocomiais (32).

A imunossupressão relacionada a transfusões é pouco conhecida, embora as opiniões mais recentes indiquem que *as infecções nosocomiais são a fonte principal de morbidade e mortalidade associadas a transfusões em pacientes críticos* (32).

Resultados clínicos

A revisão de 45 estudos clínicos que avaliaram transfusões de concentrado de hemácias em pacientes críticos, que reuniu 272.596 pacientes, revelou as seguintes descobertas (32):

1. Em 42 dos 45 estudos, os efeitos adversos das transfusões de concentrado de hemácias superaram os benefícios.
2. Apenas um entre os 45 estudos mostrou que os benefícios das transfusões de concentrado de hemácias superaram os efeitos adversos.
3. Dezoito estudos avaliaram a relação entre as transfusões de concentrado de hemácias e a sobrevivência, sendo que 17 entre 18 estudos mostraram que as transfusões de concentrado de hemácias eram um fator de risco independente de morte. Em média, a probabilidade de um resultado fatal foi 70% mais elevada em pacientes que haviam recebido transfusão de concentrado de hemácias.

Não é um bom cartão de referência, não é mesmo? Essas observações, em combinação com aquelas que mostraram que as transfusões de concentrado de hemácias não melhoram a oxigenação tecidual, sugerem que a prática atual de transfundir concentrado de hemácias para elevar a concentração de Hb pode simplesmente ser *uma prática médica inadequada*.

PALAVRA FINAL

Volume de sangue vs. concentrado de hemácias

A prática de transfundir concentrado de hemácias para elevar o nível de Hb no sangue se baseia na crença de que a anemia seja uma ameaça à oxigenação dos tecidos. Entretanto, conforme foi descrito no início do capítulo, as anemias mais graves não ameaçam a oxigenação tecidual desde que se mantenha o volume intravascular (e, conseqüentemente, o DC). A supremacia do volume sanguíneo sobre o concentrado de hemácias na oxigenação dos tecidos fica evidente quando se leva em consideração que a hipovolemia é uma

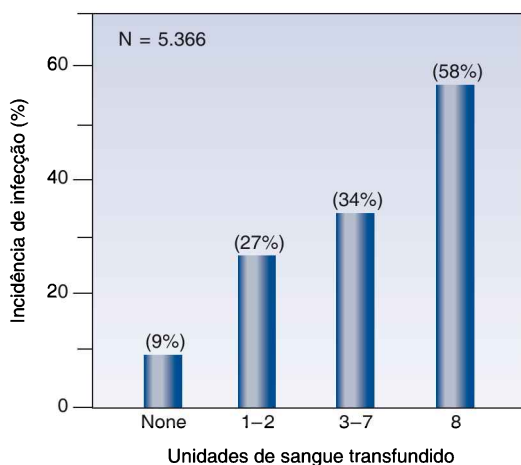


FIGURA 18.6 Resultados de um grande estudo multicêntrico mostrando a relação entre a incidência de infecções nosocomiais e o volume de sangue transfundido em pacientes críticos. N, número de pacientes que participaram do estudo. Dados da Referência 40.

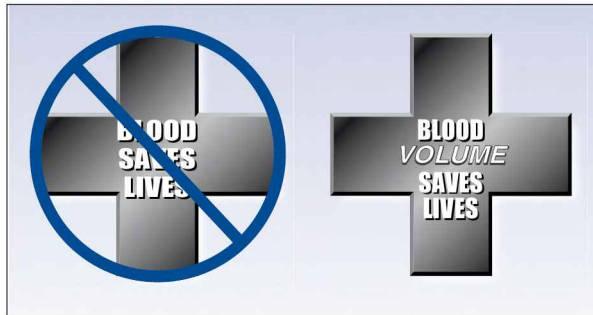


FIGURA 18.7 *Slogan* popular da American Red Cross à esquerda e uma versão alterada à direita que reconhece a contribuição do volume intravascular no benefício da sobrevivência das transfusões de sangue.

causa reconhecida de alterações na oxigenação tecidual (i.e., choque hipovolêmico), e a anemia, não (i.e., o “choque anêmico” não é uma entidade clínica). A importância do volume de sangue é frequentemente ignorada pela American Red Cross, cujo *slogan* popular, *sangue salva vidas*, merece uma atualização mais precisa, conforme mostra a Figura 18.7. O conhecimento dos atributos do volume de sangue ajudaria a reduzir a ênfase imerecida do papel da transfusão de hemácias na oxigenação tecidual.

REFERÊNCIAS

King KE (ed). Blood Transfusion Therapy: A Physician’s Handbook. 9th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2008.

Introdução

1. Hebert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC transfusions in the critically ill. *Chest* 2007; 131:1583–1590.
2. Bennet-Guerrero E, Zhao Y, O’Brien SM, et al. Variation in the use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2010; 304:1568–1575.

Orientações para as práticas clínicas

3. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37:3124–3157.
4. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery; the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(suppl):S27–S86.

Anemia na UTI

5. Jacob G, Raj SR, Ketch T, et al. Postural pseudoanemia: posture-dependent change in hematocrit. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:611–614.
6. Jones JG, Holland BM, Wardrop CAJ. Total circulating red cells versus hematocrit as a primary descriptor of oxygen transport by the blood. *Br J Hematol* 1990; 76:228–232.
7. Cordts PR, LaMorte WW, Fisher JB, et al. Poor predictive value of hematocrit and hemodynamic parameters for erythrocyte deficits after extensive elective vascular operations. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175:243–248.

8. Prakash D. Anemia in the ICU. *Crit Care Clin* 2012; 28:333–343.
9. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults: Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986; 314:1233–1235.
10. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A, et al. RBC transfusion in the ICU: Is there a reason? *Chest* 1995; 108:767–771.
11. Silver MJ, Li Y-H, Cragg LA, et al. Reduction of blood loss from diagnostic sampling in critically ill patients using a blood-conserving arterial line system. *Chest* 1993; 104:1711–1715.
12. Wilkerson DK, Rosen AL, Gould SA, et al. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of myocardial metabolism in anemia. *J Surg Res* 1987; 42:629–634.
13. Levine E, Rosen A, Sehgal L, et al. Physiologic effects of acute anemia: implications for a reduced transfusion trigger. *Transfusion* 1990; 30:11–14.
14. Nielsen VG, Baird MS, Brix A, Matalon S. Extreme, progressive isovolemic hemodilution with 5% albumin, PentaLyte, or hextend does not cause hepatic ischemia or histologic injury in rabbits. *Anesthesiology* 1999; 90:1428–1435.
15. Weiskopf RB, Viele M, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe, isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279:217–221.
16. Hansen ES, Gellett S, Kirkegard L, et al. Tissue oxygen tension in random pattern skin flaps during normovolemic hemodilution. *J Surg Res* 1989; 47:24–29.
17. Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004; 20:225–235.

Fatores desencadeantes de transfusão

18. Corwin HL, Gettinger A, Pearl R, et al. The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill – Current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; 32:39–52.
19. Adam RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor risk: Some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet* 1942; 74:1011–1101.
20. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417.
21. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease. *Crit Care Med* 2001; 29:227–234.
22. Consensus Conference on Perioperative Red Blood Cell Transfusion. *JAMA* 1988; 260:2700–2702.
23. Levy PS, Chavez RP, Crystal GJ, et al. Oxygen extraction ratio: a valid indicator of transfusion need in limited coronary vascular reserve? *J Trauma* 1992; 32:769–774.
24. Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care* 2010; 14:213–217.

Transfusões de eritrócitos

25. King KE (ed). *Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook*. 9th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2008:1–18.
26. *Ibid*, pp. 91–95.
27. Conrad SA, Dietrich KA, Hebert CA, Romero MD. Effects of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Circ Shock* 1990; 31:419–429.
28. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, et al. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990; 18:940–944.
29. Marik PE, Sibbald W. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029.
30. Fuller BM, Gajera M, Schorr C, et al. Transfusion of packed red blood cells is not associated with improved central venous oxygen saturation or organ function in patients with septic shock. *J Emerg Med* 2012; 43:593–598.

31. Kiraly LN, Underwood S, Differding JA, Schreiber MA. Transfusion of aged packed red blood cells results in decreased tissue oxygenation in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2009; 67:29–32.
32. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36:2667–2674.

Riscos de transfusões

33. Kuriyan M, Carson JL. Blood transfusion risks in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2004; 237–253.
34. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med* 2003; 31:S678–S686.
35. King KE (ed). Acute transfusion reactions. In: *Blood Transfusion Therapy: A Physician's Handbook* 9th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2008:148–173.
36. Greenberger PA. Plasma anaphylaxis and immediate-type reactions. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS (eds). *Principles of transfusion medicine*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1991:635–639.
37. Transfusion reactions: newer concepts on the pathophysiology, incidence, treatment, and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Clin* 2012; 28:363–372.
38. Toy P, Gajic O, Bachetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; 119:1757–1767.
39. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007; 21:327–348.
40. Agarwal N, Murphy JG, Cayten CG, Stahl WM. Blood transfusion increases the risk of infection after trauma. *Arch Surg* 1993; 128:171–177.
41. Taylor RW, O'Brien J, Trotter SJ, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34:2302–2308.
42. Juffermans NP, Prins DJ, Vaa AP, et al. Transfusion-related risk of secondary bacterial infections in sepsis patients: a retrospective cohort study. *Shock* 2011; 35:355–359.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

PLAQUETAS E PLASMA

Hemorragia com pulsações fortes em feridas não é um bom sinal.

Hipócrates
Aforismas
(400 B.C.)

No capítulo anterior, enfatizou-se a importância dos eritrócitos e sua relação com a oxigenação tecidual. Neste capítulo, as plaquetas e os componentes plasmáticos do sangue serão o foco da atenção, assim como sua relação com tendências hemorrágicas.

VISÃO GERAL DA HEMOSTASIA

O endotélio vascular é uma superfície trombo-resistente que ajuda a manter a “fluidez” do sangue de três maneiras (1). Em primeiro lugar, as células endoteliais produzem substâncias, como óxido nítrico e prostaciclina, que inibem a adesividade plaquetária. Em segundo lugar, a glicoproteína que se localiza na superfície das células endoteliais, conhecida por *trombomodulina*, age como um anticoagulante endógeno por meio da ativação da proteína C (que desativa os fatores de coagulação V e VII). Finalmente, o endotélio funciona como uma barreira que separa o sangue dos elementos teciduais com potencial para desencadear trombose.

Resposta a lesões

Quando o endotélio se rompe, as plaquetas aderem ao colágeno exposto no subendotélio e começam a formar um *tampão plaquetário*. As plaquetas liberam cálcio que, por sua vez, ativa os receptores de glicoproteína IIb/IIIa na superfície das plaquetas. Esse complexo de receptores liga-se irreversivelmente ao fator de von Willebrand nas células endoteliais circunjacentes, facilitando a fixação do tampão plaquetário na parede do vaso. Os receptores de glicoproteína IIb/IIIa ligam-se também ao fibrinogênio, sendo que a for-

mação subsequente de pontes de fibrina entre as plaquetas adjacentes estimula o crescimento do tampão plaquetário, assim como sua maturação em um trombo constituído de fibrina e plaqueta (os medicamentos que inibem o complexo de receptores IIb/IIIa são utilizados no tratamento de síndromes coronarianas agudas [SCAs] – ver Capítulo 16).

As lesões endoteliais e teciduais estimulam também a formação de fibrina, que é essencial para o crescimento e a estabilidade dos trombos em desenvolvimento. Existem dois caminhos para a formação de fibrina (2). O caminho mais importante denomina-se *Via do Fator Tecidual* (anteriormente conhecida por *Via Extrínseca*) que é ativada pela liberação de tromboplastina (fator tecidual) a partir do subendotélio. O segundo caminho é a *Via de Ativação do Contato* (anteriormente conhecida por *Via Intrínseca*) que é ativada por peptídeos endógenos, conhecidos por cininogênios, que são precursores da bradicinina. Os dois caminhos envolvem a ativação de proteínas pró-coagulantes específicas denominadas fatores de coagulação, sendo que ambos levam à ativação da protrombina (fator II) e à subsequente conversão do fibrinogênio (fator I) em monômeros de fibrina.

O produto final da resposta às lesões denomina-se *trombo*, que é, essencialmente, um aglomerado de plaquetas incrustado em uma rede de filamentos de fibrina que se fixa na parede do vaso que localiza na área da lesão.

TROMBOCITOPENIA

Trombocitopenia é o distúrbio hemostático mais comum em pacientes críticos, cuja incidência documentada é de até 60% (3,4). A definição tradicional de trombocitopenia é a contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mL, porém a capacidade de formar um tampão hemostático é retida até a contagem cair abaixo de 100.000/mL (4), de forma que contagens de plaquetas inferiores a 100.000/mL são mais adequadas para a identificação de trombocitopenia clinicamente significativa. Entretanto, *o risco de hemorragia grave não é determinado somente pela contagem de plaquetas, mas depende também da presença de lesões estruturais com probabilidade de hemorragia*. Na ausência desse tipo de lesão, contagens de plaquetas abaixo de 5.000/mL podem ser toleradas sem evidências de hemorragia grave (5). O maior risco de contagens de plaquetas inferiores a 10.000/mL é a ocorrência de hemorragia intracerebral espontânea, que não é um evento muito comum (4).

Pseudotrombocitopenia

A pseudotrombocitopenia é uma condição em que os anticorpos do anticoagulante EDTA (usado nos tubos de coleta para hemogramas de rotina) agregam as plaquetas *in vitro*. As plaquetas agregadas são interpretadas erroneamente como leucócitos pelos equipamentos automáticos de contagens de células, resultando em contagens de plaquetas falsamente baixas (4-6). Esse fenômeno foi observado em 2% das contagens de plaquetas que foram feitas em pacientes hospitalizados (6) e tende a ocorrer com frequência em pacientes com sepse grave, autoimunes, neoplásicos e em portadores de doença hepática (4).

Em geral, a suspeita de pseudotrombocitopenia se baseia em contagens de plaquetas inferiores à expectativa, ou pela presença de plaquetas agregadas em esfregaços sanguíneos periféricos. Nos casos de suspeita, recomenda-se usar nas contagens subsequentes tubos de coleta de amostras de sangue que utilizam citrato ou heparina como anticoagulante.

Pacientes críticos

A Tabela 19.1 apresenta uma lista das causas mais prováveis de trombocitopenia em UTIs. Sepses é a causa mais comum dessa condição em pacientes de UTIs (7) e é o resultado de uma intensificação na destruição de plaquetas por macrófagos (8). Outras causas menos comuns de trombocitopenia, porém com maior risco de vida, incluem heparina e microangiopatias trombóticas, isto é, coagulação intravascular disseminada (CIVD), a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome HELLP (presença de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia, do inglês *hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels*) associada à gravidez.

Medicamentos como os agentes neoplásicos produzem trombocitopenia pela supressão da produção de plaquetas na medula óssea, embora o mecanismo mais comum de trombocitopenia induzida por medicamentos seja a produção de anticorpos que fazem reação cruzada com as plaquetas (8). Esse tipo de trombocitopenia imunomediada ocorre com mais frequência com heparina e, menos frequentemente, com antagonistas de receptores de glico-

Tabela 19.1 Causas mais prováveis de trombocitopenia em pacientes em unidades de terapia intensiva	
Não farmacológicas	Farmacológicas
Circulação extracorpórea (CEC)	Anticonvulsivantes:
Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	Fenitoína
Síndrome HELLP	Ácido valproico
Síndrome hemolítico-urêmica	Agentes antimicrobianos:
Infecção por HIV	β-lactâmicos
Balão de contrapulsção intra-aórtico	Linezolida
Doença hepática/hiperesplenismo	Trimetopim/sulfametoxazol (TMP/SMX)
Transfusão massiva	Vancomicina
Terapia de reposição renal	Agentes antineoplásicos
Sepses†	Agentes antitrombóticos:
Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)	Heparina
	Inibidores IIb/IIIa
	Bloqueadores dos receptores H ₂ da histamina
	Outros medicamentos
	Amiodarona
	Furosemida
	Tiazídicos
	Morfina

† Causa mais comum de trombocitopenia em UTIs. Síndrome HELLP (do inglês *hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels*). Das Referências 3, 4, 8 e 9.

proteínas plaquetárias (IIb/IIIa) e com antibióticos selecionados (em particular, linezolida, β -lactâmicos e vancomicina).

Trombocitopenia induzida por heparina

Existem dois tipos de trombocitopenia associada ao uso de heparina. O primeiro é uma resposta não imune que resulta em trombocitopenia branda (as contagens de plaquetas possivelmente não fiquem abaixo de 100.000/ μ l) nos primeiros dias após o início da terapia com heparina. Essa reação ocorre em 10 a 30% de pacientes que recebem heparina (10) e desaparece espontaneamente sem interrupção no uso do medicamento e sem consequências adversas. O segundo tipo de trombocitopenia se caracteriza por uma resposta imune que, geralmente, surge entre 5 a 10 dias após o início da terapia com heparina (10, 11). Embora seja menos comum (incidência = 1 a 3%), essa reação é muito mais séria, isto é, pode produzir trombose com risco de vida (sem hemorragia) e, caso não seja percebida, a taxa de mortalidade poderá atingir 30% (10). O termo *trombocitopenia induzida por heparina* (TIH) é reservado para trombocitopenia imunomediada, sendo que essa condição é o foco da apresentação atual.

Patogênese

A heparina propriamente dita não é imunogênica, porém liga-se a uma proteína (fator plaquetário 4) nas plaquetas para formar um complexo antigênico que poderá desencadear a formação de anticorpos IgG. Esses anticorpos ligam-se às plaquetas e induzem uma forte reação à ativação plaquetária para promover trombose. Além disso, esses anticorpos podem ligar-se também às células endoteliais e promover a liberação de fator tecidual no endotélio; isso estimula a formação de fibrina e acelera o processo trombótico. O sistema reticuloendotelial elimina plaquetas revestidas de anticorpos, ajudando a limitar a incidência de trombose. Em geral, os anticorpos associados à heparina desaparecem dentro de três meses após a interrupção do uso do medicamento (10).

Fatores de risco

Uma das características mais importantes da TIH é o fato de que não é *uma reação que depende da dosagem, podendo ocorrer como resultado de exposição à heparina proveniente de lavagens com cateteres intravasculares, ou mesmo cateteres arteriais pulmonares (CAPs) revestidos com heparina* (12). Entretanto, o tipo de preparação da heparina influencia o risco de TIH, isto é, *o risco de TIH é dez vezes maior com heparina não fracionada (HNF) do que com a heparina de baixo peso molecular (HBPM)* (11). O risco de TIH varia também de acordo com a população de pacientes, isto é, o risco é mais alto em pacientes que se submetem a procedimentos cirúrgicos ortopédicos e cardíacos, sendo mais baixo em pacientes com outras condições clínicas (10,11). A incidência relatada de TIH com HNF varia de 1 a 5% depois de cirurgia ortopédica ou de cirurgia cardíaca e de 0,1 a 1% em pacientes clínicos (11).

Características clínicas

A TIH surge depois da primeira exposição ao medicamento, embora possa se manifestar dentro de 24 horas em pacientes com anticorpos de TIH devido à exposição à heparina nos últimos três meses (11). De maneira geral, a contagem de plaquetas fica entre 50.000/ μ l e 150.000/ μ l. Casos de trombocitopenia grave (< 20.000 mL) não são comuns em TIH (10, 11). *Em até 25% dos casos de TIH, a trombose precede a trombocitopenia* (11).

TROMBOSE: a trombose venosa é mais comum do que a trombose arterial. Os relatos indicam que entre 17 e 55% de pacientes com TIH não tratada desenvolvem trombose em veias profundas nas pernas e/ou embolia pulmonar, e apenas 1 a 3% de pacientes desenvolvem trombozes arteriais resultando em isquemia dos membros, acidente vascular encefálico (AVE) trombótico ou infarto agudo do miocárdio (IAM) (11). Existem relatos de gangrena nos membros causada por oclusão venosa trombótica em 5 a 10% de pacientes com TIH tratados com um antagonista da vitamina K (p. ex., coumadin).

Diagnóstico

Nos dias atuais, cerca de oito ensaios diferentes são utilizados para detectar anticorpos de TIH. Entre todos eles, o ensaio imunossorvente por ligação enzimática (ELISA, do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*) é o mais popular para detecção de anticorpos para o complexo fator plaquetário 4/heparina. Os ensaios negativos facilitam a exclusão do diagnóstico de TIH, embora os ensaios positivos não confirmem o diagnóstico, tendo em vista que os anticorpos de TIH nem sempre promovem trombocitopenia ou trombose (11). O diagnóstico de TIH se baseia no resultado positivo de um ensaio de anticorpos em combinação com índices elevados de suspeita clínica.

Tratamento agudo

O uso de heparina deve ser interrompido imediatamente (é importante não deixar de interromper as lavagens com heparina e de remover os cateteres revestidos com heparina). A anticoagulação terapêutica com um dos *inibidores diretos da trombina* apresentados na Tabela 19.2 *deve ser iniciada imediatamente, mesmo nos casos em que a TIH não for acompanhada de trombozes* (11). A recomendação para anticoagulação completa, sem evidências de trombose, se baseia em estudos que mostraram uma incidência dez vezes maior de trombose depois do surgimento da TIH nos casos em que a anticoagulação havia sido postergada (13).

ARGATROBAN: o argatroban é um análogo sintético da L-arginina que se liga irreversivelmente à trombina no sítio ativo. O início da ação é rápido, e a administração é feita por infusão contínua usando o regime de dosagem apresentado na Tabela 19.2. A meta terapêutica é atingir um TTPA de 1,5 a 3 vezes os valores de referência. A excreção do medicamento é feita principalmente pelo fígado, sendo necessário ajustar a dose em casos de insuficiência hepática. *Recomenda-se o uso de argatroban em pacientes com insuficiência renal* (11), pois não é necessário ajustar a dose.

Anticoagulação com inibidores diretos da trombina

Medicamento	Regime de dosagem e comentários										
Argatroban	<p>Dosagem: infusão de 2 µg/kg/min titulando a dose para atingir um TTPA = 1,5-3 x controle. A dose máxima é de 10 µg/kg/min. Em pacientes com insuficiência hepática, a taxa de infusão inicial deve ser reduzida para 0,5 µg/kg/min.</p> <p>Comentário: o argatroban é eliminado pelo fígado e pode ser a melhor alternativa em pacientes com insuficiência renal.</p>										
Lepirudina	<p>Dosagem: iniciar com bólus IV de 0,4 mg em casos de trombose com risco de vida. A infusão deve ser iniciada a 0,15 mg/kg/h, titulando até atingir um TTPA = 1,5-3 x controle. Em casos de insuficiência renal, o bólus IV deve ser reduzido para 0,2 mg/kg e a taxa de infusão deve ser ajustada como segue:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Creatinina sérica</th> <th>O bólus inicial deve ser reduzido em</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,6 a 2 mg/dL</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>2,1 a 3</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>3,1 a 6</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Evitar</td> </tr> </tbody> </table> <p>Comentário: recomenda-se apenas um curso terapêutico único, levando-se em conta que poderão ocorrer reações anafiláticas graves com a reexposição à lepirudina.</p>	Creatinina sérica	O bólus inicial deve ser reduzido em	1,6 a 2 mg/dL	50%	2,1 a 3	70%	3,1 a 6	85%	6	Evitar
Creatinina sérica	O bólus inicial deve ser reduzido em										
1,6 a 2 mg/dL	50%										
2,1 a 3	70%										
3,1 a 6	85%										
6	Evitar										

TTPA, tempo de tromboplastina parcial ativada. Das Referências 10, 11 e 14.

LEPIRUDINA: a lepirudina é uma forma recombinante da hirudina, um anticoagulante encontrado na saliva das sanguessugas (!) que se liga irreversivelmente à trombina. A lepirudina pode também ser administrada por infusão contínua, precedida por uma injeção em bólus nos casos de trombose com risco de vida. A meta terapêutica é a mesma do argatroban (TTPA = 1,5-3 x controle). A lepirudina é eliminada pelos rins, sendo necessário ajustar a dose nos casos de alteração na função renal, mesmo que seja leve (i.e., quando o nível de creatinina sérica estiver acima de 1,5 mg/dL), conforme mostra a Tabela 19.2 (14). O uso de argatroban em pacientes com alteração renal evita ajustes na dosagem. Para finalizar, a reexposição à lepirudina pode produzir reações anafiláticas com risco de vida (11), de maneira que o tratamento de TIH com lepirudina ocorre apenas uma vez.

DURAÇÃO DO TRATAMENTO: recomenda-se o tratamento de anticoagulação completa com argatroban ou com lepirudina somente nos casos em que a contagem de plaquetas for superior a 150.000/µl (11). A partir daí, o coumadin é uma das alternativas para anticoagulação no longo prazo, se a TIH não estiver associada à trombose, cabendo, entretanto, dois avisos de alerta: (a) a terapia com coumadin NÃO deve ser iniciada até a contagem de plaquetas aumentar para além de 150.000/µl, e (b) a dose inicial de coumadin não poderá exceder 5 mg (11). O objetivo dessas precauções é reduzir o risco de gangrena nos membros associado à terapia com coumadin durante a fase ativa da TIH (conforme mencionado). A terapia com antitrombóticos deve prosseguir até o coumadin atingir a anticoagulação total.

Microangiopatias trombóticas

Microangiopatia trombótica é um distúrbio clínico com as seguintes características:

1. Trombose microvascular generalizada com disfunção ou falência de múltiplos órgãos.
2. Trombocitopenia de consumo.
3. Fragmentação de eritrócitos na microvasculatura cheia de coágulos, resultando em *anemia hemolítica microangiopática*.

Essas características são identificadas nos seguintes distúrbios clínicos:

- A. CIVD.
- B. PTT.
- C. Síndrome HELLP: hemólise, nível elevado de enzimas hepáticas e nível baixo de plaquetas.

A Tabela 19.3 apresenta uma comparação entre as características dessas três condições.

Coagulação intravascular disseminada

A CIVD é um distúrbio secundário desencadeado por condições que produzam lesões teciduais generalizadas, como trauma multissistêmico, sepse grave e choque séptico e emergências obstétricas (embolia do líquido amniótico, placenta abrupta, eclâmpsia e síndrome do feto retido). O evento desencadeador é a liberação de *fator tecidual*, que (conforme foi descrito) ativa uma série de fatores coagulantes na corrente sanguínea culminando na formação de fibrina. Esse processo provoca uma trombose microvascular generalizada e depleção secundária de plaquetas e de fatores de coagulação resultando em uma *coagulopatia de consumo* (15).

Comparação entre as características de microangiopatias trombóticas			
Característica	CIVD	PTT	HELLP
Esquistócitos	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	Baixo	Baixo	Baixo
INR	Elevado	Normal	Normal
TTPA	Prolongado	Normal	Normal
Fibrinogênio	Baixo	Normal	Normal
D-dímero plasmático	Elevado	Normal	Normal
Enzimas hepáticas	Variável	Normal	Elevado

CIVD, coagulação intravascular disseminada; TTPA, tempo de tromboplastina parcial ativada; INR, razão de normalização internacional. Síndrome HELLP. Da Referência 4.

Características clínicas

A trombose microvascular em casos de CIVD pode provocar falência de múltiplos órgãos envolvendo, na maior parte das vezes, os pulmões, os rins e o sistema nervoso central (SNC), ao passo que a depleção de plaquetas e os fatores de coagulação promovem hemorragia, particularmente em lesões preexistentes no TGI (trato gastrointestinal), como, por exemplo, úlceras por estresse. A CIVD poderá ser acompanhada de necrose simétrica e equimose envolvendo os membros, condição conhecida por *púrpura fulminante*, observada geralmente com sepse generalizada, notadamente com meningococemia (7).

ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS: além da trombocitopenia, em geral (porém nem sempre) a CIVD está associada a elevações no INR (i.e., prolongação no tempo de protrombina) e prolongação no TTPA, sendo que as duas anormalidades são resultado do consumo e subsequente depleção de fatores de coagulação no sangue. A intensificação da trombose é acompanhada também por fibrinólise intensificada, que eleva o nível de produtos da degradação da fibrina no plasma (i.e., D-dímeros plasmáticos). Para finalizar, identifica-se a anemia hemolítica microangiopática pela presença de eritrócitos danificados ou fragmentados em esfregaços sanguíneos periféricos, como aqueles apresentados na Figura 19.1. Os eritrócitos fragmentados são conhecidos por *esquistócitos*, que são a marca registrada das microangiopatias trombóticas.

Tratamento

Não há tratamento específico para CIVD além dos cuidados de suporte. Com frequência, hemorragias fora de controle são um aviso de alerta para a hipótese de terapia de reposição com plaquetas e fatores de coagulação (pro-

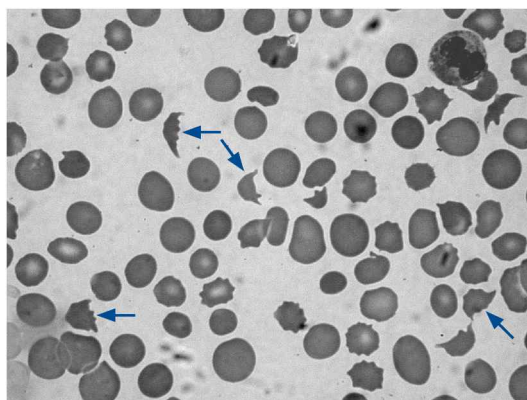


FIGURA 19.1 Esfregaço sanguíneo periférico de um paciente com CIVD. As setas apontam para esquistócitos, que são eritrócitos fragmentados. A presença de esquistócitos em esfregaços sanguíneos periféricos é a confirmação de anemia hemolítica microangiopática. (Esta imagem pode ser vista em cores no Apêndice 4, página 978.)

duto do plasma), embora, em raras situações, esse procedimento tenha alguma utilidade e possivelmente seja danoso com a “adição de combustível” na trombose microvascular. Em casos graves de CIVD associada à falência de múltiplos órgãos, a taxa de mortalidade é igual ou superior a 80% (7, 15).

Púrpura trombocitopênica trombótica

A PTT é uma microangiopatia trombótica causada pela ligação de plaquetas a fatores de von Willebrand anormais no endotélio microvascular (4). A PTT pode se tornar uma condição devastadora e fatal dentro de 24 horas após o início. De maneira geral, não há nenhuma condição predisponente, embora, aparentemente, em alguns casos acompanhe alguma doença viral inespecífica.

Características clínicas

A apresentação clínica da PTT se caracteriza por cinco características clínicas (pêntade): febre, alteração no estado mental, insuficiência renal aguda (IRA), trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática. A presença de todas as cinco condições não é necessária para o diagnóstico de PTT, embora seja imprescindível a presença de trombocitopenia e de evidências de anemia hemolítica microangiopática (p. ex., esquisócitos em esfregaço sanguíneo periférico). A PTT distingue-se da CIVD pelo fato de que não há depleção dos fatores de coagulação na PTT, de maneira que, nesta condição, o INR, o TTPA e os níveis de fibrinogênio são normais.

Tratamento

As transfusões de plaquetas são contraindicadas nos casos de PTT, tendo em vista que poderão agravar a trombose subjacente. *O tratamento de escolha é a troca de plasma* (16,17), em que se desvia o sangue do paciente para um dispositivo que separa e descarta o plasma e faz reinfusão do plasma de um doador saudável. Esse procedimento deve prosseguir até a reposição de 1,5 vezes o volume plasmático normal; recomenda-se repetir o processo diariamente por um período de três a sete dias. Caso não seja tratada, a PTT aguda fulminante quase sempre é fatal, porém, se o início da reposição de plasma for imediato (dentro de 48 horas após o início dos sintomas), até 90% dos pacientes poderão sobreviver à enfermidade (16, 17).

Síndrome HELLP

A síndrome HELLP (sigla em inglês para hemólise, enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia) é uma microangiopatia trombótica que ocorre na fase final da gestação ou logo no início do período pós-parto (18). Aproximadamente 20% dos casos estão associados à pré-eclâmpsia grave, além de uma associação com a síndrome antifosfolipídica (19). A grande vilã da síndrome HELLP é a ativação inexplicável de fatores de coagulação e de plaquetas resultando em trombose microvascular. Há também uma elevação inexplicável no nível de enzimas hepáticas, principalmente as transaminases (18).

Características clínicas

Como o nome indica, a sigla HELLP é identificada pela *triade* característica de hemólise, trombocitopenia e enzimas hepáticas elevadas. A síndrome HELLP pode ser confundida com CIVD (que ocorre no mesmo ambiente clínico), porém, de modo geral, o INR e o TTPA são normais na condição HELLP, porque não ocorre depleção de fatores de coagulação, sendo que essa característica a distingue de CIVD (ver Tabela 19.3).

A síndrome HELLP é uma emergência obstétrica e, conseqüentemente, a descrição detalhada dessa condição foge do escopo deste texto. Algumas revisões recentes foram incluídas nas Referências ao final do capítulo (18, 19) com mais informações sobre essa síndrome.

TRANSFUSÕES DE PLAQUETAS

Produtos de plaquetas

As plaquetas são obtidas agrupando-se as plaquetas de vários doadores ou extraindo-as de um único doador pela técnica de coleta por aférese.

Concentrados de plaquetas

As plaquetas são separadas do sangue total fresco por centrifugação diferencial, sendo que os concentrados resultantes provenientes de cinco unidades de sangue total (de cinco doadores individuais) são agrupadas antes do armazenamento. O concentrado de plaquetas contém aproximadamente 38×10^{10} plaquetas em 260 mL de plasma, equivalente a uma contagem de cerca de $130 \times 10^9/\mu\text{L}$. Isso corresponde a seis ordens de grandeza mais elevadas do que a contagem normal de plaquetas no sangue ($150\text{-}400 \times 10^3/\mu\text{L}$). As plaquetas são armazenadas à temperatura de 20 a 24° C e poderão permanecer em estoque até cinco dias.

Coleta de plaquetas por aférese

A coleta de plaquetas por aférese de um único doador tem contagem e volume equivalentes à coleção de plaquetas de cinco doadores. O benefício presumido das transfusões de plaquetas é o risco mais baixo de transmissão de infecções e uma incidência mais baixa de *aloimunização* (i.e., desenvolvimento de anticorpos nas plaquetas do doador). No entanto, nenhum desses benefícios propostos chegou a ser documentado em testes clínicos (20) e quando se remove os leucócitos dos componentes das plaquetas, não há nenhuma diferença no risco de aloimunização plaquetária nas transfusões de um único doador ou de vários doadores (22).

Leucorredução

Os leucócitos presentes no sangue de doadores estão associados a várias reações adversas e, atualmente, a remoção de leucócitos com auxílio de filtros especiais se tornou uma prática rotineira nas transfusões de eritrócitos (ver o último capítulo). Os concentrados de plaquetas não são livres de leucóci-

tos e a remoção de leucócitos nas transfusões de plaquetas tem as seguintes vantagens (20, 22): incidência mais baixa de transmissão de citomegalovírus (porque esse organismo é transmitido em leucócitos), menos reações febris e menor incidência de aloimunização plaquetária. Devido a essas vantagens, a redução de leucócitos está se tornando uma prática rotineira nas transfusões de plaquetas.

Resposta a plaquetas transfundidas

Em adultos de porte médio sem perda de sangue constante, o concentrado de plaquetas de uma unidade de sangue total eleva a contagem de plaquetas em circulação em 7.000 a 10.000/ μL em uma hora após a transfusão (20). Partindo-se do pressuposto que a média de cinco concentrados de plaquetas é coletada para cada transfusão, o aumento esperado (ou ideal) na contagem de plaquetas varia de 35.000 a 50.000/ μL dentro de uma hora após a transfusão, conforme mostra a Figura 19.2. Nota: O número de concentrados de plaquetas agrupados poderá diferir ligeiramente (± 1 unidade) nas transfusões individuais, de maneira que nas situações em que o nível de precisão for imprescindível para estimar os incrementos de plaquetas depois de uma transfusão (em geral, isso não é necessário), é importante perguntar o número de unidades de plaquetas que foi incluído no pacote de transfusão.

Transfusões múltiplas

O incremento na contagem de plaquetas diminui com transfusões múltiplas. A Figura 19.2 ilustra esse fato, em que o incremento é aproximadamente 25%

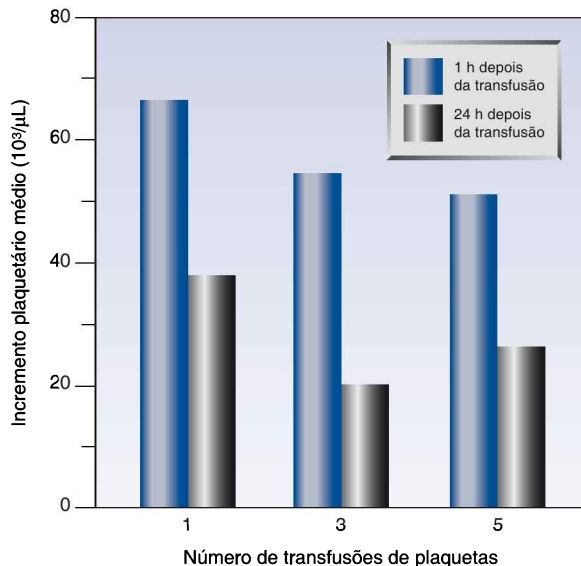


FIGURA 19.2 Incremento pós-transfusão nas contagens de plaquetas em relação ao tempo decorrido depois da transfusão (1 hora vs. 24 horas) e o número de transfusões realizadas. Dados da Referência 23.

mais baixo depois de cinco transfusões de plaquetas (23). Conforme mencionado, esse fenômeno de “refratariedade plaquetária” é o resultado de anticorpos antiplaquetários no receptor direcionados para os antígenos ABO nas plaquetas do doador. Esse efeito pode ser anulado pela transfusão de plaquetas com compatibilidade ABO.

Indicações para transfusões de plaquetas

Hemorragia ativa

Na presença de hemorragia ativa, à exceção de equimoses ou petéquias, recomendam-se as transfusões de plaquetas para manter a contagem plaquetária acima de 50.000/ μL (21). No caso de hemorragia intracraniana, a recomendação é manter contagens mais elevadas ($> 100.000 \mu\text{L}$) (21).

Sem hemorragia ativa

Em que pesem as evidências de que hemorragias espontâneas por meio de sistemas vasculares intactos não sejam comuns com contagens de plaquetas até 5.000/ μL (20), a maioria dos especialistas reluta em adotar limiar transfusional tão baixo quanto 5.000/ μL . Em geral, na ausência de hemorragia (excetuando-se equimoses e petéquias), recomendam-se transfusões plaquetárias profiláticas nas situações em que as contagens de plaquetas atingirem 10.000 / μL (21).

Procedimentos

Na ausência de alterações de coagulação associadas:

1. Contagens de plaquetas acima de 40.000/ μL são suficientes para execução de laparotomia, craniotomia, traqueotomia, biópsia hepática percutânea e biópsia broncoscópica ou endoscópica (20).
2. Contagens de plaquetas acima de 20.000/ μL são suficientes para execução de punções lombares (20).
3. Contagens de plaquetas acima de 10.000/ μL são suficientes para execução de canulação venosa central com segurança (24, 25).

Efeitos adversos

Transmissão bacteriana

O crescimento bacteriano é muito mais provável em concentrados de plaquetas do que em concentrados de hemácias, levando-se em consideração que as plaquetas são armazenadas na temperatura ambiente (22 °C), ao passo que as hemácias permanecem refrigeradas em torno de 4 °C. Estima-se que um em cada 2.000 a 3.000 concentrados de plaquetas abrigam bactérias, e que um em 5.000 concentrados produzirão sepse no receptor (16). Atualmente é necessário obter culturas de todos os concentrados de plaquetas (16), porém, tendo-se em vista que as plaquetas podem ser armazenadas por apenas cinco dias, a transfusão poderá se feita antes que os resultados da culturas estejam disponíveis.

Febre

Existem relatos de reações febris não hemolíticas em até 30% de transfusões de plaquetas (26), que é significativamente maior do que a taxa de 0,5% de reações semelhantes nas transfusões de eritrócitos (ver Tabela 18.3, Capítulo 18). Parte dessa diferença pode estar relacionada à multiplicidade de doadores utilizados nas transfusões de plaquetas. Considerando-se que os anticorpos dos leucócitos do doador participam dessa reação, a leucorredução dos componentes plaquetários ajuda a amenizar esse problema.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade (urticária, anafilaxia, choque anafilático) também são mais comuns nas transfusões de plaquetas do que nas transfusões de eritrócitos (20). Considerando-se que se trata de uma reação às proteínas do plasma do doador, a remoção do plasma dos concentrados de plaquetas diminui o risco de reações transfusionais de hipersensibilidade.

Lesão pulmonar aguda

O Capítulo 18 apresenta a descrição de lesão pulmonar aguda associada a transfusões (LPAT). Essa condição, que é uma lesão pulmonar inflamatória que se assemelha à síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), está frequentemente associada a transfusões de eritrócitos, embora haja também relatos de associação com transfusões de plaquetas (27). Acredita-se que os grandes vilões sejam os anticorpos antileucocitários no sangue do doador que ativam os neutrófilos no receptor. Em geral, a LPAT se manifesta dentro de seis horas depois do início de uma transfusão e o tratamento é de suporte.

PRODUTOS DERIVADOS DO PLASMA

Embora os produtos derivados do plasma sejam usados como fontes de fatores de coagulação, algumas pesquisas indicam que aproximadamente 50% das transfusões de plasma são inadequadas (28).

Plasma fresco congelado

O plasma é separado do sangue do doador e congelado à temperatura de -18 °C dentro de oito horas após a coleta do sangue. O *plasma fresco congelado* (PFC) tem um volume de aproximadamente 230 mL e pode ser armazenado durante um ano. Depois de descongelado, o PFC poderá ser armazenado à temperatura de 1 a 6 °C em até cinco dias. Os usos principais de PFC incluem ressuscitação de perda sanguínea massiva e reversão do excesso de anticoagulação com coumadin.

Perda sanguínea massiva

Conforme se descreveu no Capítulo 11, o uso de PFC em perdas massivas de sangue (perda sanguínea equivalente a um volume de sangue dentro

de 24 horas) se tornou mais agressivo nos anos mais recentes, principalmente como resultado de experiências em lesões sofridas em combate. A prática tradicional era fazer a transfusão de uma unidade de PFC a cada seis unidades de concentrado de hemácias para evitar a ocorrência de coagulopatia dilucional, ao passo que hoje há evidências de que traumas graves são acompanhados de coagulopatia (30), sendo que as taxas de sobrevivência melhoraram com razões PFC:eritrócitos de 1:2 para 1:3 durante transfusões massivas (31, 32). Essa abordagem é conhecida por *ressuscitação hemostática* e sua meta principal é um INR abaixo de 1,5 (nota: o coeficiente internacional normalizado, ou INR, é a razão entre o tempo de protrombina do paciente e um padrão internacional do tempo de protrombina normal ou de controle – isto é, $\text{INR} = \text{TP do paciente} / \text{TP padrão do controle}$).

Hemorragia induzida pela varfarina

A incidência anual de hemorragias graves durante anticoagulações à base de varfarina varia de 3 a 12%, e a incidência de hemorragias fatais varia de 1 a 3% (33), sendo que a hemorragia intracerebral é a causa da maior parte das fatalidades. A Tabela 19.4 apresenta os tipos de tratamento de hemorragia grave ou com risco de vida relacionada à anticoagulação excessiva com varfarina (34, 35). Levando-se em consideração que a varfarina age pela inibição dos fatores de coagulação que dependem da vitamina K (i.e., fatores II, VII, IX e X), a administração de vitamina K bloqueia a atividade anticoagulante em curso. A seguir, os fatores de coagulação se renovam, envolvendo, tradicionalmente, a infusão de PFC a um volume de 15 mL/kg. Há duas desvantagens no uso de PFC nesse contexto: o tempo de normalização do INR poderá se prolongar e o volume de líquido poderá agravar a hemorragia. O uso dos produtos derivados do plasma descritos a seguir poderá eliminar esses problemas.

CONCENTRADO DO COMPLEXO DA PROTROMBINA: a normalização rápida do INR é possível com a aplicação de um volume de infusão limitado de *concentrado do complexo da protrombina (CCP)* com base nas recomenda-

Tratamento de hemorragia induzida pela varfarina

1. Administrar 10 mg de vitamina K pela via intravenosa durante 10 minutos. (Não exceder 1 mg/min para evitar reações semelhantes à de hipersensibilidade.)
2. Em caso de disponibilidade, administrar CCP com base nas recomendações de dosagem a seguir. Verificar o INR 30 minutos depois de cada dose de CCP.

INR	Dose de CCP
2 a 3,9	35 a 39 IU/kg
4 a 6	40 a 45 IU/kg
> 6	46 a 50 IU/kg

3. Caso não houver CCP à disposição, administrar 15 mL/kg de PFC.
4. A meta do tratamento é atingir um INR < 1,5.

CCP, concentrado do complexo da protrombina; INR, razão de normalização internacional, PFC, plasma fresco congelado. Das Referências 34 e 35.

ções de dosagem na Tabela 19.4. Embora existam preparações de CCP com três fatores e quatro fatores (o nome indica o número de fatores de coagulação que dependem da vitamina K na preparação), apenas o CCP com três fatores está aprovado para aplicação clínica. O concentrado do complexo da protrombina é um pó liofilizado que pode ser reconstituído rapidamente, economizando, por isso, o tempo envolvido no descongelamento do PFC. O PFC pode levar horas para normalizar o INR, ao passo que o CCP consegue realizar essa tarefa em menos de 30 minutos (34, 35). A resposta rápida e o volume limitado em associação com o CCP o tornam adequado para o tratamento de hemorragia induzida pela varfarina, principalmente a hemorragia intracerebral (35).

Crioprecipitado

Nas situações em que o PFC descongelar a 4 °C, forma-se um resíduo leitoso rico em proteínas insolúveis a frio (crioglobulinas), como o fibrinogênio, o fator de von Willebrand e o fator VIII. Esse crioprecipitado poderá ser separado do plasma armazenado à temperatura de -18 °C durante até um ano. O volume de estocagem varia de 10 a 15 mL.

O crioprecipitado foi introduzido em 1965 como uma fonte de concentrado do fator VIII para tratamento de hemofilia e foi substituído por preparações do fator VIII recombinante. O uso atual de crioprecipitado em UTIs limita-se a hemorragias urêmicas descontroladas e casos selecionados de hipofibrinogenemia.

Hemorragia urêmica

A aderência das plaquetas se altera nos casos de insuficiência renal (aguda ou crônica) como resultado da ligação anormal das plaquetas ao fibrinogênio e ao fator de von Willebrand (que fixa o tamponamento plaquetário ao endotélio, conforme mencionado). Os tempos de hemorragia são prolongados nas situações em que a creatinina sérica se elevar acima de 6 mg/dL, sendo que a diálise corrige o tempo de hemorragia apenas em 30 a 50% de pacientes (36).

A significância da adesividade plaquetária alterada nos casos de insuficiência renal não é muito clara. Entretanto, as hemorragias no TGI superior é a segunda causa principal de morte provocada por IRA (36), de maneira que há motivos de preocupação com a anormalidade da função plaquetária. Existem duas opções de tratamento para hemorragia urêmica: desmopressina e crioprecipitado.

DESMOPRESSINA: a desmopressina é um análogo da vasopressina (deamino-arginina vasopressina, ou DDAVP), que não possui os mesmos efeitos vasoconstritores, mas eleva os níveis do fator de von Willebrand no plasma e pode corrigir o tempo de hemorragia anormal em 75% dos pacientes com insuficiência renal (36, 37). A dose recomendada é de 0,3 mg/kg pela via intravenosa ou subcutânea, ou 30 mg/kg pela via intranasal (36, 37). O efeito dura somente seis a oito horas, e a dosagem repetida leva à taquifilaxia.

Embora a desmopressina corrija o tempo de hemorragia nos casos de insuficiência renal, não se conhece o efeito sobre a hemorragia urêmica.

Nos casos em que a hemorragia urêmica for preocupante, uma das alternativas é a administração empírica de uma ou duas doses de desmopressina (em intervalos de seis a oito horas). Se a hemorragia persistir, a administração de crioprecipitado é uma opção (porque é rico em fibrinogênio e no fator de von Willebrand, ambos envolvidos na anormalidade da função plaquetária nos casos de insuficiência renal). A dose-padrão de crioprecipitado é de 10 unidades no tratamento de hemorragia urêmica.

Hipofibrinogenemia

O crioprecipitado também pode ser usado como fonte de fibrinogênio em episódios hemorrágicos associados à deficiência de fibrinogênio, como a hemorragia varicosa causada por insuficiência hepática. Uma unidade de crioprecipitado contém cerca de 200 mg de fibrinogênio e a infusão de 10 unidades (2 g de fibrinogênio) deve elevar o nível sérico de fibrinogênio em aproximadamente 70 mg/dL em adultos de porte médio (38). A meta principal é atingir um nível sérico de fibrinogênio acima de 100 mg/dL.

Efeitos adversos

Os riscos associados às transfusões de produtos derivados do plasma são basicamente os mesmos associados às transfusões de eritrócitos e/ou de plaquetas. As reações febris não hemolíticas relacionadas a transfusões são a única exceção e são causadas por leucócitos do doador e, portanto, não devem ocorrer nas transfusões de plasma.

Reações hemolíticas agudas

As reações hemolíticas agudas são provocadas por anticorpos anti-A e anti-B no plasma transfundido, que reagem com os antígenos A e B nos eritrócitos do receptor. Considerando-se que as reações cruzadas das transfusões de plasma não são práticas universais, as reações hemolíticas agudas continuam sendo relatadas nesse tipo de transfusão. O Capítulo 18 apresenta a avaliação de suspeitas de reações hemolíticas agudas nas transfusões.

Infecções transmitidas

O risco de transmissão de infecções é mínimo nas transfusões de plasma. O risco de transmissão de hepatite B é de 1 por 900.000 transfusões, o risco de transmissão de hepatite C é de 1 por 30 milhões de transfusões e o risco de transmissão de HIV é de 1 por 8 milhões de transfusões (39). O risco de transmissão bacteriana é considerado "raro", e não existem relatos de transmissão de citomegalovírus (CMV), que ocorre em leucócitos transfundidos, em transfusões de plasma (39).

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade (urticária, anafilaxia, choque anafilático), que são provocadas pela sensibilização às proteínas encontradas no plasma do doador, são mais comuns nas transfusões de plasma do que nas transfusões de eritrócitos ou de plaquetas (20). Entretanto, essas reações

não são comuns. Por exemplo, no Reino Unido, a incidência de reações alérgicas documentadas é de aproximadamente 1 caso por 17.000 transfusões de plasma (39).

Lesão pulmonar aguda

A LPAT é atribuída a anticorpos antileucocitários no sangue do doador e trata-se de uma complicação associada a transfusões de eritrócitos, de plaquetas e de plasma. A incidência documentada de LPAT depois de transfusões de plasma é de 1 por 60.000 unidades (39), muito menos que a incidência documentada após transfusões de eritrócitos (1 por 12.000 unidades). O Capítulo 18 apresenta as características clínicas da LPAT (ver páginas 361-363).

PALAVRA FINAL

Os seguintes pontos deste capítulo merecem ser enfatizados:

1. A transfusão de plaquetas ou de plasma raramente é indicada na ausência de hemorragia ativa. Na maioria dos casos de trombocitopenia com risco de vida (p. ex., TIH, CIVD, PTT e HELLP), o problema maior é a trombose, e não a hemorragia.
2. A presença de coagulopatia não é uma contraindicação absoluta para inserção de cateteres venosos centrais (CVCs), mesmo que as contagens de plaquetas caiam até 10.000/ μ L.
3. Nos casos de suspeita de trombocitopenia induzida pela heparina, é importante não se esquecer de remover a heparina das lavagens com cateter e de remover cateteres revestidos com heparina.
4. Para o tratamento de hemorragia grave associada à anticoagulação com varfarina, o concentrado do complexo da protrombina é mais eficiente do que o PFC para corrigir a coagulopatia, em especial nos casos de hemorragia intracraniana.

REFERÊNCIAS

Hemostasia

1. King KE (ed). Overview of hemostasis. In: Blood transfusion therapy: A physician's handbook. 9th ed. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 2008.
2. Wheeler AP, Rice TW. Coagulopathy in critically ill patients. Part 2 – Soluble clotting factors and hemostatic testing. *Chest* 2010; 137:185–194.

Trombocitopenia na UTI

3. Parker RI. Etiology and significance of thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2012; 28:399–411.
4. Rice TR, Wheeler RP. Coagulopathy in critically ill patients. Part 1: Platelet disorders. *Chest* 2009; 136:1622–1630.
5. Slichter SJ, Harker LA. Thrombocytopenia: mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Haematol* 1978; 7:523–527.

6. Payne BA, Pierre RV. Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984; 59:123–125.
7. DeLoughery TG. Critical care clotting catastrophes. *Crit Care Clin* 2005; 21:531–562.
8. Francois B, Trimoreau F, Vignon P, et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating hormone. *Am J Med* 1997; 103:114–120.
9. Priziola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl):S145–S154.
10. Shantsila E, Lip GYH, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia: a contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest* 2009; 135:1651–1664.
11. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl):495S–530S.
12. Laster J, Silver D. Heparin-coated catheters and heparin-induced thrombocytopenia. *J Vasc Surg* 1988; 7:667–672.
13. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: a meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000; 96:846–851.
14. Lepirudin drug monograph. In McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1476–1478.
15. Senno SL, Pechet L, Bick RL. Disseminated intravascular coagulation (DIC). Pathophysiology, laboratory diagnosis, and management. *J Intensive Care Med* 2000; 15:144–158.
16. Rock GA, Shumack KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenia purpura. *N Engl J Med* 1991; 325:393–397.
17. Hayward CP, Sutton DMC, Carter WH Jr, et al. Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 1994; 154:982–987.
18. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg* 2010; 65:91–97.
19. Di Prima FAF, Valenti O, Hyseni E, et al. Antiphospholipid syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med* 2011; 5:41–53.

Transfusão de plaquetas

20. Slichter SJ. Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21:697–729.
21. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematol* 2007; 2007:172–178.
22. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997; 337:1861–1869.
23. Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al. Factors affecting post-transfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105:4106–4114.
24. Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996; 110:185–188.
25. DeLoughery TG, Liebler JM, Simonds V, et al. Invasive line placement in critically ill patients: Do hemostatic defects matter? *Transfusion* 1996; 36:827–831.
26. Gelinas J-P, Stoddart LV, Snyder EL. Thrombocytopenia and critical care medicine. *J Intensive Care Med* 2001; 16:1–21.
27. Sayah DM, Looney MR, Toy P. Transfusion reactions. Newer concepts on the pathophysiology, incidence, treatment, and prevention of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Clin* 2012; 28:363–372.

Produtos derivados do plasma

28. Lauzier F, Cook D, Griffith L, et al. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35:1655–1659.
29. Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010; 50:1227–1239.
30. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54:1127–1130.
31. Beekley AC. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med* 2008; 36:S267–S274.
32. Magnotti LJ, Zarzaur BL, Fischer PE, et al. Improved survival after hemostatic resuscitation: does the emperor have no clothes? *J Trauma* 2011; 70:97–102.
33. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Ann Intern Med* 1989; 87:144–152.
34. Zareh M, Davis A, Henderson S. Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department. *West J Emerg Med* 2011; 12:386–392.
35. Imberti D, Barillari G, Biasoli C, et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracerebral hemorrhage. *Blood Transfus* 2011; 9:148–155.
36. Salman S. Uremic bleeding: pathophysiology, diagnosis, and management. *Hosp Physician* 2001; 37:45–76.
37. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders. The first 20 years. *Blood* 1997; 90:2515–2521.
38. Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev* 2009; 23:177–184.
39. MacLennan S, Williamson LM. Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma* 2006; 60(Suppl):546–550.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA

Eu respiro por necessidade, para minha sobrevivência.

Ayn Rand
The Fountainhead
1943

HIPOXEMIA E HIPERCAPNIA

A respiração é um processo de combustão, na verdade muito lento, mas, por outro lado, exatamente como o do carvão.

Antoine Lavoisier

Antoine Lavoisier foi um cientista francês do século XVIII que identificou pela primeira vez o oxigênio como o elemento essencial para o metabolismo. Foi também o primeiro a descobrir que o metabolismo aeróbio é essencialmente uma reação de combustão, na qual o oxigênio reage com um combustível orgânico e produz dióxido de carbono como subproduto. (Uma das muitas tragédias da revolução francesa foi a decapitação sem sentido de Antoine Lavoisier em 1794.) O oferta de oxigênio e remoção de dióxido de carbono é responsabilidade dos pulmões. Este capítulo descreve como os pulmões realizam essa tarefa, e como anormalidades na função pulmonar podem levar a déficits na oxigenação arterial (hipoxemia) e acúmulo de dióxido de carbono (hipercapnia). A última parte do capítulo representa uma abordagem fisiológica à avaliação de hipoxemia e hipercapnia em pacientes individuais.

TROCAS GASOSAS PULMONARES

A eficiência das trocas gasosas nos pulmões é determinada pelo equilíbrio entre a ventilação alveolar e o fluxo sanguíneo capilar pulmonar (1-4). Esse equilíbrio é expresso comumente como o coeficiente ventilação-perfusão (V/Q). A influência do coeficiente ventilação-perfusão (V/Q) sobre as trocas gasosas pulmonares pode ser descrita usando uma unidade alvéolo-capilar, como mostrado na Figura 20.1. O painel superior mostra uma perfeita combinação entre a ventilação e a perfusão ($V/Q = 1$). Esse é o ponto de referência para definir os padrões anormais das trocas gasosas.

Ventilação do espaço morto

Um coeficiente V/Q acima de 1,0 (Figura 20.1, painel do meio) descreve a condição na qual a ventilação é excessiva em relação ao fluxo sanguíneo capilar. A ventilação em excesso, conhecida como *ventilação do espaço morto*, não participa nas trocas gasosas sanguíneas. A ventilação do espaço morto inclui o *espaço morto anatômico*, que é o gás nas grandes vias aéreas que não entra em contato com sangue capilar (aproximadamente 50% do espaço morto anatômico está na faringe), e o *espaço morto fisiológico*, que é o gás alveolar que não se equilibra completamente com o sangue capilar. Em indivíduos normais, a ventilação do espaço morto (V_D) é responsável por 20 a 30% da ventilação total (V_T), portanto $V_D/V_T = 0,2$ a $0,3$ (1, 3).

Fisiopatologia

A ventilação do espaço morto aumenta nas seguintes situações:

1. Quando a interface alvéolo-capilar é destruída (p. ex., enfisema).
2. Quando o fluxo sanguíneo é reduzido (p. ex., baixo débito cardíaco [DC]).
3. Quando os alvéolos são hiperdistendidos (p. ex., ventilação com pressão positiva).

GASOMETRIA ARTERIAL: um aumento na V_D/V_T acima de 0,3 resulta em hipoxemia (redução na PO_2 arterial) e hipercapnia (aumento da PCO_2 arterial), que é análogo ao que acontece quando se prende a respiração. A hiper-capnia geralmente aparece quando a V_D/V_T se eleva acima de 0,5 (5).

Shunt Intrapulmonar

Um coeficiente V/Q abaixo de 1,0 (Figura 20.1, painel inferior) ocorre quando o fluxo sanguíneo capilar pulmonar é excessivo em relação à ventilação.

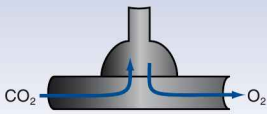
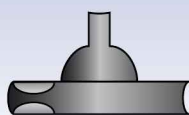
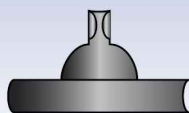
CONDIÇÃO	COEFICIENTE V/Q	TERMO	CONSEQUÊNCIAS
	1	Equilíbrio V/Q	PaO_2 normal
	>1	Ventilação do espaço morto	↓ PaO_2 ↑ $PaCO_2$
	<1	Mistura venosa	↓ PaO_2 Normal ou ↓ $PaCO_2$

FIGURA 20.1 Relação ventilação-perfusão (V/Q) e anormalidades gasosas associadas.

O fluxo sanguíneo em excesso, conhecido como *shunt* (*desvio*) *intrapulmonar*, não participa nas trocas gasosas pulmonares. Há dois tipos de *shunts* *intrapulmonares*. O *shunt verdadeiro* indica a ausência total de troca entre o sangue capilar e o gás alveolar ($V/Q = 0$) e é equivalente a um *shunt* anatômico entre os lados direito e esquerdo do coração. A *mistura venosa* representa o fluxo capilar que não se equilibra completamente com o gás alveolar ($0 < V/Q < 1$). À medida que a mistura venosa aumenta, a proporção V/Q diminui até que se torna um *shunt* verdadeiro ($V/Q = 0$).

A fração do DC que representa *shunt* *intrapulmonar* é conhecida como *fração de shunt*. Em indivíduos normais, o fluxo do *shunt* *intrapulmonar* (Q_s) representa menos de 10% do DC total (Q_t); portanto, a fração de *shunt* (Q_s/Q_t) é menor do que 10% (1, 2, 4).

Fisiopatologia

A fração de *shunt* *intrapulmonar* aumenta nas seguintes situações:

1. Quando as pequenas vias aéreas estão ocluídas (p. ex., asma).
2. Quando os alvéolos estão preenchidos com líquidos (p. ex., edema pulmonar, pneumonia).
3. Quando os alvéolos colapsam (p. ex., atelectasia).
4. Quando o fluxo capilar é excessivo (p. ex., regiões não embolizadas do pulmão na embolia pulmonar).

GASOMETRIA ARTERIAL: a influência da fração de *shunt* sobre as tensões de oxigênio arterial e de dióxido de carbono (PaO_2 , $PaCO_2$, respectivamente) é apresentada na Figura 20.2. A pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) cai progressivamente à medida que a fração de *shunt* aumenta, mas a $PaCO_2$ permanece constante até que a fração de *shunt* exceda 50% (4). A pressão parcial arterial de gás carbônico ($PaCO_2$) frequentemente está abaixo do normal em pacientes com *shunt* *intrapulmonar* aumentado como resultado de hiperventilação desencadeada pelo processo de doença ou pela hipoxemia que a acompanha.

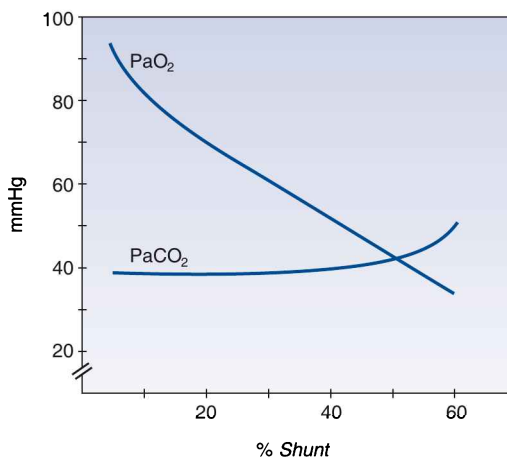


FIGURA 20.2 A influência da fração de *shunt* sobre a PaO_2 e a $PaCO_2$. Da Referência 4.

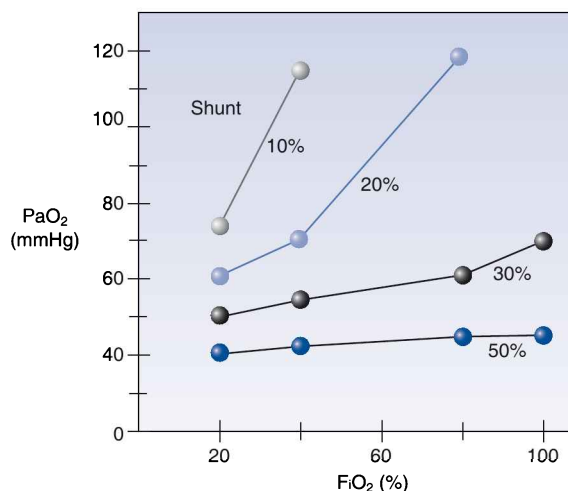


FIGURA 20.3 A influência da fração de *shunt* na relação entre o oxigênio inspirado (FiO_2) e a PaO_2 . Da Referência 4.

Oxigênio inalado

A fração de *shunt* também determina a influência do oxigênio inalado sobre a PaO_2 . Isso é apresentado na Figura 20.3 (4). À medida que o *shunt* intrapulmonar aumenta de 10 a 50%, um aumento na fração inspirada de oxigênio (FiO_2) produz menos de um incremento na PaO_2 . Quando a fração de *shunt* excede 50%, a PaO_2 é independente de alterações na FiO_2 , e a condição se comporta como um *shunt* verdadeiro (anatômico). Isso significa que, em condições associadas a uma fração de *shunt* elevada (p. ex., síndrome de angústia respiratória aguda [SARA]), a FiO_2 frequentemente pode ser reduzida a níveis não tóxicos (FiO_2 abaixo de 60%) sem maior comprometimento da oxigenação arterial. Essa pode ser uma manobra valiosa na prevenção da intoxicação pulmonar pelo oxigênio.

MEDIDAS DAS TROCAS GASOSAS

O cálculo da ventilação do espaço morto (V_D/V_T) se baseia na diferença entre a PCO_2 no gás expirado e o sangue capilar terminal (arterial). No pulmão normal, o sangue capilar se equilibra completamente com o gás alveolar, e a PCO_2 expirada (P_{ECO_2}) é equivalente à PCO_2 arterial ($PaCO_2$). À medida que a ventilação do espaço morto (V_D/V_T) aumenta, a P_{ECO_2} diminui em relação à $PaCO_2$. A equação de Bohr, mostrada a seguir (derivada por Christian Bohr, pai de Neils Bohr, um dos criadores da mecânica quântica), se baseia nesse princípio.

$$V_D/V_T = \frac{PaCO_2 - P_{ECO_2}}{P_{ECO_2}} \quad (20.1)$$

Assim, quando a $P_{E}CO_2$ diminui em relação à $PaCO_2$, o V_D/V_T calculado se eleva. A $P_{E}CO_2$ é medida em uma amostra aleatória do gás expirado (PCO_2 expirada média) e não é medida ao final da expiração (PCO_2 ao final da expiração).

Fração de *shunt* intrapulmonar

A fração de *shunt* intrapulmonar (Q_s/Q_t) é derivada pela relação entre o conteúdo de O_2 no sangue arterial (CaO_2), no sangue venoso misto (CvO_2) e no sangue capilar pulmonar (CcO_2).

$$Q_s/Q_t = \frac{CcCO_2 - CaCO_2}{CcCO_2 - CvCO_2} \quad (20.2)$$

O problema com essa fórmula é a incapacidade de se medir o conteúdo de O_2 capilar pulmonar (CcO_2) diretamente. Como resultado, a respiração de oxigênio puro (para produzir uma saturação de oxiemoglobina de 100% no sangue capilar pulmonar) é recomendada para o cálculo do *shunt*. Contudo, nessa situação, Q_s/Q_t mede apenas o *shunt* verdadeiro.

O gradiente A-a PO_2

A diferença na PO_2 entre o gás alveolar e o sangue arterial ($PAO_2 - PaO_2$) é uma medida indireta das anormalidades da ventilação-perfusão (5-7). O gradiente $PAO_2 - PaO_2$ (A-a PO_2) é determinado com a equação do gás alveolar mostrada a seguir.

$$PAO_2 = PiO_2 - (PaCO_2/QR) \quad (20.3)$$

Essa equação define a relação entre a PO_2 no gás alveolar (PAO_2), a PO_2 no gás inalado (PiO_2), a PCO_2 no sangue arterial ($PaCO_2$) e o quociente respiratório (QR). O QR define as taxas relativas de trocas de O_2 e CO_2 por meio da interface alvéolo-capilar: isto é, $QR = VCO_2/VO_2$. A PiO_2 é determinada usando a FiO_2 , a pressão barométrica (P_B) e a pressão parcial de vapor de água (P_{H_2O}) no gás umidificado:

$$PiO_2 = FiO_2 (P_B - P_{H_2O}) \quad (20.4)$$

Se as Equações 20.3 e 20.4 forem combinadas (para a PO_2 alveolar), o gradiente A-a PO_2 pode ser calculado da seguinte maneira:

$$A-a PO_2 = [FiO_2 (P_B - P_{H_2O}) - (PaCO_2/QR)] - PaO_2 \quad (20.5)$$

Em um indivíduo saudável respirando ar ambiente ao nível do mar, $FiO_2 = 0,21$, $P_B = 760$ mmHg, $P_{H_2O} = 47$ mmHg, $PaO_2 = 90$ mmHg, $PaCO_2 = 40$ mmHg e $QR = 0,8$:

$$A-a PO_2 = [0,21 (760-47) - (40/0,8)] - 90 = 10 \text{ mmHg} \quad (20.6)$$

Isso representa o gradiente A-a PO_2 idealizado e não o normal, porque o gradiente A-a PO_2 varia com a idade e com a concentração de oxigênio inspirado.

Influência da idade

Como mostrado na Tabela 20.1, o gradiente A-a PO₂ normal se eleva de forma constante com o avançar da idade (6). Assumindo que a maioria dos pacientes adultos de UTI tem acima de 40 anos de idade, o gradiente A-a PO₂ em um paciente adulto na UTI pode ser de até 25 mmHg quando o paciente está respirando ar ambiente. Contudo, poucos pacientes na UTI respiram ar ambiente, e o gradiente A-a PO₂ aumenta ainda mais quando o oxigênio é adicionado ao gás inalado (ver adiante).

Influência do oxigênio inspirado

A influência do oxigênio inspirado sobre o gradiente A-a PO₂ é apresentada na Figura 20.4 (7). O gradiente A-a PO₂ aumenta de 15 a 60 mmHg à medida que a FiO₂ aumenta de 21% (ar ambiente) para 100%. De acordo com essa relação, o gradiente A-a PO₂ normal aumenta 5 a 7 mmHg para cada 10% de aumento na FiO₂. Esse efeito é causado presumivelmente pela perda da vasoconstrição hipóxica regional nos pulmões. A vasoconstrição hipóxica em regiões pulmonares malventiladas desvia o sangue para regiões ventiladas mais adequadamente, e isso ajuda a preservar o equilíbrio normal V/Q. A perda da vasoconstrição hipóxica regional durante a respiração suplementar de oxigênio mantém o fluxo sanguíneo em regiões pulmonares malventiladas, e isso aumenta a fração de *shunt* intrapulmonar e o gradiente A-a PO₂.

A FiO₂ é difícil de ser estimada adequadamente quando o O₂ suplementar é fornecido por meio de cateter nasal ou máscaras faciais "abertas" (ver Capítulo 22), e isso limita a acurácia do gradiente A-a PO₂ nessas situações.

Ventilação com pressão positiva

A ventilação mecânica com pressão positiva eleva a pressão nas vias aéreas acima da pressão barométrica ambiental. Portanto, quando se determina o gradiente A-a PO₂ em um paciente dependente do ventilador, a pressão média nas vias aéreas deve ser adicionada à pressão barométrica (8). No exemplo apresentado na equação 20.6, uma pressão média nas vias aéreas de 30

Gasometria arterial normal

Idade (anos)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	A-a PO ₂ (mmHg)
20	84-95	33-47	4-17
30	81-92	34-47	7-21
40	78-90	34-47	10-24
50	75-87	34-47	14-27
60	72-84	34-47	17-31
70	70-81	34-47	21-34
80	67-79	34-47	25-38

Todos os valores pertencem à respiração de ar ambiente ao nível do mar. Do Intermountain Thoracic Society Manual of Uniform Laboratory Procedures. Salt Lake City, 1984:44-45.

cm H₂O deveria aumentar o gradiente A-a PO₂ de 10 para 16 mmHg (um aumento de 60%). Assim, negligenciar a contribuição da pressão positiva nas vias aéreas durante a ventilação mecânica (VM) irá subestimar o grau de anormalidade nas trocas gasosas.

O coeficiente a/A PO₂

Ao contrário do gradiente A-a PO₂, o coeficiente a/A PO₂ é relativamente pouco afetado pelo FiO₂. Isso é demonstrado na Figura 20.4. A independência do gradiente a/A PO₂ em relação à FiO₂ é explicada na equação a seguir.

$$a/A\ PO_2 = 1 - (A-a\ PO_2) / PaO_2 \tag{20.7}$$

Como a PO₂ alveolar está tanto no numerador quanto no denominador da equação, a influência de FiO₂ sobre a PaO₂ é eliminada. Assim, o coeficiente a/A PO₂ é uma manipulação matemática que elimina a influência da FiO₂ sobre o gradiente A-a PO₂. O coeficiente a/A PO₂ normal é 0,74 a 0,77 quando respirando ar ambiente e 0,80 a 0,82 quando respirando oxigênio a 100% (7).

O coeficiente PaO₂/FiO₂

O coeficiente PaO₂/FiO₂ é usado como uma estimativa indireta da fração de *shunt*. As seguintes correlações foram relatadas (9).

PaO ₂ /FiO ₂	Qs/Qt
< 200	> 20%
> 200	< 20%

A principal limitação do coeficiente PaO₂/FiO₂ é a incapacidade de estimar a FiO₂ acuradamente quando é administrado oxigênio suplementar por

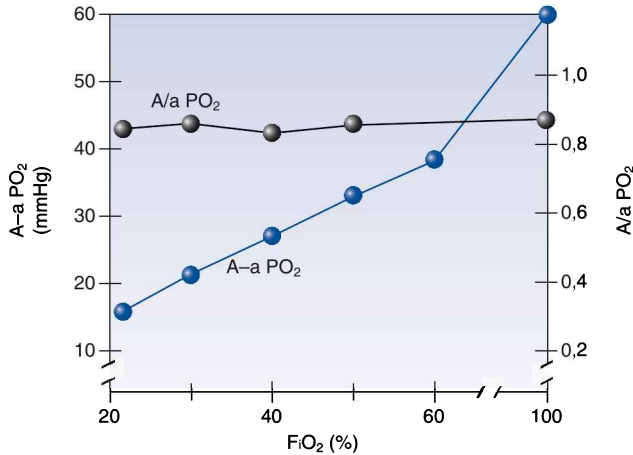


FIGURA 20.4 A influência do FiO₂ sobre o gradiente alvéolo-arterial da PO₂ (A-a PO₂) e o coeficiente arterial-alveolar da PO₂ (a/A PO₂) em indivíduos normais. Baseada na Referência 7.

meio de cateter nasal ou máscara facial “aberta” (ver Capítulo 22). (Essa limitação também foi descrita para o gradiente A-a PO₂.)

Variabilidade dos gases sanguíneos

A PO₂ e PCO₂ arteriais podem variar espontaneamente sem uma alteração nas condições clínicas do paciente. Isso é demonstrado na Tabela 20.2, que mostra a variação espontânea na PO₂ e na PCO₂ em um período de uma hora em um grupo de pacientes vítimas de trauma, em condições estáveis (10). Observa-se que a PaO₂ variou em até 36 mmHg, e a PaCO₂ variou em até 12 mmHg. Essa variabilidade também foi observada em pacientes de uma UTI clínica (11). Devido a esse grau de variação espontânea, a monitoração de rotina dos gases arteriais pode ser equívoca.

HIPOXEMIA

A hipoxemia pode ser definida como uma PaO₂ abaixo do esperado para a idade do paciente, como definido na Tabela 20.1. Todavia, a hipoxemia geralmente não chama atenção até que a PaO₂ caia abaixo de 60 mmHg (ou a saturação arterial de O₂ caia abaixo de 90%). As causas de hipoxemia podem ser separadas em três grupos com base nos processos fisiológicos envolvidos (12, 13). Cada grupo de distúrbios pode ser distinguido pelo gradiente A-a PO₂ e/ou PO₂ venosa mista, como mostrado na Tabela 20.3.

Hipoventilação

A hipoventilação alveolar causa hipoxemia e hipercapnia, similar à suspensão da respiração. Não há desequilíbrio V/Q nos pulmões, de modo que

Variabilidade espontânea dos gases sanguíneos		
Variação	PaO ₂	PaCO ₂
Média	13 mmHg	2,5 mmHg
Percentil 95	± 18 mmHg	± 4 mmHg
Faixa	2-37 mmHg	0-12 mmHg

Representa a variação em um período de uma hora em 26 vítimas de trauma dependentes de ventilador que estavam clinicamente estáveis. Da Referência 10.

Fontes de hipoxemia		
Fonte	A-a PO ₂	PvO ₂
Hipoventilação	Normal	Normal
Incompatibilidade V/Q	Aumentado	Normal
Desequilíbrio DO ₂ /VO ₂	Aumentado	Diminuído

o gradiente A-a PO_2 não está elevado. As causas comuns de hipoventilação alveolar estão listadas na Tabela 20.4. A maioria dos casos de hipoventilação na UTI é o resultado de depressão respiratória induzida por medicamentos ou fraqueza neuromuscular. A hipoventilação relacionada à obesidade (síndrome de Pickwick) também deve ser considerada, já que esta condição está presente em até um terço dos pacientes com obesidade classe 2 ou 3 (índice de massa corporal $> 35 \text{ kg/m}^2$) (14).

Fraqueza dos músculos respiratórios

A maioria dos casos de fraqueza dos músculos respiratórios na UTI é o resultado de uma polineuropatia idiopática e miopatia que é específica de pacientes de UTI, particularmente aqueles com sepse, VM prolongada e paralisia neuromuscular prolongada (15). O método-padrão de avaliação da força dos músculos respiratórios é medir a *pressão inspiratória máxima* ($P_{Im\acute{a}x}$), que é a máxima pressão registrada durante um esforço inspiratório máximo contra uma válvula fechada. A $P_{Im\acute{a}x}$ normal varia com a idade e o sexo, mas a maioria dos adultos saudáveis pode gerar uma $P_{Im\acute{a}x}$ negativa de pelo menos $80 \text{ cm H}_2\text{O}$ (16). A $P_{Im\acute{a}x}$ que não excede $-25 \text{ cmH}_2\text{O}$ é considerada evidência de falência dos músculos respiratórios (17). (Ver Capítulo 45 para mais informações sobre síndromes de fraqueza neuromuscular na UTI.)

Anormalidade V/Q

A maioria dos casos de hipoxemia é o resultado de uma incompatibilidade V/Q nos pulmões. Qualquer doença pulmonar pode ser incluída nessa categoria, mas as mais comuns encontradas na UTI são pneumonia, lesão pulmonar inflamatória (síndrome de desconforto respiratório agudo), doença pulmonar obstrutiva, edema pulmonar hidrostático e embolia pulmonar. O gradiente A-a PO_2 está quase sempre elevado nessas condições, mas a elevação pode ser mínima em pacientes com obstrução grave das vias aéreas (que se comporta como hipoventilação).

Hipoventilação alveolar na unidade de tratamento intensivo

Depressão respiratória central

1. Medicamentos (p. ex., opiáceos).
2. Síndrome obesidade-hipoventilação.

Neuropatia periférica

1. Polineuropatia das doenças graves.
2. Síndrome de Guillain-Barré.

Fraqueza muscular

1. Miopatia das doenças graves.
2. Hipofosfatemia.
3. Miastenia grave.

Desequilíbrio DO_2/VO_2

Como explicado no Capítulo 10, diminuição na oferta sistêmica de O_2 (DO_2) geralmente é acompanhada por aumento na extração de O_2 do sangue capilar, e isso serve para manter uma taxa constante de consumo de O_2 (VO_2) para os tecidos. A extração aumentada de O_2 dos capilares pulmonares resulta em redução na PO_2 do sangue venoso, e isso pode ter efeito deletério sobre a oxigenação arterial, como explicado a seguir.

Pressão parcial venosa mista de oxigênio

O oxigênio no sangue arterial representa a soma do oxigênio no sangue venoso misto (artéria pulmonar) e do oxigênio adicionado do gás alveolar. Quando a troca gasosa é normal, a PAO_2 é o principal determinante da PaO_2 . Contudo, quando a troca gasosa está comprometida, a contribuição da PAO_2 declina, e a contribuição do sangue venoso misto se eleva (18). Quanto maior o comprometimento nas trocas gasosas, maior a contribuição da PO_2 venosa mista para a PaO_2 . (Se não houver troca gasosa nos pulmões, a PO_2 venosa mista será o único determinante da PaO_2 .)

O diagrama na Figura 20.5 demonstra a influência da PO_2 venosa mista sobre a PaO_2 quando a troca gasosa está comprometida. As curvas no gráfico representam a transição da PO_2 venosa mista para a PaO_2 à medida que o sangue flui nos pulmões. A inclinação de cada curva reflete a eficiência da troca gasosa nos pulmões. Observe que a curva representando a anormalidade V/Q resulta em menor PaO_2 , porque a inclinação está diminuída (indicando um comprometimento da troca de oxigênio nos pulmões). Se essa curva começa com uma PO_2 venosa mista menor, como indicado, a curva se desvia para baixo, resultando em maior diminuição na PaO_2 . Isso ilustra como uma diminuição na PO_2 venosa mista pode agravar a hipoxemia causada por uma anormalidade V/Q . Isso também indica que, na presença de uma anormalidade V/Q , a PO_2 venosa mista é uma consideração importante na avaliação da hipoxemia.

A relação entre oferta de O_2 (DO_2), consumo de O_2 (VO_2) e PO_2 venosa mista (PvO_2) pode ser definida da seguinte forma:

$$PvO_2 = k \times (DO_2/VO_2) \quad (20.8)$$

(em que k é uma constante de proporcionalidade). Assim, qualquer condição que reduza a DO_2 (p. ex., baixo DC, anemia) ou aumente o VO_2 (p. ex., hipermetabolismo) pode diminuir a PvO_2 e agravar a hipoxemia causada por uma troca gasosa anormal nos pulmões.

Avaliação diagnóstica

A avaliação de hipoxemia pode ser feita de acordo com o fluxograma da Figura 20.6. Essa abordagem usa três medidas: o gradiente A-a PO_2 , PO_2 venosa mista e pressão inspiratória máxima. A PO_2 na veia cava superior (VCS) (PO_2 venosa central) pode ser usada como a PO_2 venosa mista quando não houver um cateter de artéria pulmonar (CAP) inserido.

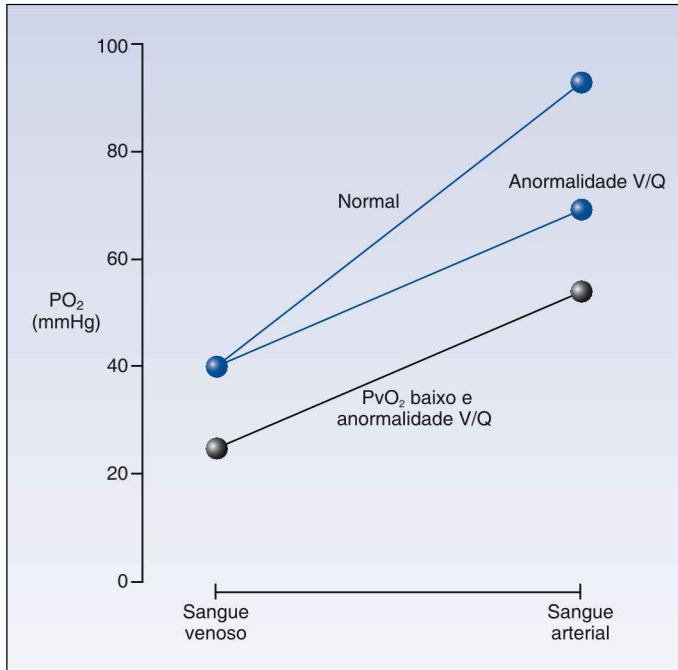


FIGURA 20.5 A influência da anormalidade V/Q na transição da PO₂ venosa para arterial e o efeito adicional de uma PO₂ venosa mista baixa (PvO₂).

O primeiro passo na abordagem envolve a determinação do gradiente A-a PO₂. Após corrigir para a idade e FiO₂, o gradiente A-a PO₂ pode ser interpretado da seguinte maneira:

1. Gradiente A-a PO₂ normal indica um distúrbio de hipoventilação, e não um distúrbio cardiopulmonar. Nessa situação, os problemas mais prováveis são depressão respiratória induzida por medicamentos e fraqueza neuromuscular. A última condição pode ser descoberta pela medida da pressão inspiratória máxima (P_{Imáx}), que foi descrita.
2. Gradiente A-a PO₂ aumentado indica uma anormalidade V/Q (distúrbio cardiopulmonar) e um possível desequilíbrio DO₂/VO₂ sobreposto (p. ex., uma redução no DC). A PO₂ venosa mista (ou venosa central) ajudará a identificar o desequilíbrio DO₂/VO₂.
 - a) Se a PO₂ venosa for de 40 mmHg ou mais, o problema é unicamente uma incompatibilidade V/Q nos pulmões.
 - b) Se a PO₂ venosa estiver abaixo de 40 mmHg, há um desequilíbrio DO₂/VO₂ além da hipoxemia criada por uma incompatibilidade V/Q nos pulmões. A fonte desse desequilíbrio é ou DO₂ diminuída (por anemia ou baixo DC) ou um VO₂ aumentado (por hipermetabolismo).

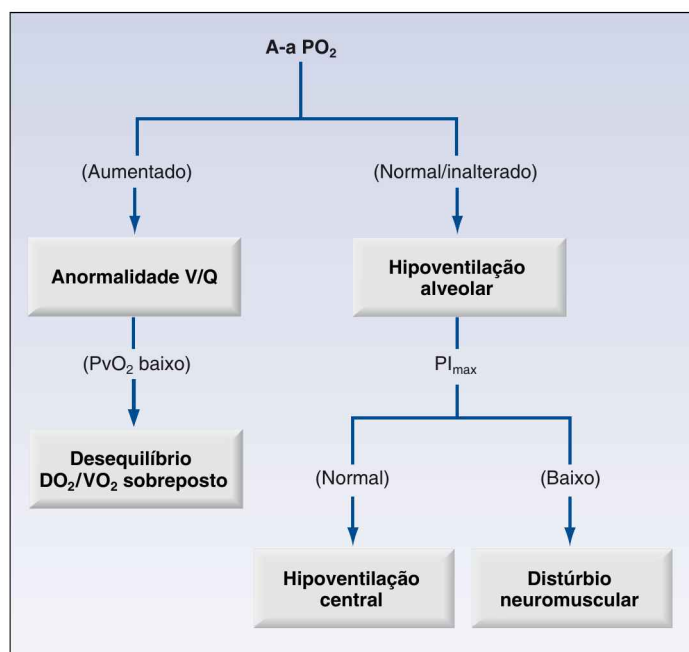


FIGURA 20.6 Fluxograma para avaliação de hipoxemia.

Hipoxemia espúria

A hipoxemia espúria é um fenômeno relatado raramente, caracterizado por hipoxemia em uma amostra de sangue arterial sem hipoxemia correspondente no sangue circulante (medida pela oximetria de pulso) (19). Esse fenômeno parece ocorrer apenas em pacientes com neoplasias hematológicas que têm leucocitose acentuada (leucócitos > 100.000) ou trombocitose (plaquetas > 1.000.000). A PO_2 reduzida na amostra de sangue tem sido atribuída ao consumo de O_2 pelos leucócitos ativados na amostra, um processo que tem sido chamado de *roubo leucocitário* (20). Isso não explica por que a trombocitose acentuada também pode produzir hipoxemia espúria, porque as plaquetas não são ávidas por oxigênio como os leucócitos ativados. Independente do mecanismo, não há um método aceito de evitar a hipoxemia espúria (o resfriamento rápido das amostras sanguíneas teve resultados inconsistentes). Portanto, deve-se estar consciente do fenômeno e do valor da oximetria de pulso para validar a medida da PO_2 *in vitro* (a oximetria de pulso é descrita no próximo capítulo).

HIPERCAPNIA

A hipercapnia é definida como $PaCO_2$ acima de 46 mmHg que não representa compensação de alcalose metabólica (21). As causas de hipercapnia podem ser identificadas considerando-se os determinantes da $PaCO_2$ na se-

guinte relação, em que V_{CO_2} é a velocidade de produção de CO_2 no corpo, V_A é a taxa de ventilação alveolar e k é uma constante de proporcionalidade (1).

$$PaCO_2 = k \times (V_{CO_2}/V_A) \quad (20.9)$$

A ventilação alveolar é a porção da ventilação total (V_E) que não é ventilação do espaço morto (V_D/V_T); ou seja, $V_A = V_E (1 - V_D/V_T)$. Portanto, a equação 20.9 pode ser reescrita da seguinte forma:

$$PaCO_2 = k \times [V_{CO_2}/V_E(1-V_D/V_T)]. \quad (20.10)$$

Esta equação identifica três fontes principais de hipercapnia: (a) aumento da produção de CO_2 (V_{CO_2}), (b) hipoventilação ($1/V_E$) e (c) aumento da ventilação do espaço morto (V_D/V_T).

Hipoventilação

A hipoventilação foi discutida brevemente na última seção sobre hipoxemia, e a Tabela 20.4 mostra as causas comuns de hipoventilação. Como a hipoxemia é muito comum em pacientes de UTI, a hipercapnia pode ser o primeiro sinal de hipoventilação por fraqueza neuromuscular ou depressão respiratória induzida por medicamentos. Esse também é o caso na síndrome de hipoventilação da obesidade, na qual a presença de hipercapnia quando acordado é, frequentemente, a primeira evidência de hipoventilação. Por outro lado, a hipercapnia é um sinal relativamente tardio nos distúrbios neuromusculares e não aparece até que a pressão inspiratória máxima (descrita anteriormente) caia a níveis abaixo de 50% do normal (17).

Anormalidade V/Q

Como mencionado, a hipercapnia não é uma característica de aumento de *shunt* intrapulmonar até tardiamente no processo (e, por isso, a hipercapnia não é uma característica do edema pulmonar ou outro processo pulmonar infiltrativo até que esteja bastante adiantada). A hipercapnia é mais uma característica de aumento de ventilação do espaço morto (como ocorre no enfisema avançado, no qual há a destruição da interface alvéolo-capilar), e a $PaCO_2$ geralmente começa a se elevar quando a ventilação do espaço morto é responsável por mais de 50% da ventilação total ($V_D/V_T > 0,5$).

Aumento da produção de gás carbônico

Aumento da produção de CO_2 geralmente está relacionado ao metabolismo oxidativo, mas a produção não metabólica de CO_2 é possível quando os ácidos extracelulares geram íons hidrogênio, que se combinam com íons bicarbonato, e geram CO_2 . Seja qual for a fonte, o aumento da produção de CO_2 normalmente é acompanhado por aumento na ventilação-minuto, que elimina o excesso de CO_2 e mantém a $PaCO_2$ constante. Portanto, a produção excessiva de CO_2 normalmente não causa hipercapnia. Contudo, quando a eliminação de CO_2 está comprometida, um aumento na produção de CO_2 pode levar ao aumento na $PaCO_2$. Assim, a produção aumentada de CO_2 é um fator

importante na promoção de hipercapnia apenas em pacientes com capacidade reduzida de eliminar o CO₂.

Hiperalimentação

A hiperalimentação, ou o fornecimento de calorias em excesso além das necessidades diárias, é uma causa reconhecida de hipercapnia em pacientes com doença pulmonar grave e insuficiência respiratória aguda (22). A hiper-capnia associada à nutrição ocorre predominantemente em pacientes dependentes do ventilador e pode retardar o desmame da VM. A hiperalimentação com carboidratos é particularmente problemática, porque o metabolismo oxidativo dos carboidratos gera mais dióxido de carbono do que outros substratos nutrientes (lipídeos e proteínas). Isso é descrito em mais detalhes no Capítulo 47.

Avaliação diagnóstica

A avaliação à beira do leito da hipercapnia é apresentada na Figura 20.7. A avaliação da hipercapnia, assim como da hipoxemia, começa com o gradiente A-a PO₂ (23). Um gradiente A-a PO₂ normal ou inalterado indica que

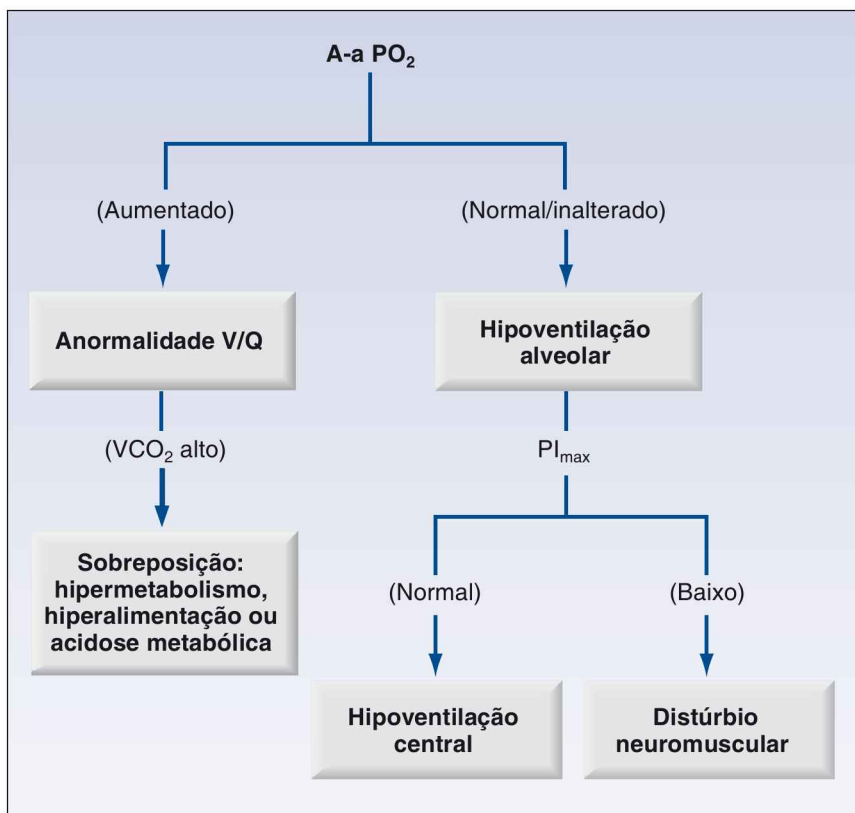


FIGURA 20.7 Fluxograma para avaliação de hipercapnia.

o problema é hipoventilação alveolar (o mesmo descrito para a avaliação de hipoxemia). Um gradiente A-a PO_2 aumentado indica anormalidade V/Q (aumento na ventilação do espaço morto) que pode ou não estar acompanhada por um aumento na produção de CO_2 .

Medida da produção de gás carbônico

A taxa de produção de CO_2 (VCO_2) pode ser medida à beira do leito com carros metabólicos especializados que normalmente são usados para realizar avaliação nutricional. Esses carros são equipados com dispositivos de infravermelho que podem medir o CO_2 no gás expirado (do mesmo modo que os monitores de CO_2 ao final da expiração, descritos no Capítulo 21) e podem determinar o volume de CO_2 excretado por minuto. Em condições estáveis, a velocidade de eliminação do CO_2 é equivalente à VCO_2 . A VCO_2 normal é 90 a 130 L/min/m², que é aproximadamente 80% da VO_2 . Como citado, uma VCO_2 aumentada é evidência de uma das seguintes condições: hipermetabolismo generalizado, hiperalimentação (excesso de calorias) ou acidose metabólica.

PALAVRA FINAL

É importante lembrar que a PaO_2 não é uma medida útil para a determinação da quantidade de oxigênio no sangue (isso requer a concentração de Hb e a porcentagem de saturação da hemoglobina com oxigênio, como mostrado na Equação 10.6, Capítulo 10). Em vez disso, a PaO_2 (junto com a $PaCO_2$) é usada na avaliação das trocas gasosas nos pulmões e pode ser útil para identificar a fonte do problema com as trocas gasosas. Uma abordagem ao equilíbrio de O_2 e CO_2 que é superior em muitas formas à medida dos gases arteriais é descrita no próximo capítulo.

REFERÊNCIAS

Bell SM. Lavoisier in the Year One. New York: W.H. Norton & Co., 2005.

Trocas gasosas pulmonares

1. Dantzger DR. Pulmonary gas exchange. In: Dantzger DR, ed. Cardiopulmonary critical care. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991; 25–43.
2. Lanken PN. Ventilation-perfusion relationships. In: Grippi MA, ed. Pulmonary Pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott, 1995; 195–210.
3. Buohuys A. Respiratory dead space. In: Fenn WO, Rahn H, eds. Handbook of physiology: respiration. Bethesda: American Physiological Society, 1964; 699–714.
4. D'Alonzo GE, Dantzger DR. Mechanisms of abnormal gas exchange. Med Clin North Am 1983; 67:557–571.

Medidas das trocas gasosas

5. Gammon RB, Jefferson LS. Interpretation of arterial oxygen tension. UpToDate Web Site, 2006. (Accessed 3/11/2006)
6. Harris EA, Kenyon AM, Nisbet HD, et al. The normal alveolar-arterial oxygen tension gradient in man. Clin Sci 1974; 46:89–104.

7. Gilbert R, Kreighley JF. The arterial/alveolar oxygen tension ratio. An index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentrations. *Am Rev Resp Dis* 1974; 109:142–145.
8. Carroll GC. Misapplication of the alveolar gas equation. *N Engl J Med* 1985; 312:586.
9. Covelli HD, Nessian VJ, Tuttle WK. Oxygen derived variables in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1983; 11:646–649.
10. Hess D, Agarwal NN. Variability of blood gases, pulse oximeter saturation, and end-tidal carbon dioxide pressure in stable, mechanically ventilated trauma patients. *J Clin Monit* 1992; 8:111–115.
11. Sasse SA, Chen P, Mahutte CK. Variability of arterial blood gas values over time in stable medical ICU patients. *Chest* 1994; 106:187–193.

Hipoxemia

12. Duarte A, Bidani A. Evaluating hypoxemia in the critically ill. *J Crit Illness* 2005; 20:91–93.
13. White AC. The evaluation and management of hypoxemia in the chronic critically ill patient. *Clin Chest Med* 2001; 22:123–134.
14. Nowbar S, Burkhart KM, Gonzalez R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004; 116:1–7.
15. Rich MM, Raps EC, Bird SJ. Distinction between acute myopathy syndrome and critical illness polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:198–199.
16. Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, et al. Reference values for maximum respiratory mouth pressures: A population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:790–793.
17. Baydur A. Respiratory muscle strength and control of ventilation in patients with neuromuscular disease. *Chest* 1991; 99:330–338.
18. Rossaint R, Hahn S-M, Pappert D, et al. Influence of mixed venous PO₂ and inspired oxygen fraction on intrapulmonary shunt in patients with severe ARDS. *J Appl Physiol*. 1995; 78:1531–1536.
19. Lele A, Mirski MA, Stevens RD. Spurious hypoxemia. *Crit Care Med* 2005; 33:1854–1856.
20. Fox MJ, Brody JS, Weintraub LR. Leukocyte larceny: A cause of spurious hypoxemia. *Am J Med* 1979; 67:742–746.

Hipercapnia

21. Weinberger SE, Schwartzstein RM, Weiss JW. Hypercapnia. *N Engl J Med* 1989; 321:1223–1230.
22. Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, Pingleton SK. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. *Chest* 1992; 102:551–555.
23. Gray BA, Blalock JM. Interpretation of the alveolar-arterial oxygen difference in patients with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:4–8.

OXIMETRIA E CAPNOMETRIA

O defeito mortal do médico jovem é a preguiça intelectual.

Sir William Osler
On the educational value of
the Medical Society,
em Aequanimitas, 1904

A introdução de técnicas ópticas para a medição contínua e não invasiva da saturação da oxiemoglobina no sangue (oximetria) e do dióxido de carbono no gás expirado (capnometria) trouxe os mais úteis avanços na monitoração de cuidados intensivos nos últimos 30 anos. A oximetria teve um enorme impacto no cuidado de pacientes em todo o hospital, e a saturação arterial de oxigênio (SaO_2) tem sido chamada de o *quinto sinal vital* (1, 2), ao passo que a capnometria infravermelha emergiu como um componente indispensável da ressuscitação cardiopulmonar (ver Capítulo 17).

Independentemente do proeminente papel da oximetria e da capnometria no manejo de cuidados críticos, as pesquisas revelam que 97% dos profissionais da UTI têm pouco ou nenhum conhecimento dessas técnicas ou dos parâmetros que são monitorados (3). O material deste capítulo deve ajudar a corrigir essa situação.

OXIMETRIA

Todos os átomos e moléculas absorvem comprimentos de onda específicos de luz, e essa propriedade é a base da técnica conhecida como *espectrofotometria*, na qual ondas luminosas de comprimentos de onda específicos são transmitidas através de um meio para determinar a sua composição molecular. A absorção de comprimentos de ondas específicos da luz à medida que ela passa por um meio é proporcional à concentração da substância que absorve a luz e ao comprimento da via que a luz atravessa (isso é conhecido como a Lei de Lambert-Beer). A aplicação desse princípio à detecção da hemoglobina (Hb) nas suas diferentes formas é conhecida como *oximetria*.

Absorção da luz pela hemoglobina

A Hb (como todas as outras proteínas) altera a sua configuração estrutural quando participa de uma reação química, e cada uma das configurações tem um padrão distinto de absorção da luz. Os padrões de absorção de luz para as diferentes formas de Hb são apresentados na Figura 21.1 (4). Quatro formas diferentes de Hb estão representadas na figura: hemoglobina oxigenada (HbO_2), hemoglobina desoxigenada (Hb), metemoglobina (metHb) e carboxiemoglobina (COHb). Na região vermelha do espectro luminoso (representada pelo comprimento de onda de 660 nm), a HbO não absorve a luz tão bem quanto a Hb, e é por isso que o sangue oxigenado é mais intensamente vermelho do que o sangue desoxigenado. O oposto é verdadeiro na região infravermelha do espectro (representada pelo comprimento de onda de 940 nm), em que a HbO_2 absorve a luz de maneira mais eficaz do que a Hb. Com base nesses padrões de absorção, dois comprimentos de onda (660 nm e 940 nm) podem ser usados para identificar a HbO_2 e a Hb.

Primórdios da oximetria

A oximetria foi introduzida nos anos 1940 para detectar hipoxemia em pilotos de caça. A oximetria inicial, que media a transmissão de ondas de luz vermelha e infravermelha através dos lóbulos auriculares, tinha duas desvantagens: (1) a transmissão da luz era afetada por outros fatores além da Hb (p. ex., pigmentos cutâneos) e (2) não era possível distinguir a saturação da oxiemoglobina entre artérias e veias. Como resultado desses problemas, a oximetria não teve aceitação como uma ferramenta de monitoração, mas essa situação mudou nos anos 1970 com a introdução da oximetria *pulsátil*.

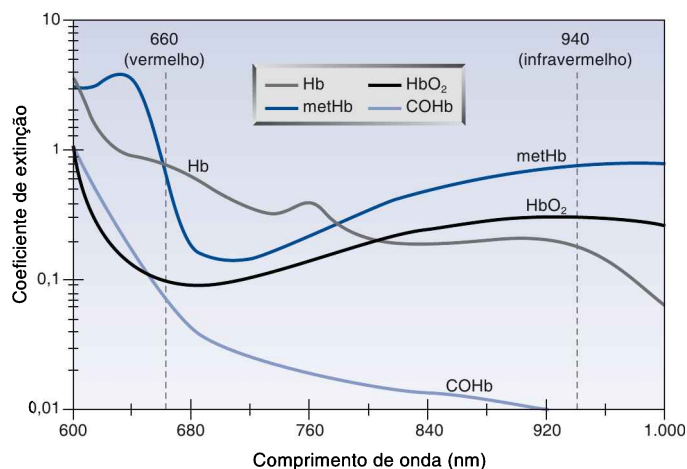


FIGURA 21.1 O espectro de absorção das diferentes formas de hemoglobina: hemoglobina oxigenada (HbO_2), hemoglobina desoxigenada (Hb), carboxiemoglobina (COHb) e metemoglobina (metHb). As linhas verticais representam os dois comprimentos de onda da luz (660 nm e 940 nm) usados pelos oxímetros de pulso. Adaptada da Referência 4.

Oximetria de pulso

Quando um feixe de luz passa através de uma artéria pulsante, as alterações físicas no volume de sangue arterial criam variações pulsáteis na intensidade do feixe de luz transmitido. Portanto, restringindo a análise da transmissão da luz às ondas de luz pulsátil, a análise se concentrará no sangue arterial, e eliminará erros devido à absorção da luz por elementos não pulsáteis (p. ex., Hb nas veias). Esse é o princípio básico da *oximetria de pulso* (4, 5), que emprega um amplificador de corrente alternada (AC) para processar a transmissão da luz pulsátil das artérias enquanto rejeita a transmissão da luz não pulsátil através de veias, de tecido conectivo e de pele.

As características básicas da oximetria de pulso são ilustradas na Figura 21.2. O painel superior mostra um equipamento padrão do oxímetro de pulso que é colocado no dedo. (Esses equipamentos geralmente são colocados no dedo indicador ou médio, mas podem ser colocados em qualquer dedo, inclusive o grande artelho.) Um lado do equipamento contém dois diodos emissores de luz monocromática em comprimentos de onda de 660 nm e 940 nm. Esses comprimentos de onda passam pelo dedo e são captados por

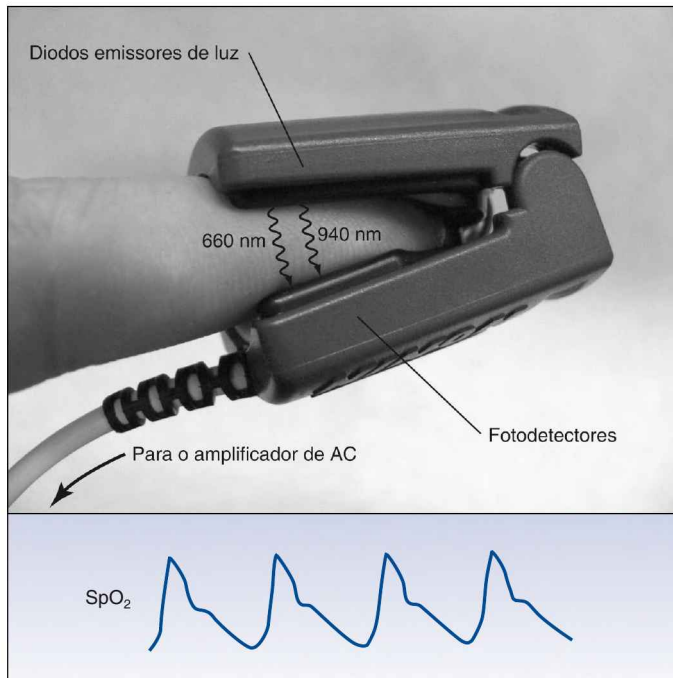


FIGURA 21.2 Oximetria de pulso digital. O equipamento digital tem diodos emissores de luz (LEDs) em um lado que emitem luz no espectro vermelho (660 nm) e infravermelho (904 nm), e um fotodetector no lado oposto que processa as ondas de luz de intensidade alternante (usando um amplificador AC). O painel inferior mostra o sinal pulsátil do oxímetro (SpO₂) que é mostrado no monitor à beira do leito.

um fotodetector no lado oposto do equipamento. As ondas de luz transmitidas, então, passam através de um amplificador de AC que amplifica as ondas de luz pulsáteis e bloqueiam as não pulsáteis. A intensidade da transmissão de luz a 660 nm e 940 nm é um reflexo das concentrações de Hb e HbO₂ no sangue arterial, respectivamente. O oxímetro de pulso converte “densidade de luz” em “densidade química” (concentração) para Hb e HbO₂ usando algoritmos próprios. A proporção de HbO₂ para Hb total (HbO₂ + Hb) é usada então para definir a fração de Hb que é saturada com oxigênio. A “saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂) do oxímetro de pulso” resultante é expressa como uma porcentagem;

$$SpO_2 = \frac{HbO_2}{(HbO_2 + Hb)} \times 100 \quad (21.1)$$

O painel inferior da Figura 21.2 mostra o débito pulsátil do oxímetro de pulso, que é notavelmente similar a um formato de onda da pressão arterial (PA).

Confiabilidade

Em níveis clinicamente aceitáveis de SaO₂ > 70%, a saturação de O₂ medida pela oximetria de pulso (SpO₂) difere em menos de 3% da SaO₂ real (6, 7). Além da acurácia, a SpO₂ mostra pouca tendência a variações espontâneas, como demonstrado na Tabela 21.1 (8).

Disemoglobinemias

Os oxímetros de pulso-padrão não detectam COHb ou metHB no sangue. Normalmente, essas Hbs variantes respondem por menos de 5% da Hb total no sangue (7, 9). Quando os níveis de metHb ou COHb estão anormalmente elevados, a SaO₂ diminui porque a HbO₂ é uma fração menor da Hb total. Contudo, a SpO₂ da oximetria de pulso não é influenciada pelos níveis de COHb ou metHB (10, 11). Portanto, nos casos de metemoglobinemia e intoxicação por monóxido de carbono, a SpO₂ superestima a SaO₂ verdadeira e não é um marcador confiável da dessaturação arterial de O₂.

Variabilidade nos registros de oximetria e capnometria

Parâmetros do estudo	SpO ₂ *	SvO ₂ **	P _{ET} -CO ₂ *
Período de tempo	60 minutos	120 minutos	60 minutos
Variação média	1%	6%	2 mmHg
Faixa de variação	0-5%	1-19%	0-7 mmHg

Pacientes clinicamente estáveis; 95% das medidas obtidas durante ventilação mecânica (VM). SpO₂, saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio; SvO₂, saturação venosa de oxigênio; P_{ET}-CO₂, pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração (do inglês *pressure of end-tidal carbon dioxide*). *Baseada na Referência 8. **Baseada na Referência 23.

Os laboratórios hospitalares têm grandes oxímetros que usam oito comprimentos de onda de luz para medir todas as variantes da Hb no sangue. Portanto, quando elevações anormais da metHb ou COHb são suspeitadas, uma amostra de sangue arterial deve ser enviada para o laboratório do hospital para uma avaliação oximétrica completa. Novos analisadores gasométricos também são equipados com oito comprimentos de onda de luz e podem medir os níveis de metHb e COHb no sangue. (A intoxicação por monóxido de carbono e metemoglobinemia é descrita no Capítulo 55.)

Nota: há um oxímetro de pulso disponível atualmente que usa múltiplos comprimentos de onda de luz para detectar todas as formas de Hb (Rainbow Pulse Cooximeter, Masimo Corp, Irvine, CA) (12). Esses equipamentos são usados por bombeiros e paramédicos para detecção local rápida de exposição ao monóxido de carbono e não são idealizados para monitoração de rotina da SpO₂ em ambiente hospitalar.

Hipotensão

Embora a oximetria de pulso seja baseada na presença de fluxo sanguíneo pulsátil, a SpO₂ é uma reflexão acurada da SaO₂ com PAs baixas de até 30 mmHg (13). Pulsações atenuadas também não afetam a acurácia de registros da SpO₂ digital medida distalmente à artéria radial canulada (14). Quando os registros de SpO₂ nas pontas dos dedos não são confiáveis como resultado de hipotensão ou vasoconstrição periférica, a testa é um local alternativo para monitoração da SpO₂ (ver adiante).

Anemia

Na ausência de hipoxemia, a oximetria de pulso é acurada até um nível de Hb de 2 a 3 g/dL (15). Com níveis de Hb entre 2,5 e 9 g/dL, a SpO₂ está dentro de 1% da SaO₂ (15).

Pigmentos

A influência da cor da pele e da unha sobre a acurácia da medida da SpO₂ tem sido bastante abreviada pela introdução da oximetria de pulso. A pele escura pode produzir até 10% de discrepância entre a SpO₂ e a SaO₂, mas isso ocorre com saturações de O₂ entre 70 e 80% (16), que são muito menores do que o permitido em pacientes de UTI. O esmalte de unhas escuro produz uma discrepância muito pequena (2%) entre a SpO₂ e a SaO₂ (17), mas o significado clínico desse efeito é duvidoso.

Oximetria de pulso na testa

A testa é um lugar propício para a oximetria de pulso, pois a circulação arterial na testa (que se origina na artéria carótida interna) é menos propensa à vasoconstrição do que as artérias digitais nos dedos (18). Estudos clínicos têm mostrado que a oximetria de pulso na testa pode fornecer medidas adequadas da SpO₂ quando os registros de SpO₂ nas pontas dos dedos estão comprometidos por hipotensão ou vasoconstrição periférica (19). As características básicas da oximetria de pulso na testa são mostradas na Figura 21.3.

Os sensores de SpO_2 na testa são colocados logo acima das sobrancelhas, onde a densidade vascular é maior. Os sensores da testa têm diodos emissores de luz e fotodetectores posicionados próximos um ao outro e registram a intensidade da luz refletida das artérias subjacentes para derivar a SpO_2 . Esse método de *oximetria de reflectância* difere do método de *oximetria de transmissão* usado pelos sensores digitais de SpO_2 .

Pulsações venosas

A principal limitação da oximetria de pulso na testa é o risco de leituras espuramente baixas de SpO_2 quando há congestão venosa localizada (p. ex., por VM com pressão positiva). Esse efeito é atribuído a aumento das pulsações venosas, que são lidas erroneamente como pulsações arteriais, resultando em leituras de SpO_2 que incluem reflexões de HbO_2 e Hb no sangue venoso. Esse efeito pode ser minimizado com uma faixa elástica em torno da cabeça, como mostrado na Figura 21.3, que ajuda a dissipar o sangue venoso da testa (20). Essas faixas frequentemente são fornecidas com os sensores de SpO_2 de testa.

Quando usar oximetria de pulso

Em teoria, a oximetria de pulso está indicada em qualquer situação na qual a oxigenação arterial seja uma preocupação. A oximetria de pulso é considerada uma necessidade para a segurança do paciente em certas áreas do hospital (p. ex., UTIs e salas de cirurgia) e é mandatória para todos os pacientes nessas áreas. Portanto, o aspecto importante em relação à oximetria de pulso na UTI não é quando usá-la, mas sim como usá-la. As informações a seguir são relevantes nesse sentido.

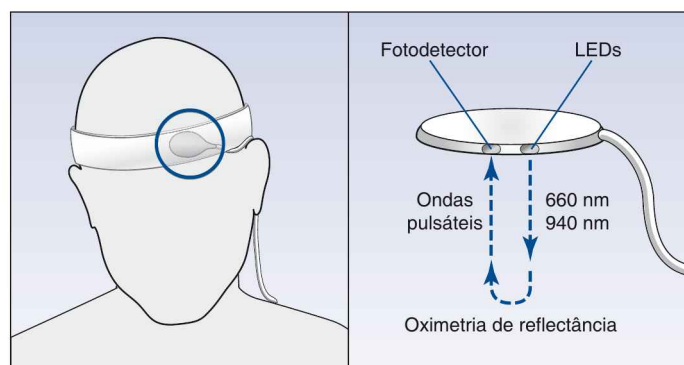


FIGURA 21.3 Oximetria de pulso da testa. O equipamento da testa (destacado no círculo) é colocada logo acima da sobrancelha, e uma faixa elástica é usada para reduzir as pulsações venosas. O equipamento tem diodos emissores de luz (LEDs) e fotodetectores colocados um ao lado do outro, e a intensidade das ondas de luz pulsátil que são refletidas de volta pelas artérias subjacentes é usada para determinar a SpO_2 .

Saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio e conteúdo arterial de oxigênio

Como uma medida substituta da saturação da hemoglobina arterial pelo oxigênio (SaO_2), a SpO_2 é um dos determinantes da concentração de O_2 no sangue arterial (CaO_2) como descrito na equação seguinte.

$$\text{CaO}_2 = 1,34 \times [\text{Hb}] \times \text{SaO}_2(\text{mL/dL}) \quad (21.2)$$

(Em que 1,34 é a capacidade de ligação de oxigênio da Hb em mL/g, e [Hb] é a concentração de hemoglobina no sangue em g/dL.) Em uma situação idealizada na qual [Hb] = 15 g/dL e $\text{SpO}_2 = 0,98$, a CaO_2 é 19,7 mL/dL (ou 197 mL/L). Uma redução de 10% na SpO_2 (de 0,98 para 0,88), que é considerada uma alteração clinicamente relevante, resulta em uma redução de 10% na CaO_2 (de 19,7 para 17,7 mL/dL). Com base nessa informação, as seguintes afirmações sobre a SpO_2 são válidas:

1. Como a SaO_2 não é a única determinante do conteúdo arterial de O_2 , a monitoração da SpO_2 fornece apenas informações parciais sobre a oxigenação arterial.
2. Alterações na SpO_2 que são consideradas clinicamente relevantes estão associadas apenas com pequenas alterações no conteúdo de O_2 do sangue arterial.

Menor saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio tolerável

Uma prática-padrão no manejo da insuficiência respiratória é manter a SpO_2 acima de certos níveis ajustando a concentração de O_2 no gás inspirado. Contudo, as opiniões variam a respeito da menor SpO_2 tolerável. Em uma pesquisa de 25 diretores de UTI, a menor SpO_2 aceitável variou de 85 a 95% (21). Estudos em pacientes dependentes do ventilador têm mostrado que o limiar para hipoxemia ($\text{PaO}_2 = 60$ mmHg) ocorre em níveis de SpO_2 de 92 a 95% (21). Portanto, é importante enfatizar que a menor SpO_2 necessária para suportar o metabolismo aeróbio nunca foi identificada. Por isso, a escolha de uma SpO_2 com o mínimo de aceitabilidade é amplamente empírica.

Oximetria venosa

A saturação de O_2 na veia cava superior (VCS) ou artéria pulmonar pode ser monitorada continuamente com cateteres especializados de oximetria, e a operação desses cateteres é ilustrada na Figura 21.4. Os cateteres de oximetria contêm feixes de fibra óptica que transmitem dois comprimentos de onda de luz (vermelha e infravermelha) a partir de uma fonte de luz externa para a ponta do cateter. Outro canal do cateter é conectado a um fotodetector que registra a intensidade da luz refletida de volta pela Hb dos eritrócitos circulantes. Essa técnica (espectrofotometria de reflectância) é similar a que é usada na oximetria de pulso da testa. Os cateteres de oximetria processam e apresentam a SvO_2 a cada cinco segundos.

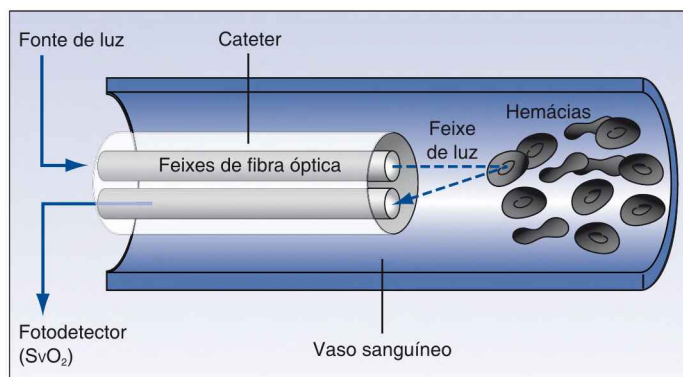


FIGURA 21.4 Oximetria venosa usando um cateter especializado que registra a saturação venosa de O₂ (SvO₂) usando oximetria de refletância.

Saturação venosa de oxigênio

A saturação de O₂ no sangue venoso misto (artéria pulmonar) e venoso central (VCS) (SvO₂ e SvcO₂, respectivamente) é descrita no Capítulo 10. Ambas as medidas são influenciadas pelo equilíbrio entre a oferta sistêmica de O₂ (DO₂) e o consumo de O₂ (VO₂), como descrito a seguir:

$$SvO_2 \text{ ou } SvcO_2 = 1 - VO_2/DO_2. \quad (21.3)$$

(Para a derivação desta equação, ver Equações 10.17 e 10.18, Capítulo 10.) Uma redução na SvO₂ abaixo da faixa normal (SvO₂ < 65% ou SvcO₂ < 70%) identifica a condição na qual a oferta de O₂ é baixa em relação ao consumo de O₂. Essa condição pode ser o resultado de uma diminuição na DO₂ (por baixo débito cardíaco [DC], anemia ou dessaturação arterial de O₂) ou um aumento no VO₂ (por hipermetabolismo).

Saturação venosa mista de oxigênio

As medidas da SvO₂ usando cateter de oximetria especializado de artéria pulmonar geralmente estão entre 1 e 2% das medidas *in vitro* (22). A variabilidade espontânea da SvO₂ pode ser considerável, como demonstrada na Tabela 21.1. Como regra geral, *variação maior do que 5% na SvO₂ que persista por mais de 10 minutos é considerada uma alteração significativa* (24).

Saturação venosa central de oxigênio

Medidas da SvcO₂ com cateter venoso especializado (PreSep Catheter, Edwards Life Sciences) são discretamente menores do que a SvO₂, e essa diferença é aumentada na presença de choque circulatório (25). Medidas únicas de SvcO₂ podem diferir da SvO₂ em até 10%, mas a diferença é reduzida (para até 5%) quando múltiplas medidas são obtidas (26).

Oximetria dupla

O valor preditivo de SvO₂ ou SvcO₂ pode ser ampliado adicionando-se a SpO₂ medida pela oximetria de pulso. A diferença (SpO₂ – SvO₂) ou (SpO₂ – SvcO₂) é aproximadamente equivalente à extração de O₂ do sangue capilar (27). Portanto, usando a equação para o coeficiente de extração de O₂ (ver Equação 10.12, Capítulo 10), podem ser definidas as seguintes relações (usando a SvO₂, em vez de SvcO₂):

$$SpO_2 - SvO_2 = VO_2 / DC \times 100. \quad (21.4)$$

Um aumento na (SpO₂ – SvO₂) acima da faixa normal (> 30%) pode ser o resultado de um VO₂ aumentado (hipermetabolismo), uma DO₂ decrescente (por anemia progressiva ou um débito cardíaco em declínio). Uma (SpO₂ – SvO₂) que atinge 50% também pode ser usada como um marcador de hipóxia tecidual, como mostrado na Figura 10.5 (ver Capítulo 10).

CAPNOMETRIA

A capnometria é a medida do CO₂ no gás expirado usando-se uma técnica colorimétrica ou espectrofotometria infravermelha.

Capnometria colorimétrica

A detecção colorimétrica do CO₂ no gás expirado é um método simples e rápido de determinar se um tubo endotraqueal foi colocado nos pulmões (28). Isso é recomendado como prática-padrão após a colocação de um tubo endotraqueal, porque *a ausculta dos sons pulmonares não é um método confiável para determinar se um tubo endotraqueal está no esôfago ou na traqueia* (29).

O detector colorimétrico de CO₂ mais popular na prática clínica é ilustrado na Figura 21.5. A área central do equipamento contém papel-filtro que está impregnado com um indicador sensível ao pH que altera a sua cor em função do pH. Quando o gás expirado passa sobre o papel-filtro, o CO₂ no gás é hidratado por um filme líquido sobre o papel-filtro, e o pH resultante é detectado por uma alteração na cor. O perímetro externo da área de reação química contém seções codificadas por cor indicando as concentrações de CO₂ expirado associado a cada alteração de cor.

Valor preditivo

A acurácia desse equipamento colorimétrico para prever o sucesso da intubação endotraqueal é mostrada na Tabela 21.2 (28). Uma alteração da cor de roxo para canela ou amarelo quase sempre indica uma intubação bem-sucedida da traqueia. A ausência de uma alteração na cor a partir do roxo indica que o tubo endotraqueal não está na traqueia, exceto na parada cardíaca, quando uma intubação bem-sucedida da traqueia nem sempre produz uma alteração da cor a partir do roxo. Isso é explicado pelo fato de o CO₂ expirado diminuir quando o DC é reduzido, e a ausência de um DC funcional duran-

te uma parada cardíaca resultará em níveis muito baixos de CO₂ expirado. Portanto, a falta de uma alteração na cor a partir do roxo no detector colorimétrico de CO₂ não é evidência de falha na intubação pulmonar durante parada cardíaca.

Capnografia infravermelha

O dióxido de carbono absorve a luz do espectro infravermelho, e essa propriedade é a base para o uso da luz infravermelha para medir a PCO₂ no gás expirado (30). Isso fornece uma medida mais quantitativa do CO₂ expirado



FIGURA 21.5 Equipamento descartável (Easy Cap II, Nellcor CO2 Detector) para detecção colorimétrica de CO₂ no gás expirado. Ver texto para explicação.

Grupo de pacientes	Cor no detector de CO ₂	
	Roxo (CO ₂ < 0,5%)	Canela ou amarelo (CO ₂ ≥ 0,5%)
Sem parada cardíaca (n = 83)	Tubo no esôfago em 100% dos casos.	Tubo na traqueia em 99% dos casos.
Parada cardíaca (n = 144)	Tubo na traqueia em 77% dos casos e tubo no esôfago em 23% dos casos.	Tubo na traqueia em 100% dos casos.

[†]Da Referência 28.

do que o método colorimétrico. A Figura 21.6 mostra uma sonda infravermelha de CO_2 que tem uma conexão para vias aéreas (que é colocada em série com o tubo expiratório durante a VM) e um transdutor ajustado. Quando em posição, a sonda emite um feixe de luz infravermelha contínuo que atravessa o gás expirado. O fotodetector tem uma resposta rápida e pode medir alterações na PCO_2 durante uma única expiração. Isso é registrado como um *capnograma* expiratório como o mostrado na Figura 21.6.

O capnograma

A forma do capnograma normal tem sido descrita como “o contorno de uma cobra que engoliu um elefante” (31). A pressão parcial de gás carbônico (PCO_2) no início da expiração é negligenciável, porque o gás nas vias aéreas superiores é o primeiro a deixar os pulmões. À medida que a expiração prossegue, o gás alveolar começa a contribuir para o gás expirado, e a PCO_2 começa a se elevar de forma contínua. A velocidade de elevação eventualmente declina, e a PCO_2 expirada atinge um platô. Quando a troca gasosa é normal, a PCO_2 ao final da expiração (chamada P_{ETCO_2}) é equivalente à pressão parcial de gás carbônico (PCO_2) no sangue capilar terminal (arterial).

Pressão de gás carbônico ao final da expiração versus arterial

Quando as trocas gasosas pulmonares são normais, a pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração (P_{ETCO_2}) é apenas 2 a 3 mmHg menor do que a PaCO_2 (30). Contudo, quando as trocas gasosas pulmonares estão comprometidas, e especificamente quando há um aumento na ventilação do espaço morto, a P_{ETCO_2} diminui em relação à PaCO_2 . Nessa situação, a diferença ($\text{PaCO}_2 - \text{P}_{\text{ETCO}_2}$) é maior do que 3 mmHg. As condições associadas com um aumento na diferença $\text{PaCO}_2 - \text{P}_{\text{ETCO}_2}$ estão listadas na Tabela 21.3.

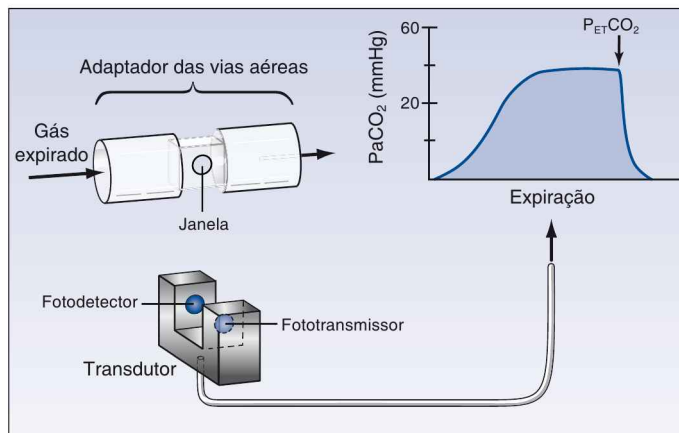


FIGURA 21.6 Capnografia infravermelha. O adaptador para vias aéreas e o transdutor ajustado permitem que um feixe constante de luz infravermelha atravessa o gás expirado. O fotodetector registra a PCO_2 continuamente durante cada expiração, que é mostrada no capnograma expirado.

Tabela 21.3 Condições associadas com um aumento do gradiente $\text{PaCO}_2 - \text{P}_{\text{ETCO}_2}$

Anormalidade da troca gasosa	Condições
Aumento do espaço morto anatômico	Ventilador com circuito aberto Respiração superficial
Aumento do espaço morto fisiológico	DPOC Insuflação excessiva dos pulmões Baixo DC EP

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DC, débito cardíaco; EP, embolia pulmonar; PaCO_2 , pressão parcial arterial de gás carbônico; P_{ETCO_2} , pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração.

A P_{ETCO_2} pode ser maior do que a PaCO_2 nas seguintes situações (32): (a) quando a produção de CO_2 é alta (por hipermetabolismo ou acidose metabólica) e há um baixo volume corrente inspirado ou um DC elevado, ou (b) quando a concentração de O_2 inspirado é muito alta (o O_2 desloca o CO_2 da Hb).

Pacientes não intubados

A P_{ETCO_2} pode ser monitorada em pacientes que não estão intubados usando uma cânula nasal modificada. Esse tipo de cânula está disponível comercialmente (cânula nasal dividida Salter, DRE Medical, Louisville, KY), ou uma cânula nasal pode ser modificada, como mostrado na Figura 21.7 (33). O tubo entre as duas terminações nasais deve ser ocluído (com uma bola de algodão inserida em uma das terminações nasais ou com uma pequena pinça). Isso permite que um tubo nasal seja usado para inalação de oxigênio enquanto o outro é usado para transmitir o gás expirado. Um cateter intravascular 14 gauge (5 cm de comprimento) é inserido no lado de expiração da cânula nasal para transmitir gás para o detector de CO_2 . Um detector de CO_2 de corrente paralela (isto é, um que aplica sucção para retirar gás dos tubos) é o melhor para essa aplicação. Se um desses não estiver disponível, um detector de CO_2 infravermelho principal (como aquele mostrado na Figura 20.5) pode ser usado com uma bomba de sucção para retirar amostras de gás da cânula (a 150 mL/min). O departamento de fisioterapia deve ajudar com essa modificação.

Aplicações clínicas

A seguir, são apresentadas algumas aplicações úteis da monitoração do CO_2 ao final da expiração.

Pressão parcial arterial de gás carbônico

A P_{ETCO_2} pode ser usada como um método não invasivo de monitoração da PaCO_2 . A PaCO_2 deve ser medida simultaneamente com a P_{ETCO_2} para estabelecer o gradiente basal $\text{PaCO}_2 - \text{P}_{\text{ETCO}_2}$. Esse gradiente deve permanecer

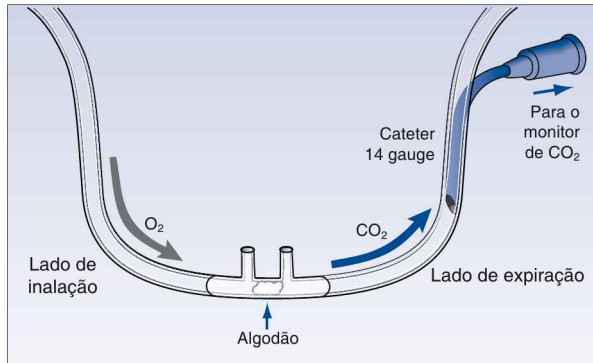


FIGURA 21.7 Uma cânula nasal modificada para monitorar a $P_{ET}CO_2$ durante a respiração espontânea.

o mesmo desde que nenhum processo intervenha para perturbar a troca de gás nos pulmões. A alteração nos ajustes do ventilador irá afetar o gradiente $PaCO_2 - P_{ET}CO_2$ (34), portanto a $PaCO_2$ deve ser medida após cada alteração no ajuste do ventilador para determinar a nova relação entre $PaCO_2$ e $P_{ET}CO_2$.

Débito cardíaco

A aplicação mais promissora da monitoração da $P_{ET}CO_2$ é a detecção não invasiva de alterações no DC. Há uma correlação próxima entre as alterações na $P_{ET}CO_2$ e as alterações no DC, como demonstrado na Figura 21.8 (35). Isso pode ser útil para detectar alterações agudas no DC (p. ex., em resposta à infusão de volume) e está sendo *muito importante para monitorar alterações no DC durante ressuscitação cardiopulmonar* (ver Capítulo 17).

Complicações nosocomiais

Uma diminuição súbita na $P_{ET}CO_2$ acompanhada de um aumento no gradiente $PaCO_2 - P_{ET}CO_2$ pode ser uma manifestação precoce de qualquer uma das seguintes condições:

1. Hiperdistensão dos alvéolos por elevados volumes correntes ou pressão positiva ao final da expiração (PEEP).
2. Migração de um tubo endotraqueal para dentro de um brônquio principal (36).
3. EP aguda (37).
4. Edema pulmonar agudo.
5. Pneumonia.

Desmame do ventilador

Durante o desmame da ventilação mecânica, a monitoração da $P_{ET}CO_2$ pode servir a vários objetivos (38). No desmame sem intercorrências (p. ex., após

cirurgia), ela serve como uma medida não invasiva da PaCO_2 . No desmame difícil ou complicado, pode ajudar a determinar o sucesso ou a falha da tentativa de desmame. Por exemplo, uma elevação progressiva na P_{ETCO_2} pode sinalizar um aumento no trabalho respiratório (p. ex., um sinal de falha no desmame), e um declínio na P_{ETCO_2} pode sinalizar uma fraqueza nos músculos respiratórios com respiração superficial (outro sinal de falha no desmame).

PALAVRA FINAL

Preenchendo o vazio

A perda do interesse pelo cateter de artéria pulmonar (CAP) criou um vazio na capacidade de monitorar o DC, mas as técnicas descritas neste capítulo ajudaram a preencher esse vazio. Tanto a oximetria dupla (isto é, a combinação de oximetria de pulso e oximetria venosa central) quanto a monitoração da P_{ETCO_2} podem ser úteis para avaliar a adequação do DC e detectar alterações no DC (p. ex., em resposta à infusão de volume). A monitoração de P_{ETCO_2} tem a vantagem de ser totalmente não invasiva, ao passo que a oximetria dupla tem a vantagem de monitorar o equilíbrio entre a oferta sistêmica de O_2 (DO_2) e o consumo de O_2 (VO_2). Obviamente, nada pode substituir o CAP (pelo menos no momento) para monitoração do DC e oxigenação sistêmica.

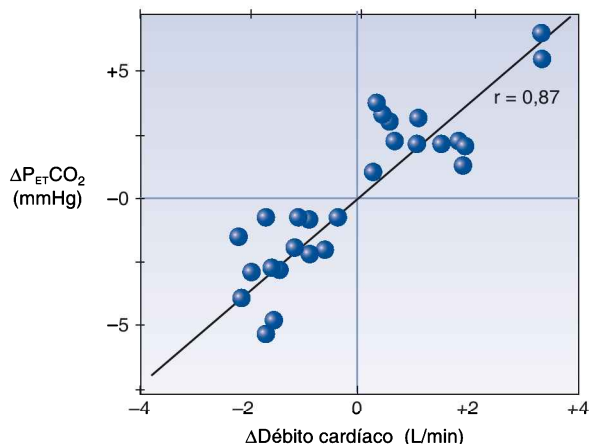


FIGURA 21.8 Relação entre as alterações na P_{ETCO_2} e alterações no débito cardíaco (DC) em um grupo de pacientes de pós-operatório. R, coeficiente de correlação. Dados da Referência 35.

REFERÊNCIAS

Introduções

1. Neff TA. Routine oximetry. A fifth vital sign? *Chest* 1988; 94:227.
2. Mower WR, Myers G, Nicklin EL, et. al. Pulse oximetry as a fifth vital sign in emergency geriatric assessment. *Acad Emerg Med* 1998; 5:858–869.
3. Stoneham MD, Saville GM, Wilson IH. Knowledge about pulse oximetry among medical and nursing staff. *Lancet* 1994; 344:1339–1342.

Oximetria

4. Barker SJ, Tremper KK. Pulse oximetry: applications and limitations. *Internat Anesthesiol Clin* 1987; 25:155–175.
5. Ortega R, Hansen CJ, Elterman K, Woo A. Videos in clinical medicine: pulse oximetry. *N Engl J Med* 2011; 364:e33.
6. Wahr JA, Tremper KK. Noninvasive oxygen monitoring techniques. *Crit Care Clin* 1995; 11:199–217.
7. Severinghaus JW, Kelleher JF. Recent developments in pulse oximetry. *Anesthesiology* 1992; 76:1018–1038.
8. Hess D, Agarwal NN. Variability of blood gases, pulse oximeter saturation, and end-tidal carbon dioxide pressure in stable, mechanically ventilated trauma patients. *J Clin Monit* 1992; 8:111–115.
9. Soubani AO. Noninvasive monitoring of oxygen and carbon dioxide. *Am J Emerg Med* 2001; 19:141–146.
10. Hampson NB, Piantidosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:1095–1101.
11. Barker SJ, Kemper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology* 1989; 70:112–117.
12. Barker SJ, Badal JJ. The measurement of dyshemoglobins and total hemoglobin by pulse oximetry. *Curr Opin Anesthesiol* 2008; 21:805–810.
13. Severinghaus JW, Spellman MJ. Pulse oximeter failure thresholds in hypotension and vasoconstriction. *Anesthesiology* 1990; 73:532–537.
14. Morris RW, Nairn M, Beaudoin M. Does the radial arterial line degrade the performance of a pulse oximeter? *Anesth Intensive Care* 1990; 18:107–109.
15. Jay GD, Hughes L, Renzi FP. Pulse oximetry is accurate in acute anemia from hemorrhage. *Ann Emerg Med* 1994; 24:32–35.
16. Feiner JR, Severinghaus JW, Bickler PE. Dark skin decreases the accuracy of pulse oximeters at low oxygen saturation: the effects of oximeter probe type and gender. *Anesth Analg* 2007; 105(Suppl):S18–S23.
17. Chan ED. What is the effect of fingernail polish on pulse oximetry? *Chest* 2003; 123:2163–2164.
18. Branson RD, Manheimer PD. Forehead oximetry in critically ill patients: the case for a new monitoring site. *Respir Care Clin N Amer* 2004; 10:359–367.
19. Palve H. Reflection and transmission pulse oximetry during compromised peripheral perfusion. *J Clin Monit* 1992; 8:12–15.
20. Agashe GS, Coakely J, Mannheimer PD. Forehead pulse oximetry. Headband use helps alleviate false low recordings likely related to venous pulsation artifact. *Anesthesiology* 2006; 105:1111–1116.

21. Jubran A, Tobin M. Reliability of pulse oximetry in titrating supplemental oxygen therapy in ventilator-dependent patients. *Chest* 1990; 97:1420–1435.
22. Armaganidis A, Dhinaut JF, Billard JL, et al. Accuracy assessment for three fiberoptic pulmonary artery catheters for SvO₂ monitoring. *Intensive Care Med* 1994; 20: 484–488.
23. Noll ML, Fountain RL, Duncan CA, et al. Fluctuation in mixed venous oxygen saturation in critically ill medical patients: a pilot study. *Am J Crit Care* 1992; 3:102–106.
24. Krafft P, Steltzer H, Heismay M, et al. Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. *Chest* 1993; 103:900–906.
25. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:204–211.
26. Dueck MH, Kilmek M, Appenrodt S, et al. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005; 103:249–257.
27. Bongard FS, Leighton TA. Continuous dual oximetry in surgical critical care. *Ann Surg* 1992; 216:60–68.

Capnometria colorimétrica

28. Ornato JP, Shipley JB, Racht EM, et al. Multicenter study of a portable, handsized, colorimetric end-tidal carbon dioxide detection device. *Ann Emerg Med* 1992; 21:518–523.
29. Mizutani AR, Ozake G, Benumoff JL, et al. Auscultation cannot distinguish esophageal from tracheal passage of tube. *J Clin Monit* 1991; 7:232–236.

Capnografia infravermelha

30. Stock MC. Capnography for adults. *Crit Care Clin* 1995; 11:219–232.
31. Gravenstein JS, Paulus DA, Hayes TJ. Capnography in clinical practice. Boston Butterworth/Heinemann, 1989; 11.
32. Moorthy SS, Losasso AM, Wilcox J. End-tidal PCO₂ greater than PaCO₂. *Crit Care Med* 1984; 12:534–535.
33. Roy J, McNulty SE, Torjman MC. An improved nasal prong apparatus for end-tidal carbon dioxide monitoring in awake, sedated patients. *J Clin Monit* 1991; 7:249–252.
34. Hoffman RA, Kreiger PB, Kramer MR, et al. End-tidal carbon dioxide in critically ill patients during changes in mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1265–1268.
35. Shibutani K, Shirasaki S, Braatz T, et al. Changes in cardiac output affect PETCO₂, CO₂ transport, and O₂ uptake during unsteady state in humans. *J Clin Monit* 1992; 8:175–176.
36. Gandhi SK, Munshi CA, Bardeen-Henschel A. Capnography for detection of endobronchial migration of an endotracheal tube. *J Clin Monit* 1991; 7:35–38.
37. Rodger MA, Gwynne J, Rasuli P. Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer. Bedside tests to exclude pulmonary embolism. *Chest* 2001; 120:115–119.
38. Healey CJ, Fedullo AJ, Swinburne AJ, Wahl GW. Comparison of noninvasive measurements of carbon dioxide tension during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1987; 15:764–767.

OXIGENOTERAPIA

O carbono estrutura a vida. O oxigênio a inflama.

Eric Roston
The Carbon Age
2008

Uma das raras visões na UTI é a de um paciente que *NÃO* esteja recebendo oxigênio suplementar. O oxigênio é usado liberalmente em pacientes de UTI, e a oxigenoterapia é orientada por medições (ou seja, a PaO_2 e a SaO_2) que não têm relação comprovada com a oxigenação tecidual. Como enfatizado neste capítulo, o uso excessivo de oxigênio sem evidência de comprometimento da oxigenação tecidual é problemático, porque promove a formação de metabólitos tóxicos de oxigênio, que são capazes de lesão celular letal.

Este capítulo começa com algumas percepções sobre o delineamento do corpo humano em relação ao oxigênio e à oxigenoterapia. Segue-se uma descrição dos diferentes sistemas de oferta de oxigênio suplementar. A seção final do capítulo se concentra no lado obscuro do oxigênio; isto é, a tendência do oxigênio de causar dano aos organismos aeróbios.

PERCEPÇÃO

A pobreza de oxigênio nos tecidos

Independentemente da nossa dependência de oxigênio para produção metabólica de energia, o metabolismo aeróbio é executado em um ambiente restrito em oxigênio. O oxigênio não se dissolve prontamente na água, e é por isso que se necessita da hemoglobina (Hb) para transportar o oxigênio, o que limita o volume de oxigênio dissolvido nos tecidos corporais. O volume estimado de oxigênio no líquido intersticial e nas células do corpo humano é mostrado na Tabela 22.1. De acordo com essas estimativas, há apenas cerca de 13 mL de O_2 em todos os tecidos do corpo humano!

As estimativas na Tabela 22.1 são baseadas nos determinantes do O_2 dissolvido, na equação mostrada a seguir:

$$O_2 \text{ dissolvido (mL/L)} = 0,03 \times PO_2 \quad (22.1)$$

A pobreza de oxigênio dissolvido nos tecidos

	Líquido intersticial	Líquido intracelular
PO ₂	35 mmHg	5 mmHg
Conteúdo O ₂ [‡]	0,45 mL/L	0,15 mL/L
Volume líquido [†]	16 L	23 L
Volume de O ₂	9,6 mL	3,5 mL

[‡]Conteúdo de O₂ dissolvido = $\alpha \times PO_2$, em que α (coeficiente de solubilidade) = 0,03 mL/L/mmHg para O₂ em água a 37 °C.
[†]Estimativa de volume com base na água corporal total (ACT) = 42 litros, volume intracelular = 55% da ACT e volume intersticial = 38% da ACT.

na qual 0,03 é o coeficiente de solubilidade do O₂ na água (expresso em mL de O₂ por litro de água corporal por mmHg de PO₂) em uma temperatura corporal de 37 °C. Observações experimentais mostram que a PO₂ intracelular é de cerca de 5 mmHg (1) e a PO₂ intersticial é de cerca de 15 mmHg (2). Usando estes valores de PO₂ na equação 22.1, a concentração de O₂ dissolvido será $0,03 \times 5 = 0,15$ mL/L dentro das células e $0,03 \times 15 = 0,45$ mL/L no líquido intersticial. Um adulto médio tem um volume intracelular de cerca de 23 litros e um volume de líquido intersticial de cerca de 16 litros, de modo que o volume total de O₂ dissolvido será $0,15 \times 23 = 3,5$ ml nas células e $0,45 \times 16 = 9,6$ mL no líquido intersticial.

O homem como um organismo microaerofílico

Os humanos são descritos como organismos aeróbios obrigatórios; ou seja, organismos que necessitam de oxigênio para sobreviver. Contudo, de acordo com as estimativas na Tabela 22.1, os humanos são descritos de forma mais apropriada como organismos microaerofílicos; isto é, organismos que requerem apenas baixas concentrações de oxigênio para sobreviver.

Implicações

O ambiente restrito em oxigênio nos tecidos pode ser visto como uma proteção contra os efeitos danosos dos metabólitos do oxigênio (descritos mais adiante neste capítulo). Essa proteção será ameaçada ou perdida se a oxigenoterapia expuser os tecidos a mais oxigênio do que o necessário para manter o metabolismo aeróbio. As observações restantes nesta seção são relevantes a esse assunto.

Tolerância à hipoxemia

A oxigenoterapia é usada para prevenir a hipoxemia (isto é, uma PaO₂ menor do que 60 mmHg ou uma saturação arterial de oxigênio (SaO₂) menor do que 90%) (3). Contudo, não há evidência de que a hipoxemia comprometa a oxigenação tecidual, a despeito da sua gravidade (4-6). Os dados na Figura 22.1 mostram os níveis de lactato sanguíneo em pacientes com hipoxemia grave (PaO₂ < 40 mmHg) devido à exacerbação aguda de doença pulmonar

obstrutiva crônica (DPOC)(4). Observa-se que os níveis de lactato sanguíneo não se elevaram acima de 2 mmol/L (o limiar para hiperlactatemia) independente dos níveis baixos de PaO_2 de 22 mmHg. Isso fornece evidência de que a hipoxemia grave não compromete o metabolismo aeróbio nesses pacientes. Observações similares foram relatadas em pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) (5), indicando que a tolerância à hipoxemia grave não é uma adaptação que se desenvolve com o tempo. (Observação: tolerância à hipoxemia é o motivo pelo qual “choque hipoxêmico” não é uma entidade clínica.)

Oxigenoterapia e metabolismo aeróbio

Como a hipoxemia não compromete o metabolismo aeróbio, então a oxigenoterapia (que é direcionada ao alívio da hipoxemia) não deve ser necessária para preservar o metabolismo aeróbio. Isso é apoiado pelas observações como as da Figura 22.2. Os gráficos nesta figura mostram os efeitos da respiração com oxigênio a 24 e 28% na PaO_2 e no consumo sistêmico de oxigênio (VO_2) em pacientes com exacerbação aguda de DPOC. Há um aumento significativo na PaO_2 com cada incremento no O_2 inalado, mas o VO_2 permanece inalterado. Resultados similares têm sido relatados em outros estudos clínicos (8, 9), e, como o VO_2 representa a taxa de metabolismo aeróbico, estes estudos indicam que a oxigenoterapia não promove o metabolismo aeróbio.

A respiração de oxigênio puro (uma condição conhecida como *hiperóxia normobárica*) é acompanhada por uma redução de 10 a 20% no VO_2 (10, 11), indicando que a *hiperóxia pode inibir o metabolismo aeróbio* (!). Esse efeito tem sido atribuído a alterações induzidas pelo oxigênio no fluxo microvascular (descrito a seguir) e é bloqueado pelo antioxidante N-acetilcisteína (12), indicando que os metabólitos tóxicos do oxigênio estão envolvidos.

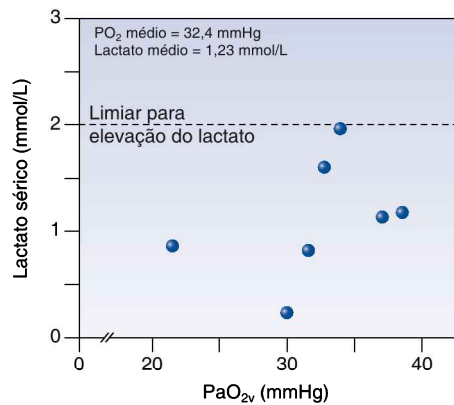


FIGURA 22.1 A relação entre a PaO_2 e os níveis de lactato sérico em sete pacientes com hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg) por exacerbação aguda de DPOC. Todos os níveis de lactato estão dentro da faixa normal (≤ 2 mmol/L), sugerindo que a hipoxemia grave não compromete a oxigenação tecidual nesses pacientes. Dados da Referência 4.

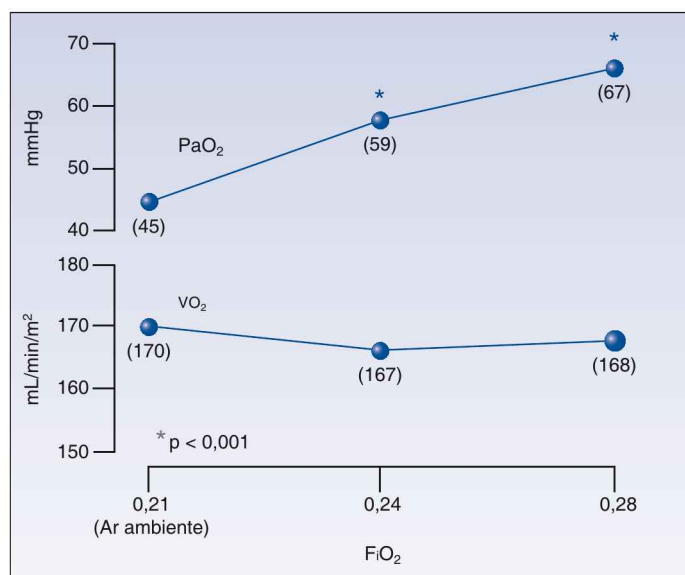


FIGURA 22.2 Efeitos agudos da oxigenoterapia sobre a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂) e VO₂ em pacientes de UTI com exacerbação aguda de DPOC. Os números em parênteses são os valores médios para cada medida. FiO₂, fração inspirada de oxigênio. Dados da Referência 7.

Oxigênio e microcirculação

A oxigenoterapia produz vasoconstrição sistêmica (não vasoconstrição pulmonar) que é mais pronunciada nas pequenas arteríolas que controlam o fluxo sanguíneo capilar (12-14). Em altas concentrações de O₂ inalado, a constrição arteriolar pode ser acompanhada por uma diminuição na disponibilidade de O₂ nos capilares. Isso tem sido implicado na redução do VO₂ que ocorre durante hiperóxia normobárica (já descrita) e pode ser um mecanismo para proteção tecidual da lesão induzida por oxigênio (lesão oxidativa) durante períodos de hiperóxia.

Resumo e implicações

As informações apresentadas indicam que o metabolismo aeróbio é conduzido normalmente em um ambiente restrito em oxigênio, e essa condição persiste diante de hipoxemia grave. Além do mais, tentativas de fornecer mais oxigênio se deparam com resistência, uma vez que a vasoconstrição arteriolar reduz a área de superfície capilar disponível para entrada de oxigênio nos tecidos. Assim, os tecidos são normalmente restritos em oxigênio, e parece que eles querem permanecer assim. Isso é compreensível diante da propensão do oxigênio em produzir dano celular letal, como descrito na última seção do capítulo.

Se o cenário apresentado for acurado, então a oxigenoterapia, que não promove o metabolismo aeróbio, está meramente criando um risco adicional de dano induzido pelo oxigênio (oxidativo) a órgãos vitais. A observação

de que a hiperóxia arterial após parada cardíaca está associada com um aumento da taxa de mortalidade (16) é consistente com a noção de que a oxigenoterapia pode ser perigosa. Considerando-se o papel proeminente da lesão oxidativa nos efeitos lesivos da inflamação (que é a principal causa de morbidade e mortalidade na UTI), o uso liberal atual do oxigênio em pacientes críticos merece ser examinado cuidadosamente.

SISTEMAS DE OFERTA DE OXIGÊNIO

Os sistemas de oferta de oxigênio são classificados como sistemas de baixo fluxo, sistemas com reservatórios e sistemas de alto fluxo (17). Os sistemas de baixo fluxo usam cateteres nasais padrão, e os sistemas reservatórios usam máscaras faciais padrão e máscaras faciais com bolsas de reserva, e os sistemas de alto fluxo usam máscaras de suspensão de ar ou oferta de O₂ aquecido, umidificado, por meio de cateteres nasais. Cada sistema é caracterizado pelo seguinte: (a) o modo no qual a concentração fracional de oxigênio inspirado (FiO₂) é determinada, (b) a faixa de FiO₂ atingível, (c) a variabilidade da FiO₂ e (d) o tipo de paciente que é mais adequado ao sistema. As características dos diferentes sistemas de oferta de oxigênio são resumidos na Tabela 22.2.

Oxigênio nasal de baixo fluxo

O equipamento-padrão para a terapia com O₂ nasal de baixo fluxo é a cânula nasal ou cateteres nasais, que fornecem oxigênio na nasofaringe em fluxos de 1 a 6 L/min. (O fluxo inspiratório normal durante uma respiração normal é cerca de 15 L/min (0,25 L/seg), de modo que o O₂ nasal de baixo fluxo representa apenas uma fração do fluxo inspiratório gerado pelo paciente.) Uma grande fração do volume inspirado é retirada do ar ambiente, indicando que o O₂ nasal de baixo fluxo não atinge elevadas concentrações de oxigênio inalado. A faixa de FiO₂ durante uma respiração normal é O₂ a 24% (a 1 L/min) até O₂ a 40% (a 6 L/min), como mostrado na Tabela 22.2.

Em pacientes com insuficiência respiratória aguda, as velocidades de fluxo inspiratório máximo podem aumentar para 30 a 120 L/min (18). Nessa situa-

Sistemas de oferta de oxigênio				
Sistema ou equipamento	Taxa de fluxo de oxigênio	Volume do reservatório	FiO ₂	
			Faixa	Variabilidade
O ₂ nasal de baixo fluxo	1-6 L/min	-	24-40%	Variável
Máscara facial padrão	5-10 L/min	100-200 mL	35-50%	Variável
Máscara com <i>rebreather</i> parcial	> 10 L/min	600-1.000 mL	40-70%	Variável
Máscara não <i>rebreather</i>	> 10 L/min	600-1.000 mL	60-80%	Variável
Máscara com suspensão de ar	> 60 L/min	100-200 mL	24-50%	Constante
O ₂ nasal de alto fluxo	≤ 40 L/min	-	21-100%	Variável

ção, o O₂ nasal de baixo fluxo fornece uma fração ainda menor das necessidades de fluxo inspiratório do paciente. Por esse motivo, o O₂ nasal de baixo fluxo nem sempre é adequado para a oxigenoterapia em pacientes com alta demanda ventilatória.

Vantagens e desvantagens

As principais vantagens dos cateteres nasais são a facilidade do uso e a aceitação pelos pacientes, incluindo a capacidade do paciente de comer e conversar. A principal desvantagem dos cateteres nasais é a incapacidade de se obterem altas concentrações de O₂ inalado, particularmente em pacientes com demandas ventilatórias elevadas.

Máscaras faciais-padrão

As máscaras faciais são consideradas um sistema reservatório porque incluem um volume de 100 a 200 mL. As máscaras faciais regulares fornecem oxigênio a uma taxa de fluxo entre 5 e 10 L/min; uma taxa de fluxo mínima de 5 L/min é necessária para eliminar o gás expirado da máscara. Portas de expiração no lado das máscaras faciais também permitem que o ar ambiente seja inalado. Esse sistema pode atingir uma FiO₂ máxima de aproximadamente 60% durante uma respiração normal.

Vantagens e desvantagens

As máscaras faciais regulares podem prover uma FiO₂ máxima discretamente maior do que os cateteres nasais, mas assim como os cateteres nasais, a FiO₂ varia com as demandas ventilatórias do paciente. As máscaras faciais são mais confinantes do que os cateteres nasais e não permitem alimentação oral.

Máscaras com bolsas-reservatório

A adição de uma bolsa-reservatório a uma máscara facial padrão aumenta a capacidade de um reservatório de oxigênio em 600 a 1.000 mL (dependendo do tamanho da bolsa). Se a bolsa-reservatório for mantida inflada, o paciente irá inalar apenas o gás contido na bolsa. Há dois tipos de equipamento de máscara com reservatório: com reciclagem parcial de gás e sem reciclador de gás.

Reciclador (rebreather) parcial*

O equipamento apresentado na Figura 22.3 é um sistema com *reciclagem parcial de gás*. Esse equipamento permite que o gás expirado na fase inicial da expiração retorne à bolsa-reservatório. À medida que a expiração prossegue,

*N. de T. O equipamento de bolsa-reservatório utiliza um *rebreather*, que é uma forma de reciclagem do ar expirado, com retirada do CO₂, para reutilização. O ar é reinalado ou "re-respirado". Esses equipamentos também são usados para mergulho com cilindro. Não há um termo exato em português para *rebreather*.

o fluxo expiratório declina, e, quando o fluxo expiratório cai abaixo da velocidade do fluxo de oxigênio, o gás expirado não pode mais retornar à bolsa-reservatório. A parte inicial da expiração contém gás das vias aéreas superiores (espaço morto anatômico), portanto, o gás que é reinalado é rico em oxigênio e amplamente desprovido de CO_2 . O paciente pode inalar ar ambiente por meio das portas de expiração da máscara, mas o gás na bolsa-reservatório está sob pressão positiva, e a inalação irá retirar gás primariamente do gás na bolsa. Equipamentos com reinalador parcial podem atingir uma FiO_2 máxima de 70 a 80%.

Sem reciclagem ou reinalação de ar

O equipamento mostrado na Figura 22.4 é um sistema sem reciclagem ou reinalação. As portas expiratórias na máscara são cobertas com abas que permitem que o gás expirado escape, mas impedem a inalação do ar ambiente. Há também uma válvula unidirecional entre a bolsa-reservatória e a máscara que permite a inalação de gás da bolsa mas impede que o gás expirado entre na bolsa (para impedir a reinalação do gás expirado). Equipamentos sem reinalação podem, teoricamente, atingir uma FiO_2 de 100%, mas a FiO_2 máxima está próxima de 80% (devido a vazamentos em torno da máscara).

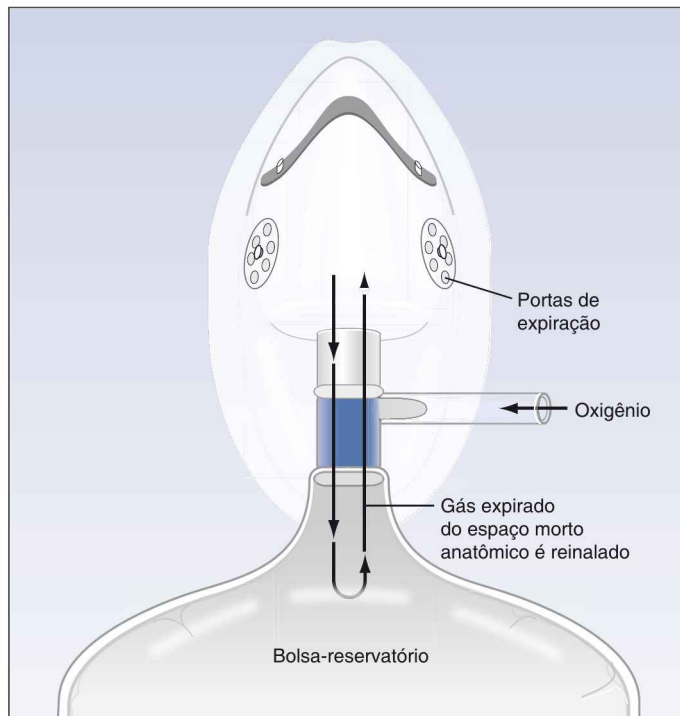


FIGURA 22.3 Sistema com reciclagem ou reinalação parcial. Os 100 a 150 mL iniciais de gás expirado (espaço morto anatômico) são retornados à bolsa-reservatório para reinalação. O gás expirado para de entrar na bolsa-reservatório quando a taxa de fluxo expiratório cai abaixo da taxa de fluxo do oxigênio.

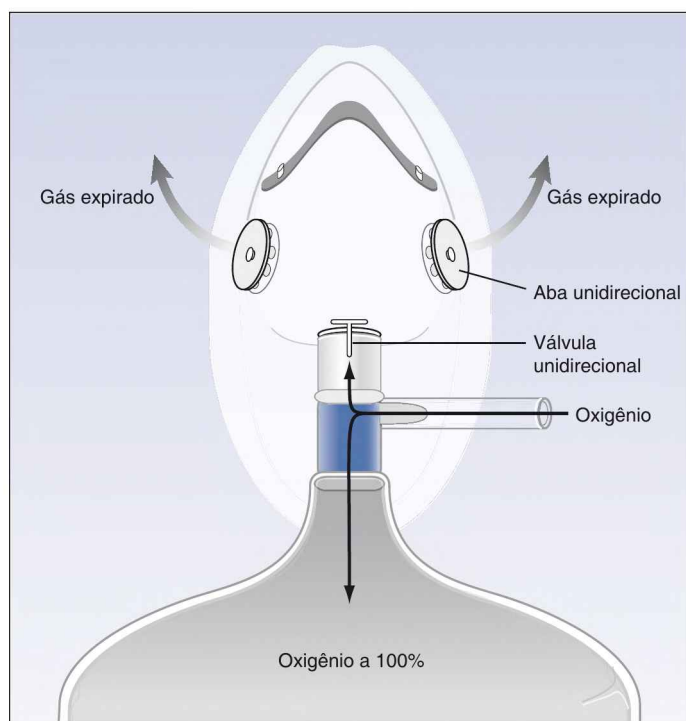


FIGURA 22.4 Sistema sem reinalação. Abas nas portas de expiração da máscara impedem a inalação de ar ambiente, e uma válvula unidirecional entre a máscara e a bolsa reservatório impede que o gás expirado retorne à bolsa-reservatório.

Vantagens e desvantagens

A principal vantagem das bolsas-reservatório é a capacidade de fornecer maiores concentrações de oxigênio inalado. As desvantagens são as mesmas descritas para as máscaras faciais. Adicionalmente, a terapia com broncodilatadores aerossolizados não é possível com equipamentos com bolsa-reservatório.

Equipamentos de suspensão do ar

Os equipamentos de suspensão de ar são sistemas de alto fluxo que fornecem uma FiO_2 constante. A operação de um equipamento de suspensão de ar é apresentada na Figura 22.5 (19). O final da porta de entrada de oxigênio é estreitado, criando um jato de gás de alta velocidade (análogo ao bocal de uma mangueira de jardim). Isso gera uma força de cisalhamento chamada de *resistência viscosa* que puxa o ar ambiente para dentro do equipamento através das portas de suspensão de ar. Quanto maior o fluxo de O_2 para dentro da máscara, maior o volume de ar que é suspenso, e isso mantém a FiO_2 constante. O fluxo final criado pelo equipamento é maior do que 60 L/min, que excede a taxa de fluxo inspiratório na maioria dos casos de angústia respiratória. A FiO_2 pode ser alterada por meio da variação no tamanho da porta de suspensão de ar no equipamento. A faixa de FiO_2 desses equipamentos é de 24 a 50%.

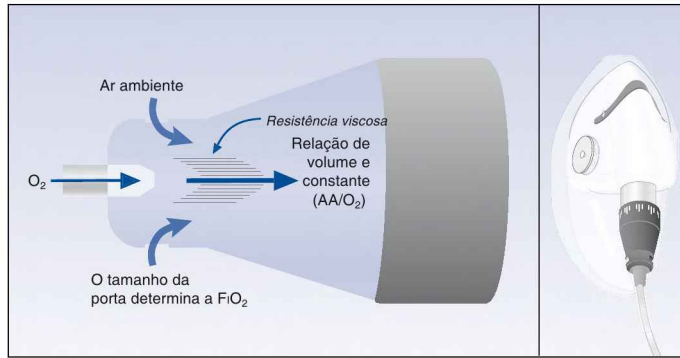


FIGURA 22.5 Função de um equipamento de suspensão de ar. Um estreitamento na entrada do oxigênio cria um jato de gás de alta velocidade que gera uma resistência viscosa que puxa o ar ambiente (AA) para dentro do equipamento. Esta “mistura a jato” mantém a concentração de oxigênio inalado constante, independentemente de mudanças na taxa de fluxo de oxigênio. Ver o texto para mais explicações.

Nota: o mecanismo de suspensão de ar nesses equipamentos é conhecido como *mistura a jato* (19). Todavia, a suspensão de ar foi atribuída originalmente a efeito Venturi (isto é, no qual a pressão de um líquido diminui quando o líquido flui através de uma seção estreita de um tubo), e como resultado, as máscaras que usam esses equipamentos são chamadas *máscaras Venturi ou Venti-masks*.

Vantagens e desvantagens

A principal vantagem dos equipamentos de suspensão de ar é a capacidade de fornecer uma FiO_2 constante. Isso é desejável em pacientes com retenção crônica de CO_2 , nos quais um aumento inadvertido na FiO_2 pode levar a maior aumento na $PaCO_2$. A principal desvantagem desses equipamentos é a incapacidade de fornecer altas concentrações de O_2 inalado.

Oxigênio nasal de alto fluxo

A mais nova técnica de oferta de O_2 (em adultos) é o O_2 nasal de alto fluxo usando gás aquecido e umidificado. O uso do oxigênio aquecido à temperatura corporal e supersaturado com água (a uma umidade relativa de 99%), velocidades de fluxo de até 40 a 60 L/min podem ser fornecidas por meio de cateteres nasais largos, sem desconforto ou lesão da mucosa. Um produto disponível comercialmente para o O_2 nasal de alto fluxo permite ajustes para taxa de fluxo (1-40 L/min), FiO_2 (21-100%) e temperatura (geralmente a 37 °C).

Experiência clínica

A experiência inicial com o O_2 nasal de alto fluxo tem sido muito encorajadora. Estudos preliminares têm mostrado que, em pacientes que necessitam uma FiO_2 alta usando máscaras, a troca para O_2 nasal umidificado de alto fluxo foi associado com melhora significativa nas medidas do esforço res-

piratório (p. ex., redução da frequência respiratória, menos dispneia), junto com uma redução na proporção $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (indicando melhora na troca gasosa) (20, 21). O efeito benéfico na troca gasosa pode ser explicado pela observação de que o O_2 nasal de alto fluxo cria uma pressão positiva na nasofaringe (22), que poderia agir como uma pressão positiva ao final da expiração (PEEP, do inglês *positive end-expiratory pressure*), para prevenir o colapso dos alvéolos ao final da expiração (a PEEP é descrita no Capítulo 26). A observação mais excitante a respeito do O_2 nasal de alto fluxo vem de um estudo no qual as melhoras resultantes do O_2 nasal de alto fluxo tornaram possível evitar a intubação e a ventilação mecânica (VM) em 75% dos pacientes estudados (21).

Vantagens e desvantagens

O balanço do O_2 nasal de alto fluxo mostra todas as vantagens e nenhuma desvantagem (até agora). As vantagens incluem a melhora da oxigenação e da troca gasosa, e um possível papel em evitar a intubação e a VM em pacientes com hipoxemia refratária. Certamente, em um futuro próximo, ainda se falará mais sobre esse método promissor de oxigenoterapia.

A NATUREZA TÓXICA DO OXIGÊNIO

Algumas pessoas podem ter curiosidade de saber por que os alimentos são armazenados em vasilhames a vácuo, ou por que a comida é enrolada em celofane para mantê-la fresca. Essas medidas são dirigidas a proteger os alimentos da exposição ao oxigênio, que oxida e quebra todas as moléculas orgânicas (incluindo carboidratos, proteínas e lipídeos nos alimentos), sendo responsável pela decomposição dos alimentos. Os metabólitos do oxigênio são ainda mais lesivos do que a molécula-mãe e são capazes de infligir dano letal à célula (23). De fato, contrário à percepção celular de que o oxigênio protege as células de lesão em pacientes críticos, as evidências cumulativas indicam que o oxigênio (por meio da produção de metabólitos tóxicos) é uma *fonte* de lesão celular em pacientes críticos (23-26). A seguir, uma breve descrição da natureza tóxica do oxigênio.

Metabolismo do oxigênio

O metabolismo do oxigênio ocorre ao final da cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria (dentro do complexo citocromo oxidase), em que os elétrons que se acumulam como resultado da produção de ATP são removidos pela redução química do oxigênio em água. A sequência da reação desse processo é mostrada na Figura 22.6. A molécula de oxigênio tem dois elétrons não pareados na sua órbita externa com o mesmo movimento direcional. De acordo com o Princípio de Exclusão de Pauli (proposto pelo físico austríaco Wolfgang Pauli), dois elétrons não podem ocupar a mesma órbita se tiverem o mesmo movimento direcional. Isso significa que não é possível adicionar um par de elétrons ao oxigênio e reduzi-lo a água em uma reação de uma só etapa, porque uma órbita teria dois elétrons com o mesmo movi-

mento direcional, o que é uma impossibilidade quântica. Devido a essa restrição de movimento, o oxigênio é metabolizado em uma série de reações de redução de um elétron, e esse processo produz uma série de intermediários altamente reativos.

Os intermediários no metabolismo do oxigênio incluem o radical superóxido, o peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila. O comportamento desses metabólitos é resumido nas afirmações a seguir (23):

1. Todos os intermediários no metabolismo do O_2 são agentes oxidantes, capazes de danificar componentes celulares vitais como as membranas lipídicas, as proteínas citoplásmicas e o DNA nuclear.
2. Os radicais superóxidos e hidroxila são radicais livres (isto é, eles têm um elétron não pareado na sua órbita externa) e os radicais livres tendem a ser altamente reativos. (O oxigênio também é um radical livre, mas é apenas lentamente reativo devido à restrição de movimento descrita há pouco.)
3. Radical hidroxila é a molécula mais reativa conhecida pela bioquímica e geralmente entra em uma reação dentro de três diâmetros moleculares de seu ponto de origem (23)! Ele é o metabólito de O_2 mais destrutivo, sendo uma fonte importante de lesão celular induzida pelo oxigênio.

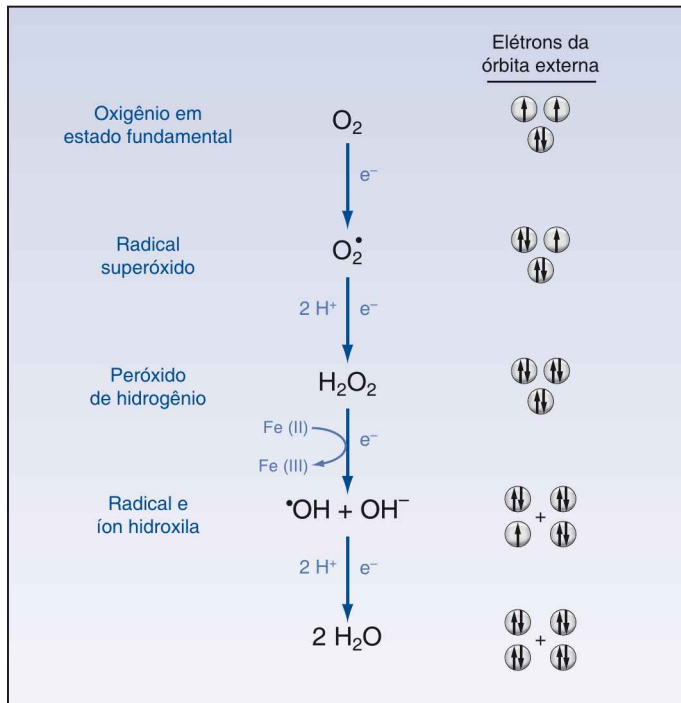


FIGURA 22.6 O metabolismo do oxigênio molecular em água envolve uma série de quatro reações de redução de um único elétron. Diagramas orbitais no lado direito da figura mostram o movimento direcional dos elétrons nas órbitas externas de cada reagente. Metabólitos radicais livres estão indicados por um ponto sobrescrito. Ver o texto para explicação.

4. Ferro livre na sua forma reduzida (Fe^{++}) catalisa a formação do radical hidroxila e, assim, o ferro livre pode agir como um pró-oxidante (ver adiante).
5. Peróxido de hidrogênio não é um radical livre e é o menos reativo dos metabólitos do O_2 . Essa baixa reatividade permite que o peróxido de hidrogênio se mova livremente pelo corpo, criando o potencial para uma lesão oxidativa disseminada.

Em geral, pelo menos 95% do oxigênio é reduzido completamente a água, e apenas 3 a 5% do metabolismo do O_2 gera os metabólitos lesivos do O_2 (27). A depleção de antioxidantes selecionados como a glutatona irá alterar essa proporção (ver adiante).

Ativação dos neutrófilos

Os metabólitos do oxigênio têm um papel importante na resposta inflamatória, como descrito no Capítulo 14. A ativação dos neutrófilos envolve um aumento acentuado (de até 50 vezes) no consumo celular de oxigênio (26). Isso é conhecido como *explosão respiratória*, e seu objetivo não é gerar ATP de alta energia, mas produzir metabólitos tóxicos do oxigênio, que são estocados nos grânulos citoplasmáticos. O metabolismo do oxigênio nos neutrófilos também gera *hipoclorito* (ver Figura 14.1, Capítulo 14), que é altamente microbicida (e é o ingrediente ativo da água sanitária doméstica).

Quando os neutrófilos chegam ao local da infecção, eles degranulam e liberam os metabólitos de oxigênio armazenados para danificar e destruir os micro-organismos invasores. Infelizmente, eles também podem danificar os tecidos do hospedeiro se não houver uma proteção *antioxidante* adequada (25, 26).

Reações em cadeia

O dano produzido pelos metabólitos do O_2 é ampliado devido à *tendência dos radicais livres de criar reações em cadeia* (28). Quando um radical livre reage com um não radical, o não radical perde um elétron e é transformado em um radical livre, que pode então remover um elétron de outro não radical para produzir outro radical livre, e assim por diante. Isso gera uma reação autossustentada que continua após o evento desencadeador ser eliminado. Um fogo é um exemplo familiar de uma reação em cadeia envolvendo radicais livres. As reações em cadeia também explicariam a progressão da falência múltipla de órgãos (FMO) inflamatória na sepse grave e no choque séptico após a infecção ter sido erradicada.

Proteção antioxidativa

A lesão oxidativa (relacionada ao oxigênio) é mantida em controle por uma vasta gama de *antioxidantes* endógenos (isto é, átomos e moléculas que previnem ou bloqueiam as ações dos agentes oxidantes). O seguinte é uma breve descrição dos mais importantes antioxidantes e seu possível papel nas doenças graves.

Superóxido dismutase

A superóxido dismutase (SOD na Figura 22.7) é uma enzima que facilita a conversão do radical superóxido em peróxido de hidrogênio. Embora seja considerada essencial para a vida aeróbia (27), o seu papel nas doenças graves não está claro, e ela pode agir tanto como um pró-oxidante bem como um antioxidante (27, 29). O efeito pró-oxidante pode ser o resultado da produção de peróxido de hidrogênio.

Glutathiona

A glutathiona é um tripeptídeo que contém enxofre que é considerado a principal antioxidante intracelular no corpo humano (29, 30). Na sua forma reduzida, a glutathiona (GSH na Figura 22.7) doa elétrons para reduzir o peróxido de hidrogênio em água, em uma reação que é catalisada por uma enzima dependente do selênio, a glutathiona peroxidase (Se-GPx na Figura 22.7):



A glutathiona está presente em altas concentrações na maioria das células dos mamíferos (0,5 a 10 mM/L) e é sintetizada de novo dentro das células. Ela pode ser exportada para fora das células, mas os níveis plasmáticos da glutathiona são três ordens de magnitude menores do que os níveis intracelulares (31). Contudo, os níveis de glutathiona no líquido de lavado pulmonar

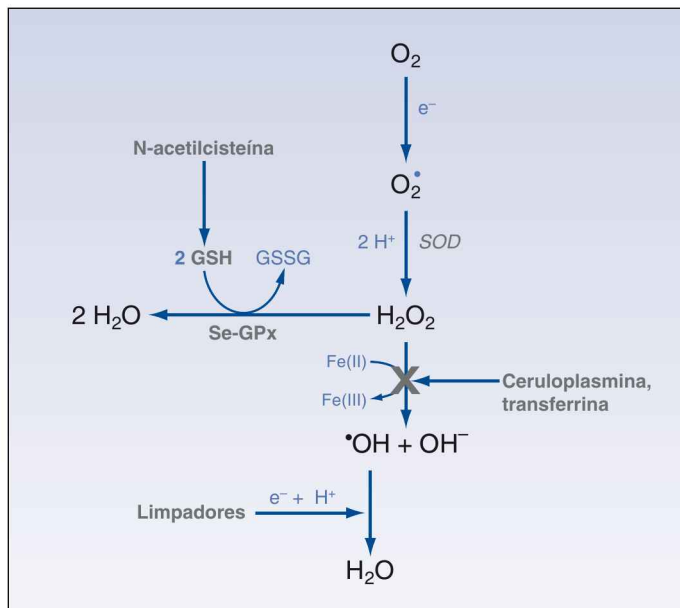


FIGURA 22.7 Ações dos antioxidantes endógenos e exógenos (destacados em **vermelho**). SOD, superóxido dismutase, Se-GPx, complexo selênio-glutathiona-peroxidase, GSH, glutathiona reduzida, GSSG, glutathiona oxidada, que é um dipeptídeo conectado por uma ponte dissulfídica. Ver texto para explicação.

são 140 vezes maiores do que no plasma (32), sugerindo que a glutathiona tem um importante papel na proteção pulmonar de lesão oxidativa. Há evidência de que a glutathiona intracelular está depletada em pacientes críticos (33).

N-ACETILCISTEÍNA: a glutathiona não se move prontamente para dentro das células e a administração de glutathiona exógena tem pouco efeito nos níveis intracelulares (34). Todavia, o popular agente mucolítico *N-acetilcisteína* é um análogo da glutathiona capaz de atravessar a membrana celular e agir como um substituto da glutathiona (que é o mecanismo para os efeitos benéficos da *N-acetilcisteína* na intoxicação por paracetamol, como descrito no Capítulo 54). A *N-acetilcisteína* tem sido usada esporadicamente como um antioxidante, mas tem havido alguns resultados favoráveis (35).

SELÊNIO: o selênio é um oligoelemento essencial que serve de cofator para a enzima glutathiona peroxidase em humanos. A quantidade diária recomendada (QDR) para o selênio é de 55 µg para homens e mulheres adultos (36). A ausência de selênio na dieta produz diferenças mensuráveis na atividade da glutathiona peroxidase após apenas uma semana (37). Os níveis de selênio no sangue são baixos em pacientes críticos (38). A reposição de selênio em altas doses (1.000 µg IV diariamente) tem sido associada com melhora na sobrevivência em pacientes com sepse grave e choque séptico (38).

O estado do selênio pode ser monitorado usando-se os níveis de selênio sanguíneo (faixa normal é de 0,96 a 1,78 µmol/L) ou selênio sérico (faixa normal de 0,72 a 1,33 µmol/L) (33). Se necessário, o selênio pode ser administrado IV como selenito sódico. A maior dose diária considerada segura é de 200 µg.

Vitamina E

A vitamina E (alfa-tocoferol) é uma vitamina lipossolúvel encontrada dentro da maioria das membranas celulares, onde ela atua como um antioxidante "quebra cadeias" para sustar a progressão da peroxidação lipídica, que ocorre como uma reação em cadeia. Para fazer isso, a vitamina E doa um elétron a um radical livre intermediário na peroxidação lipídica, e, ao fazê-lo, a vitamina E se torna um radical livre, porém inócuo. (*Nota:* a peroxidação lipídica é a oxidação dos ácidos graxos poli-insaturados e é conhecida como *apodrecimento* quando ocorre em produtos alimentares.)

A depleção de vitamina E tem sido relatada em pacientes com SARA (39) e há evidência de que a vitamina E em altas doses tem efeitos benéficos em vítimas de trauma (ver adiante). A concentração normal de vitamina E no plasma é de 1 mg/dL, e um nível abaixo de 0,5 mg/dL é evidência de deficiência (40).

Vitamina C

A vitamina C (ácido ascórbico) é um antioxidante hidrossolúvel que opera primariamente no espaço extracelular. A importância da vitamina C como antioxidante não está clara, mas ela é um poderoso agente redutor que pode servir como um agente de limpeza (ou seja, doador de elétrons) para o superóxido e os radicais hidroxila (30). A vitamina C em alta dose tem mostrado alguma promessa na redução de complicações pulmonares em vítimas de trauma (ver adiante).

Ceruloplasmina e transferrina

A ceruloplasmina e a transferrina são responsáveis pela maior atividade antioxidante no plasma (41). A atividade antioxidante de ambas as proteínas está relacionada com suas ações em limitar o ferro livre na forma reduzida, Fe (II), que irá limitar a produção do radical hidroxila. A ceruloplasmina oxida o ferro do estado Fe (II) para Fe (III), e a transferrina liga o ferro no estado oxidado ou Fe (III). O papel do ferro como pró-oxidante (42) pode explicar porque a maior parte do ferro no corpo está ligada a proteínas ou sequestrada (ou na medula óssea).

Estresse oxidativo

O risco de lesão oxidativa é determinado pelo equilíbrio entre as atividades oxidantes e antioxidantes. Quando a atividade oxidativa excede a capacidade neutralizante dos antioxidantes, a atividade oxidativa em excesso ou sem oposição pode promover lesão tecidual. Essa condição de *oxidação biológica sem oposição é conhecida como estresse oxidativo*. Infelizmente, não há medida clínica do estresse oxidativo, de modo que a presença dessa condição precisa ser inferida.

Toxicidade pulmonar do oxigênio

A toxicidade pulmonar do oxigênio é descrita como uma lesão pulmonar inflamatória (similar à SARA descrita no próximo capítulo) que ocorre em pacientes que inalaram gás com uma $FiO_2 > 60\%$ por mais de 48 horas. Essa descrição, contudo, não leva em consideração as informações a seguir.

Diferenças entre espécies

A tendência a desenvolver toxicidade pulmonar por oxigênio varia em diferentes espécies. Por exemplo, ratos de laboratório morrerão de insuficiência respiratória após cinco a sete dias respirando O_2 a 100%, e as tartarugas marinhas podem respirar O_2 puro indefinidamente sem dano (43). Esse efeito específico às espécies é importante porque estudos experimentais da toxicidade pulmonar do oxigênio têm sido conduzidos quase exclusivamente com ratos de laboratório. Há pouca informação sobre a tendência dos seres humanos de desenvolver toxicidade pulmonar por oxigênio.

ESTUDOS EM HUMANOS: em voluntários saudáveis, a inalação de oxigênio a 100% por 6 a 12 horas resulta em traqueobronquite e redução na capacidade vital que parece ser o resultado de atelectasia de absorção (4). A exposição prolongada ao oxigênio a 100% foi relatada em apenas seis humanos: cinco pacientes com coma irreversível que receberam O_2 a 100% por três a quatro dias (45) e um voluntário saudável que inalou O_2 puro por 4,5 dias (46). Em todos esses casos, os indivíduos desenvolveram uma condição pulmonar que foi consistente com lesão pulmonar inflamatória.

Qual fração inspirada de oxigênio é tóxica?

Com base na observação de uma capacidade vital reduzida quando a FiO_2 excede 60% (44), o limiar de FiO_2 para toxicidade pulmonar de O_2 foi ajusta-

da em 60%. Contudo, a adoção um único limiar de FiO_2 que se aplique a todos os pacientes negligencia a contribuição dos antioxidantes endógenos ao risco de toxicidade do oxigênio. Se os depósitos de antioxidantes nos pulmões estiverem depletados, a intoxicação por oxigênio irá ocorrer com uma FiO_2 muito menor do que 60%. Como a depleção de antioxidantes parece ser comum em pacientes na UTI (33, 38, 39), é razoável assumir que *qualquer FiO_2 acima de 21% (ar ambiente) pode representar uma exposição tóxica ao oxigênio em pacientes críticos*. Portanto, a melhor prática é reduzir a FiO_2 ao menor nível tolerável; por exemplo, a menor FiO_2 necessária para manter uma $SaO_2 \geq 90\%$.

Promoção de proteção antioxidante

Não há medida clínica da toxicidade pulmonar do O_2 . Todavia, considerando-se a evidência de depleção de antioxidante em pacientes críticos (33, 38, 39), a suplementação de antioxidantes é uma consideração razoável para a redução do risco de toxicidade pulmonar do oxigênio. Evidência do benefício de tal abordagem é fornecida por um estudo em pacientes vítimas de trauma (47), que mostrou que uma dose elevada de coquetel antioxidante de vitamina C (1.000 mg a cada oito horas), vitamina E (1.000 unidades a cada oito horas) e selênio (200 μ g diariamente) por sete dias foi associada com um declínio significativo nos casos de falência respiratória e dependência de ventilação mecânica (47).

A suplementação antioxidante pode ser orientada por medidas disponíveis de proteção antioxidante (p. ex., níveis séricos de selênio), ou poderia ser usada rotineiramente em pacientes considerados em risco de intoxicação pulmonar por O_2 .

PALAVRA FINAL

Por que o oxigênio é um vasoconstritor?

Para aqueles que gostam de explicações teológicas para o delineamento biológico, a observação de que o oxigênio é um vasoconstritor arteriolar merece alguma atenção. Como mostrado na primeira seção do capítulo, o metabolismo aeróbio é conduzido normalmente em um ambiente restrito em oxigênio; isto é, a maior parte do O_2 no corpo é ligada à Hb, ao passo que pouco está presente nos tecidos, porque o O_2 não se dissolve prontamente na água. Além disso, tentativas de melhorar a oxigenação tecidual com a oxigenoterapia são frustradas devido às ações do oxigênio como vasoconstritor arteriolar, que reduz o fluxo capilar funcional. Assim, o corpo resiste a tentativas de aumentar a oxigenação tecidual, e o provável objetivo desse formato é limitar o risco de lesão tecidual induzida pelo oxigênio. Em resumo, parece que *o corpo humano é projetado para manter um ambiente restrito em oxigênio nos tecidos para limitar o risco de lesão celular induzida pelo oxigênio*. Se esse for o caso, então o uso liberal da oxigenoterapia em pacientes críticos merece reavaliação.

REFERÊNCIAS

Livros

- Lane N. *Oxygen: The Molecule that Made the World*. New York: Oxford University Press, 2002.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed, New York: Oxford University Press, 2007.
- Banerjee R (ed). *Redox Biochemistry*. Hoboken, NJ: Wiley & Sons, 2008.

Percepções

1. Whalen WJ, Riley J. A microelectrode for measurement of intracellular PO₂. *J Appl Physiol* 1967; 23:798–801.
2. Sair M, Etherington PJ, Winlove CP, Evans TW. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:1343–1349.
3. American Association for Respiratory Care. Clinical practice guideline: oxygen therapy for adults in the acute care facility. *Respir Care* 2002; 47:717–720.
4. Eldridge FE. Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency. *N Engl J Med* 1966; 274:878–883.
5. Lundt T, Koller M, Kofstad J. Severe hypoxemia without evidence of tissue hypoxia in the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1984; 12:75–76.
6. Abdelsalam M. Permissive hypoxemia. Is it time to change our approach? *Chest* 2006; 129:210–211.
7. Lejeune P, Mols P, Naeije R, et al. Acute hemodynamic effects of controlled oxygen therapy in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1984; 12:1032–1035.
8. Corriveau ML, Rosen BJ, Dolan GF. Oxygen transport and oxygen consumption during supplemental oxygen administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1989; 87:633–636.
9. Esteban A, Cerde E, De La Cal MA, Lorente JA. Hemodynamic effects of oxygen therapy in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 104:471–475.
10. Reinhart K, Bloos F, Konig F, et al. Reversible decrease of oxygen consumption by hyperoxia. *Chest* 1991; 99:690–694.
11. Lauscher P, Lauscher S, Kertscho H, et al. Hyperoxia reversibly alters oxygen consumption and metabolism. *Scientific World Journal*, volume 2012, article ID 410321, 2012. (An open access article, accessed at www.PubMed.com on 12/24/2012.)
12. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M. Systemic vasoconstrictor effects of oxygen administration in obliterative pulmonary vascular disorders. *Am J Cardiol* 1986; 57:853–858.
13. Bongard O, Bounameaux H, Fagrell B. Effects of oxygen on skin microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1992; 86:878–886.
14. Duling BR. Microvascular responses to alterations in oxygen tension. *Circ Res* 1972; 31:481–489.
15. Tsai AG, Cabrales P, Winslow RM, Intaglietta M. Microvascular oxygen distribution in awake hamster window chamber model during hyperoxia. *Am J Physiol* 2003; 285:H1537–H1545.
16. Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA* 2010; 303:2165–2171.

Sistemas de oferta de oxigênio

17. Heuer AJ, Scanlan CL. Medical gas therapy. In Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM, eds. *Egan's Fundamentals of Respiratory Care*, 9th ed, St. Louis: Mosby Elsevier, 2009.
18. L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1112-1118.
19. Scacci R. Air entrainment masks: jet mixing is how they work. The Bernoulli and Venturi principles is how they don't. *Respir Care* 1979; 24:928-931.
20. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010; 55:408-413.
21. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1780-1786.
22. Parke R, MacGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers lowlevel positive airway pressure. *Br J Anesth* 2009; 103:886-890.

A natureza tóxica do oxigênio

23. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen is a toxic gas – an introduction to oxygen toxicity and reactive oxygen species. In *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2007:1-28.
24. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:1782-1788.
25. Fink M. Role of reactive oxygen and nitrogen species in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:6-11.
26. Anderson BO, Brown JM, Harken A. Mechanisms of neutrophil-mediated tissue injury. *J Surg Res* 1991; 51:170-179.
27. Michiels C, Raes M, Toussant O, Remacle J. Importance of Se-Glutathione, peroxidase, catalase, and CU/ZN-SOD for cell survival against oxidative stress *Free Rad Biol Med* 1994; 17:235-248.
28. Halliwell B, Gutteridge JMC. The chemistry of free radicals and related 'reactive species'. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2007:30-79.
29. Halliwell B, Gutteridge JMC. Antioxidant defenses: endogenous and diet derived. In: *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th ed. New York: Oxford University Press, 2007:79-185.
30. Suttorp N, Toepfer W, Roka L. Antioxidant defense mechanisms of endothelial cells: glutathione redox cycle versus catalase. *Am J Physiol* 1986; 251:C671-C680.
31. Cantin AM, Begin R. Glutathione and inflammatory disorders of the lung. *Lung* 1991; 169:123-138.
32. Cantin AM, North SI, Hubbard RC, Crystal RG. Normal alveolar epithelial lining fluid contains high levels of glutathione. *J Appl Physiol* 1987; 63:152-157.
33. Hammarqvist F, Luo JL, Cotgreave IA, et al. Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:78-84.
34. Robinson M, Ahn MS, Rounds JD, et al. Parenteral glutathione monoester enhances tissue antioxidant stores. *J Parent Ent Nutr* 1992; 16:413-418.
35. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105:190-194.
36. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
37. Sando K, Hoki M, Nezu R, et al. Platelet glutathione peroxidase activity in long-term total parenteral nutrition with and without selenium supplementation. *J Parent Ent Nutr* 1992; 16:54-58.
38. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmerman T, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study

- in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:118–126.
39. Pincemail J, Bertrand Y, Hanique G, et al. Evaluation of vitamin E deficiency in patients with adult respiratory distress syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570:498–500.
 40. Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995; 345:170–176.
 41. Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *Methods Enzymol* 1990; 186:1–85.
 42. Herbert V, Shaw S, Jayatilleke E, Stopler-Kasdan T. Most free-radical injury is iron-related: it is promoted by iron, hemin, haloferritin and vitamin C, and inhibited by desferrioxamine and apoferritin. *Stem Cells* 1994; 12:289–303.

Toxicidade pulmonar do oxigênio

43. Fanburg BL. Oxygen toxicity: why can't a human be more like a turtle? *Intensive Care Med* 1988; 3:134–136.
44. Lodato RF. Oxygen toxicity. *Crit Care Clin* 1990; 6:749–765.
45. Barber RE, Hamilton WK. Oxygen toxicity in man. *N Engl J Med* 1970; 283:1478–1483.
46. Winter PM, Smith G. The toxicity of oxygen. *Anesthesiology* 1972; 37:210–212.
47. Dossett GAM, Fleming SB, Abumrad NN, Cotton BA. High-dose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients. *Injury* 2011; 42:78–82.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA

Os médicos acham que fazem muito por um paciente quando dão um nome à doença que ele tem.

Immanuel Kant

A condição descrita neste capítulo teve vários nomes ao longo dos anos, incluindo pulmão de choque, pulmão de Da Nang (da guerra do Vietam), síndrome do pulmão rígido, edema pulmonar por extravazamento capilar, edema pulmonar não cardiogênico, síndrome de angústia respiratória do adulto, lesão pulmonar aguda e, mais recentemente, *síndrome da angústia respiratória aguda*, ou SARA. Nenhum desses nomes fornece qualquer informação útil sobre a condição, que é uma lesão pulmonar inflamatória difusa, e uma das principais causas de insuficiência respiratória aguda nos tempos modernos (1).

PATOGÊNESE

O primeiro relato clínico de SARA surgiu em 1967 (2) e incluiu 12 pacientes com infiltrados difusos no raio X de tórax e hipoxemia refratária. Sete pacientes morreram, e os achados de necropsia revelaram infiltração densa dos pulmões com um exsudato inflamatório. Não havia evidência de infecção, o que indicou que a SARA é uma lesão pulmonar inflamatória aguda.

Lesão inflamatória

A consolidação pulmonar na SARA parece ser originária de uma ativação de neutrófilos circulantes (3). Isso leva a uma sequestração dos neutrófilos na microcirculação pulmonar, em que os neutrófilos aderem ao endotélio vascular e se movem entre as células endoteliais (por diapedese) para dentro

do parênquima pulmonar. Os neutrófilos, então, liberam o conteúdo dos seus grânulos citoplasmáticos (isto é, as enzimas proteolíticas e metabólitos tóxicos do oxigênio). O dano subsequente às paredes capilares leva a uma exsudação de líquido rico em proteínas, eritrócitos e plaquetas para o parênquima pulmonar. O exsudato celular e proteináceo eventualmente enche e oblitera os espaços aéreos distais, como mostrado na Figura 23.1. O exsudato inflamatório contém fibrina, e a inflamação progressiva resulta em acúmulo de fibrina, que pode levar a remodelamento estrutural e à fibrose pulmonar (similar ao processo que ocorre na cicatrização de ferimentos). A fonte de fibrina é um estado pró-coagulante desencadeado pela liberação de fator tecidual dos pulmões (4).

Condições predisponentes

A SARA não é um distúrbio primário, mas sim uma consequência de uma variedade de condições infecciosas e não infecciosas. As condições comuns que predispoem à SARA estão listadas na Tabela 23.1. As mais comuns são a pneumonia e as "síndromes sépticas" (ou seja, bacteriemia, sepse grave e choque séptico) (1, 5). Uma característica compartilhada por muitas dessas condições é a capacidade de desencadear uma *resposta inflamatória sistêmica*, que envolve a ativação dos neutrófilos, o principal evento deflagrador na SARA.

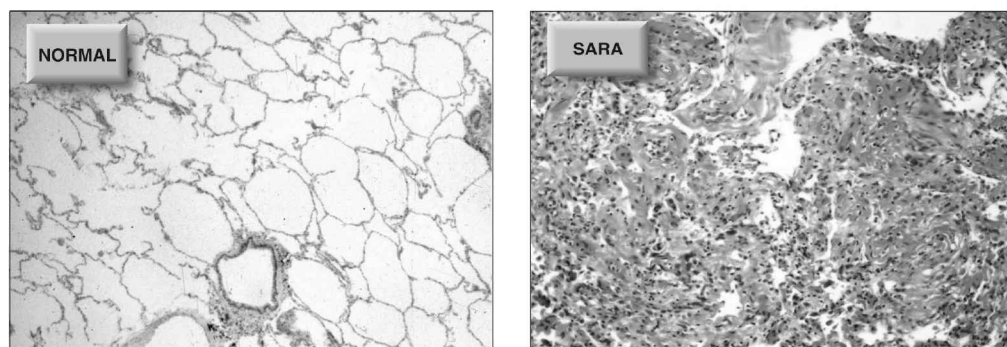


FIGURA 23.1 Imagem microscópica de um pulmão normal e de um pulmão em estágios avançados de SARA, que mostra uma densa infiltração de leucócitos e material proteináceo que preenche e oblitera a arquitetura normal dos pulmões. SARA, síndrome da angústia respiratória aguda. (Esta imagem pode ser vista em cores no Apêndice 4, página 979.)

Fontes comuns da síndrome da angústia respiratória aguda

Relacionada à infecção

Pneumonia
Bacteriemia
Sepse grave
Choque séptico

Não infecciosa

Aspiração gástrica
Transfusão sanguínea
Trauma multissistêmico
Pancreatite
Superdose de medicamentos

Outras fontes de SARA incluem queimaduras, derivação cardiopulmonar, contusão pulmonar, síndrome de embolia gordurosa, lesão inalatória e toxicidade pulmonar pelo oxigênio.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características clínicas de SARA estão listadas na Tabela 23.2. As características principais incluem a instalação aguda, a hipoxemia grave e os infiltrados pulmonares bilaterais sem evidência de insuficiência cardíaca esquerda ou sobrecarga de volume. Os sinais mais precoces de SARA são o aparecimento súbito de hipoxemia e sinais de sofrimento respiratório (p. ex., dispneia, taquipneia). O raio X de tórax pode não ser revelador nas primeiras horas da doença. Contudo, dentro de 24 horas, o raio X de tórax começa a revelar infiltrados pulmonares bilaterais. A hipoxemia progressiva requerendo ventilação mecânica (VM) frequentemente ocorre nas primeiras 48 horas da doença.

Problemas diagnósticos

Apesar de mais de 40 anos de experiência clínica com SARA, ainda há alguma incerteza sobre as características que definem essa condição. Em 1994, uma conferência de consenso com especialistas publicou um conjunto de critérios diagnósticos de SARA e uma entidade clínica conhecida como *lesão pulmonar aguda* (LPA) (6). Esses critérios incluíam: (a) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg para SARA. (b) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg para LPA e (c) uma pressão de cunha da artéria pulmonar (PAWP, do inglês *pulmonary artery wedge pressure*) ≤ 18 mmHg (para excluir insuficiência cardíaca esquerda). Em 2012, uma força tarefa da Europa publicou um conjunto de critérios revisados para o diagnóstico de SARA (7) que incluiu as seguintes alterações: (a) LPA foi eliminada como uma entidade clínica, e a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ para SARA foi determinada em ≤ 300 mmHg, (b) foi acrescentada uma exigência de que a determinação da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ deveria ser conduzida com uma pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de 5 cm de H_2O e (c) a medida da pressão capilar foi eliminada (devido ao menor uso de cateteres de artéria pulmonar [CAP]). Esses critérios revisados são conhecidos como *critérios de Berlim* e são combinados com os critérios diagnósticos originais para SARA na Tabela 23.2. Não está incluída a exigência de um nível-padrão de PEEP durante a determinação de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ porque a PEEP requer VM, e o diagnóstico de SARA pode ocorrer durante respiração espontânea.

Características clínicas da síndrome da angústia respiratória aguda

1. Instalação aguda
2. Infiltrados bilaterais no raio X de tórax frontal
3. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg[†]
4. Sem evidência de insuficiência cardíaca esquerda ou sobrecarga de líquidos
5. Presença de uma condição predisponente

[†] Isso difere das definições iniciais de SARA, que exigiam uma $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg para o diagnóstico de SARA (6). Ver texto para mais explicações. PaO_2 , pressão parcial arterial de oxigênio; FiO_2 , fração inspirada de oxigênio. Da Referência 7.

Falta de especificidade

Muitos dos critérios diagnósticos de SARA são inespecíficos e são compartilhados com outras causas de insuficiência respiratória aguda (IRpA). Isso gera uma tendência ao erro diagnóstico, que é demonstrado na Tabela 23.3 (8). As informações nesta tabela são de um estudo de necropsia de pacientes que morreram com diagnóstico pré-morte de SARA, e os diagnósticos *post-mortem* são listados na tabela junto com a prevalência de cada diagnóstico. Apenas metade dos pacientes com diagnóstico pré-morte de SARA tinha evidência de SARA no exame *post-mortem*, e as condições mais comumente confundidas com SARA são pneumonia e edema pulmonar hidrostático. A probabilidade de identificar SARA foi de 50% neste estudo, que não é melhor do que a probabilidade de “cara ou coroa” ao jogar uma moeda!

Aspecto radiográfico

Uma fonte de erro no diagnóstico da SARA é o aspecto do raio X. O aspecto radiográfico clássico da SARA é mostrado na Figura 23.2. O infiltrado tem um aspecto finamente granular ou em *vidro moído* e é distribuído homogeneamente nos campos pulmonares, sem evidência de derrame pleural. Infelizmente, esse aspecto característico nem sempre está presente. Isso é demonstrado pelo raio X na Figura 23.3. Neste caso, a infiltração mostra uma proeminência hilar e é confinada aos campos pulmonares inferiores, com obliteração do hemidiafragma esquerdo sugerindo um possível derrame pleural. Essas características podem ser confundidas com edema pulmonar cardiogênico. Devido a essa variabilidade do aspecto radiográfico da SARA, não é possível identificar SARA com segurança usando apenas o raio X de tórax (9).

Armadilhas da pressão capilar pulmonar

Quando o raio X de tórax mostra características sobrepostas de SARA e edema pulmonar cardiogênico, como as da Figura 23.3, a PAWP tem sido usada para diferenciar essas duas condições (isto é, uma PAWP ≤ 18 mmHg é considerada evidência de SARA) (6). O problema aqui é que a *pressão capilar não é uma medida da pressão capilar hidrostática*, como explicado no Capítulo 8. A PAWP é medida na ausência de fluxo sanguíneo, quando a coluna es-

Diagnóstico *post-mortem* em pacientes com diagnóstico pré-morte da síndrome da angústia respiratória aguda

Diagnóstico <i>post-mortem</i>	% das autópsias
Lesão inflamatória (SARA)	50%
Pneumonia aguda	25%
Congestão pulmonar	11%
Aspergilose invasiva	6%
Embolia pulmonar	3%
Outros diagnósticos	5%



FIGURA 23.2 Raio X de tórax portátil mostrando o aspecto radiográfico clássico da síndrome da angústia respiratória aguda. O infiltrado tem um *aspecto* finamente granular ou em *vidro levemente opaco* e é distribuído homogeneamente em ambos os pulmões, poupando as bases. Não há evidência de derrame pleural.

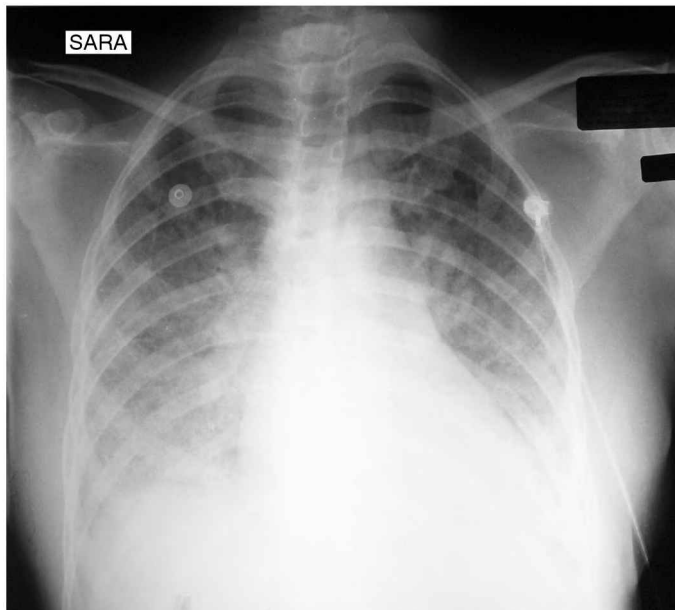


FIGURA 23.3 Raio X de tórax portátil de síndrome da angústia respiratória aguda em um paciente com sepse de foco urinário e bacteriemia por Gram-negativos. Os infiltrados parecem emanar de áreas hilares e são confinados aos campos pulmonares inferiores. Há também obliteração do hemidiafragma esquerdo sugerindo a presença de um derrame pleural. Essas características radiográficas podem ser confundidas com edema pulmonar hidrostático.

tática de sangue entre a ponta do cateter e o átrio esquerdo resulta em uma equalização das pressões entre a pressão capilar e a pressão atrial esquerda. Contudo, quando o fluxo retorna, a pressão nos capilares pulmonares deve ser maior do que a pressão atrial esquerda para fornecer um gradiente de pressão para o fluxo nas veias pulmonares. Portanto, *a pressão atrial esquerda (de cunha) é menor do que a pressão hidrostática capilar, e isso levará a um excesso de diagnóstico de SARA.*

Lavado broncoalveolar

Embora raramente seja usado, o lavado broncoalveolar é um método confiável para distinguir a SARA do edema pulmonar cardiogênico (10). Esse procedimento é realizado à beira do leito usando-se um fibroscópio flexível que é introduzido em um dos segmentos pulmonares envolvidos. Uma vez posicionado, o segmento pulmonar é lavado com solução salina, e o líquido da lavagem é analisado para a presença de neutrófilos e de proteínas.

1. Em indivíduos normais, os neutrófilos respondem por menos de 5% das células recuperadas do líquido de lavado pulmonar, ao passo que, em pacientes com SARA, até 80% das células recuperadas são neutrófilos (10). Uma baixa contagem de neutrófilos no líquido de lavagem pulmonar pode ser usada para excluir o diagnóstico de SARA, e uma alta contagem de neutrófilos é considerada evidência de SARA.
2. Como os exsudatos inflamatórios são ricos em material proteináceo, o líquido de lavado pulmonar que é rico em proteínas pode ser usado como evidência de SARA. Quando a concentração de proteína no líquido de lavado pulmonar é expressa como uma fração da concentração de proteína do plasma, o seguinte critério pode ser aplicado (11):

Edema hidrostático: $[\text{proteína}] \text{ líquido lavado} / [\text{proteína}] \text{ plasma} < 0,5$.

SARA = $[\text{proteína}] \text{ líquido lavado} / [\text{proteína}] \text{ plasma} > 0,7$.

MANEJO DO VENTILADOR NA SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA

Uma das descobertas mais importantes na medicina de cuidados críticos nos últimos 25 anos é o papel da VM como *fonte* de lesão pulmonar, particularmente em pacientes com SARA. Isso levou a uma estratégia de manejo conhecida como *ventilação protetora* (12), que é descrita aqui.

Ventilação mecânica convencional

Desde a introdução da VM com pressão positiva, o uso de grandes volumes de insuflação (volumes correntes) tem sido uma prática-padrão para reduzir a tendência à atelectasia durante a VM. Os volumes correntes convencionais são 12 e 15 mL/kg (13), que são duas vezes o tamanho dos volumes correntes atingidos durante a respiração normal (6 a 7 mL/kg). Em pacientes com SARA, esses grandes volumes de insuflação são fornecidos a pulmões que têm apenas uma fração do volume pulmonar funcional normal, como descrito a seguir.

Volume funcional na síndrome da angústia respiratória aguda

Embora o raio X portátil mostre um aparente padrão homogêneo de infiltração pulmonar na SARA, as imagens de TC revelam que a infiltração pulmonar na SARA é confinada às regiões pulmonares pendentes (13). Isso é mostrado nas imagens de TC na Figura 23.4. Observa-se a densa consolidação nas regiões pulmonares posteriores (que são as regiões pendentes em posição supina), enquanto o pulmão normal ou não envolvido está restrito à metade anterior do tórax. As áreas não envolvidas representam a porção funcional dos pulmões, e a porção que recebe os volumes de insuflação. Portanto, os elevados volumes de insuflação usados durante a VM convencional estão sendo fornecidos a um volume acentuadamente reduzido de pulmão disponível, resultando em hiperdistensão e ruptura dos espaços aéreos distais (15).

Lesão pulmonar induzida pelo ventilador

A insuflação excessiva dos espaços aéreos distais produz fraturas de estresse na interface alvéolo-capilar, e isso leva à infiltração do parênquima pulmonar e dos espaços aéreos distais com exsudato inflamatório. Essa condição é conhecida como *lesão pulmonar induzida pelo ventilador* (VILI, do inglês *ventilator-induced lung injury*), é extremamente similar à SARA (15). A lesão pulmonar é relacionada ao volume, e não à pressão (16), e é chamada *volutrauma*. (A lesão pulmonar relacionada à pressão é chamada *barotrauma* e está associada com o escape de ar dos pulmões.)

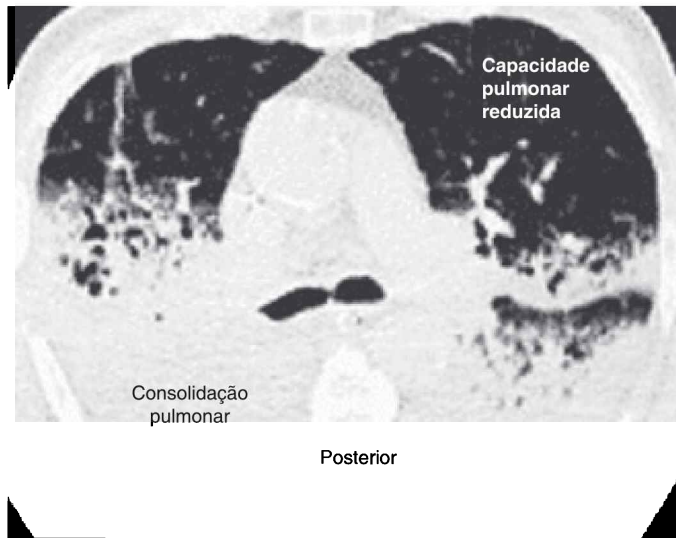


FIGURA 23.4 Imagens de tomografia computadorizada de cortes pulmonares na região do hilo em um paciente com SARA. A consolidação pulmonar é confinada às regiões pulmonares posteriores, que são pendentes em posição supina. O pulmão não envolvido no terço anterior do tórax representa a porção funcional do pulmão. A imagem de TC é da Referência 14 e foi digitalizada.

BIOTRAUMA: durante a VM convencional de volume elevado, citocinas pró-inflamatórias podem aparecer nos pulmões e na circulação sistêmica, embora não haja dano estrutural nos pulmões (17). Essa condição pró-inflamatória é conhecida como biotrauma e pode levar à ativação de neutrófilos e infiltração inflamatória nos pulmões (16). A resposta inflamatória sistêmica associada com o biotrauma pode promover lesão inflamatória em outros órgãos, indicando que a *ventilação mecânica pode ser uma fonte de falência multiorgânica mediada por inflamação* (18)!

ATELETRAUMA: a redução na complacência pulmonar na SARA pode resultar em colapso das pequenas vias aéreas ao final da expiração. Quando isso ocorre, a VM pode ser associada com abertura e fechamento cíclico das pequenas vias aéreas, e esse processo pode ser uma fonte de lesão pulmonar (19). Esse tipo de lesão pulmonar é chamado de *ateletrauma* (16), podendo ser resultado de forças de cisalhamento de alta velocidade criadas pela abertura de vias aéreas colapsadas, que podem danificar o epitélio das vias aéreas.

Ventilação protetora

A ventilação protetora utiliza baixos volumes correntes (6 mL/kg), para limitar o risco de volutrauma e biotrauma, e usa a PEEP para limitar o risco de ateletrauma. Um protocolo para ventilação protetora que tem um benefício comprovado na sobrevivência na SARA (20) é mostrado na Tabela 23.4. Esse protocolo foi desenvolvido pela ARDS Clinical Network (uma rede criada pelas agências de saúde governamentais norte-americanas para avaliar terapias potenciais para SARA), sendo disponível em www.ardsnet.org. O volume corrente nesse protocolo é de 6 mL/kg, com base no *peso corporal ideal*, que é o peso corporal associado com volumes pulmonares normais. Observa-se que um dos objetivos especificados é uma pressão inspiratória final de “platô” (Ppl) ≤ 30 cm H₂O. Essa pressão é descrita em detalhes no Capítulo 25.

Pressão expiratória final positiva

(Para uma descrição completa dessa pressão, ver Capítulo 26.) A ventilação protetora utiliza PEEP de pelo menos 5 cm de H₂O para prevenir o colapso das pequenas vias aéreas ao final da expiração. O objetivo é prevenir a abertura e o fechamento repetitivos das vias aéreas terminais e reduzir o risco de ateletrauma. Um nível de PEEP mais alto (p. ex., 15 cm de H₂O) tem sido associado com uma menor duração da VM e um aumento limítrofe na sobrevivência na SARA, mas apenas quando o coeficiente PaO₂/FiO₂ é ≤ 200 mmHg (21). Contudo, níveis de PEEP acima de 10 cm de H₂O geralmente não são usados, a não ser que haja um problema para manter a oxigenação arterial (ver adiante).

Em situações nas quais um nível tóxico de oxigênio inalado (FiO₂ > 50%) é necessário para manter a SpO₂ alvo de 88 a 95%, níveis de PEEP acima de 5 cm de H₂O podem ser usados para melhorar a oxigenação arterial e reduzir a FiO₂ para níveis seguros. Todavia, é importante enfatizar que aumentos na PEEP podem reduzir o débito cardíaco (DC), e se o objetivo do aumento da PEEP é manter a mesma SpO₂ com uma FiO₂ menor, o DC reduzido irá reduzir a oferta sistêmica de O₂.

Hipercapnia permissiva

Uma das consequências da ventilação com baixo volume corrente é uma redução na eliminação de CO₂ através dos pulmões, que pode resultar em hipercapnia e acidose respiratória. Devido aos benefícios da ventilação com baixo volume, é possível permitir que a hipercapnia persista desde que não haja evidência de dano. Essa prática é conhecida como *hipercapnia permissiva* (22). Os limites da tolerância à hipercapnia e à acidose respiratória não são claros, mas dados de estudos clínicos com hipercapnia permissiva mostram que níveis de PaCO₂ de 60 a 70 mmHg e de pH de 7,2 a 7,25 são seguros para a maioria dos pacientes (23). A meta de pH é de 7,3 a 7,45 no protocolo para ventilação com proteção pulmonar na Tabela 23.4.

Impacto na sobrevida

A ventilação protetora é uma das poucas medidas que tem mostrado melhorar a sobrevida na SARA. O maior e mais bem-sucedido estudo com ventilação protetora foi conduzido pelo ARDS Network (20) e envolveu mais de 800 pacientes dependentes de ventilador com SARA que foram designados aleatoriamente para receber volumes correntes de 6 mL/kg ou 12 mL/kg (usando o peso corporal ideal). A ventilação com o menor volume corrente (6 mL/kg), e pressão de platô inspiratória final (Ppl) ≤ 30 cm H₂O, foi associada com

Protocolo para ventilação protetora pulmonar na síndrome da angústia respiratória aguda	
I. 1° Estágio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Calcular o peso corporal ideal do paciente (PCI)* Homens: $PCI = 50 + [2,3 \times (\text{altura em polegadas} - 60)]$. Mulheres: $PCI = 45,5 + [2,3 \times (\text{altura em polegadas} - 60)]$. 2. Ajustar o volume corrente inicial (VC) para 8 mL/kg PCI. 3. Adicionar pressão positiva ao final da expiração (PEEP) em 5 cm H₂O. 4. Selecionar a menor FiO₂ que atinja uma saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio (SpO₂) de 88-95%. 5. Reduzir o VC em 1 mL/kg a cada duas horas até que VC = 6 mL/kg.
II. 2° Estágio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Quando o VC estiver em 6 mL/kg, medir a pressão do platô (Ppl). 2. Se a Ppl > 30 cm H₂O, diminuir o VC em 1 mL/kg até que a Ppl caia abaixo de 30 cm H₂O ou VC = 4 mL/kg.
III. 3° Estágio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monitorar os gases arteriais para acidose respiratória. 2. Se pH = 7,15-7,30, aumentar a frequência respiratória (FR) até que o pH > 7,30 ou FR = 35 rpm. 3. Se pH < 7,15, aumentar FR para 35 rpm. Se pH ainda < 7,15, aumentar o VC em 1 mL/kg até que pH > 7,15.
IV. Metas ideais	VC = 6 mL/kg; Ppl ≤ 30 cm H ₂ O, SpO ₂ = 88 a 95%, pH = 7,3-7,45.

Adaptada do protocolo desenvolvido pelo ARDS Clinical Network disponível em www.ardsnet.org. * O peso corporal ideal (PCI) é o peso associado com volume pulmonar normal.

* N. de R.T. Fórmula de Devine usando cm ao invés de polegadas:

Homens: $50 + [0,91 \times (\text{altura (cm)} - 152,4)]$.

Mulheres: $45,5 + [0,91 \times (\text{altura (cm)} - 152,4)]$.

menor duração da VM e uma redução absoluta de 9% na taxa de mortalidade (40 a 31%, $P = 0,007$).

Um total de cinco estudos clínicos compararam volumes corrente de 6 mL/kg e 12 mL/kg durante a VM em pacientes com SARA. Em dois dos estudos, menores volumes correntes foram associados com menos mortes, ao passo que, em três dos estudos, não houve benefício na sobrevida associado com baixo volume corrente (24). Independentemente da falta de benefício consistente na sobrevida, a ventilação protetora usando volumes correntes de 6 mL/kg se tornou a prática-padrão em pacientes com SARA. Uma pesquisa multicêntrica recente sobre volume de proteção pulmonar na SARA mostrou uma taxa de mortalidade hospitalar de 48% (5), que não foi melhor do que as taxas de mortalidade relatadas antes da introdução da ventilação protetora. Uma observação que é relevante nesse contexto é que as taxas de mortalidade para SARA tendem a ser menores em estudos clínicos controlados do que em pesquisas de prática clínica (25).

(Nota: uma possível explicação para a falta de benefício consistente na sobrevida com baixo volume corrente é apresentada no Capítulo 25.)

Resumo

Há evidência convincente de que a VM pode danificar os pulmões na SARA como resultado de hiperdistensão dos alvéolos funcionais (volutrauma) e colapso de pequenas vias aéreas (ateletrauma). A ventilação protetora é projetada para aliviar as forças mecânicas que criam lesão pulmonar induzida pelo ventilador e tem sido adotada como um método-padrão de VM na SARA.

MANEJO NÃO VENTILATÓRIO

O manejo da SARA começa pelo tratamento da condição desencadeante (p. ex., bacteriemia), se possível. As terapias dirigidas à SARA têm sido mais marcadas por insucesso do que por sucesso. As terapias falhas na SARA incluem surfactante (em adultos), óxido nítrico inalatório, pentoxifilina, ibuprofeno, prostaglandina E1 e agentes antifúngicos (para inibir o tromboxane) (26). Benefícios clínicos foram relatados com o manejo hídrico que evitam o acúmulo de líquidos nos pulmões, e com doses altas de corticosteroides na SARA grave ou que não cede. O manejo descrito nessa seção é limitado às medidas com benefícios documentadas.

Manejo dos líquidos

A consolidação pulmonar na SARA é um exsudato inflamatório e não deve ser influenciado pelo equilíbrio hídrico (pelo mesmo motivo que a diurese não irá eliminar um infiltrado causado por pneumonia). Contudo, evitar um balanço hídrico positivo irá prevenir o acúmulo indesejado de líquidos nos pulmões, que poderia agravar a insuficiência respiratória na SARA. Estudos clínicos têm mostrado que, evitando-se um balanço hídrico positivo em pacientes com SARA, é possível reduzir o tempo de VM (27) e até reduzir a mortalidade (28).

Contudo, também é importante evitar déficits de líquidos e manter o volume intravascular, porque pressões intratorácicas positivas durante VM irão aumentar a tendência de diminuição do DC em resposta aos déficits no volume intravascular.

Terapia com corticosteroides

Há uma longa história de estudos clínicos avaliando a terapia esteroide na SARA, e os resultados agregados desses estudos não mostram *benefícios consistentes na sobrevida associados com a terapia esteroide* (29). Contudo, há evidência de outros benefícios fornecidos pela terapia esteroide na SARA, e estes incluem a redução nos marcadores de inflamação (tanto pulmonar quanto sistêmica), melhora nas trocas gasosas, menor duração da VM e menor duração da permanência na UTI (29). *A terapia com esteroides é recomendada atualmente apenas em casos de SARA inicial grave e SARA que não se resolve* (28).

Síndrome da angústia respiratória aguda inicial grave

Na SARA inicial grave, definida como $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg com PEEP de 10 cm H₂O, o seguinte esquema terapêutico com esteroides é recomendado (29):

Metilprednisolona: iniciar com uma dose de ataque IV de 1 mg/kg (peso corporal ideal) durante 30 minutos, depois infundir a 1 mg/kg/dia por 14 dias, depois reduzir gradualmente a dose nos próximos 14 dias e descontinuar a terapia. Cinco dias após o paciente ser capaz de ingerir medicações orais, a dose pode ser administrada oralmente (como prednisona ou prednisolona) em dose única diária.

Síndrome da angústia respiratória aguda que não resolve

A SARA tem uma fase fibrinoproliferativa que começa 7 a 14 dias após a instalação da doença (30) e eventualmente resulta em fibrose pulmonar irreversível. A terapia esteroide em alta dose iniciada na fase de desenvolvimento de fibrinoproliferação pode ajudar a sustar a progressão para fibrose pulmonar. Nos casos em que a SARA não começa a se resolver após sete dias, a terapia esteroide em altas doses é recomendada, mas deve começar em não mais do que 14 dias após o início da doença. O seguinte esquema terapêutico é recomendado (29):

Metilprednisolona: iniciar com uma dose de ataque IV de 2 mg/kg (peso corporal ideal) durante 30 minutos, depois infundir a 2 mg/kg/dia por 14 dias e 1 mg/kg/dia por sete dias. Depois disso, reduzir gradualmente a dose e descontinuar a terapia duas semanas após a extubação. Cinco dias após o paciente ser capaz de ingerir medicações orais, a dose pode ser administrada oralmente (como prednisona ou prednisolona) em dose única diária.

Os riscos da terapia esteroide em altas doses incluem piora do controle glicêmico e fraqueza neuromuscular prolongada quando combinada com agentes bloqueadores neuromusculares. Não há evidência de aumento do risco de infecções nosocomiais com os esquemas terapêuticos descritos aqui (28).

Um caso de má orientação terapêutica?

Embora o foco terapêutico da SARA tenha sido os pulmões, *a principal causa de morte por SARA é a falência múltipla de órgãos (FMO), não a insuficiência respiratória* (5, 31). Até 70% das mortes na SARA são atribuídas à FMO (31), e a taxa de mortalidade é diretamente relacionada com o número de órgãos que falham. A relação entre a taxa de mortalidade e a falência de órgão extrapulmonar é mostrada na Figura 23.5. Essa relação indica que a mortalidade é uma função de uma condição sistêmica progressiva, que representa, mais provavelmente, inflamação sistêmica progressiva. As similaridades entre a Figura 23.5 e a Figura 14.2 (ver página 267) apoiam a noção de uma relação entre inflamação sistêmica progressiva e mortalidade na SARA. Se esse for o caso, então limitar o foco terapêutico para os pulmões na SARA é uma prescrição para falência.

HIPOXEMIA REFRATÁRIA

Uma minoria (10-15%) de pacientes com SARA desenvolve hipoxemia grave que é refratária à oxigenoterapia e VM (32). Essa condição é uma ameaça imediata à vida, e as "terapias de resgate" seguintes podem produzir melhora imediata na oxigenação arterial. Infelizmente, essas medidas de resgate frequentemente fornecem pouco ou nenhum benefício na sobrevida.

Ventilação oscilatória de alta frequência

A ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) fornece pequenos volumes correntes (1-2 mL/kg) usando oscilações rápidas de pressão (300 ciclos/min). Os pequenos volumes correntes limitam o risco de volutrauma, e as rápidas oscilações de pressão geram uma pressão média nas vias aéreas que impedem o colapso das pequenas vias aéreas e limitam o risco de ateletrauma. Quando usada em pacientes com SARA grave, a VOAF pode melhorar a oxigenação arterial, mas não há benefício documentado na sobrevida (33). A VOAF requer um ventilador especializado (Sensormedics 3100B, Viasys Healthcare, Yorba Linda, CA) e pode não estar disponível em todos os hospitais. Esse modo de ventilação é descrito em mais detalhes no Capítulo 27.

Óxido nítrico inalado

O óxido nítrico inalado (5-10 ppm) é um vasodilatador pulmonar seletivo que pode melhorar a oxigenação arterial na SARA, por aumentar o fluxo para áreas de alta ventilação do espaço morto (34). Contudo, o aumento na oxigenação arterial é temporário (um a quatro dias) e não há benefício associado na sobrevida (35). Efeitos adversos do óxido nítrico inalado incluem metemoglobinemia (geralmente leve) e disfunção renal (35). Um risco adicional é o potencial para o óxido nítrico formar peroxinitrito, uma potente toxina capaz de lesão celular oxidativa.

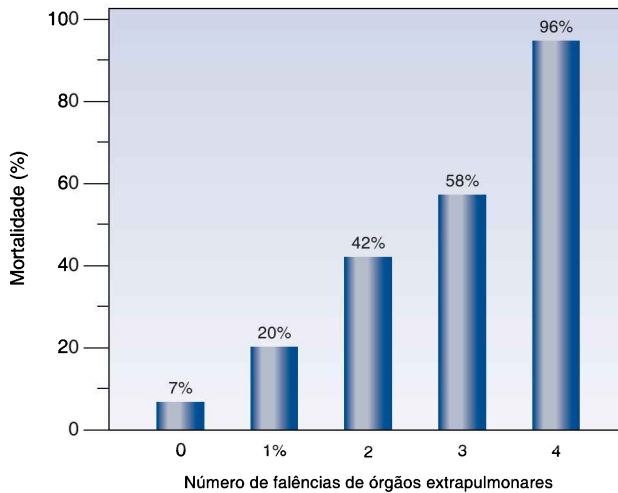


FIGURA 23.5 A relação entre falência de órgão extrapulmonar e mortalidade na síndrome da angústia respiratória aguda. Dados de material eletrônico suplementar para Referência 5.

Posição prona

A mudança de posição de supina para prona pode melhorar a troca gasosa pulmonar por desviar o sangue para longe de regiões pulmonares pouco aeradas no tórax posterior e aumentar o fluxo sanguíneo para regiões pulmonares aeradas no tórax anterior (ver Figura 23.4). A posição prona teve pouco impacto na mortalidade na SARA, mas um estudo recente combinando a ventilação protetora pulmonar com posição prona mostrou uma taxa de mortalidade menor do que o esperado em pacientes com SARA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$) (36). A posição prona necessita de muitos cuidados e gera problemas com os cuidados de enfermagem (p. ex., vias aéreas, pele), mas pode ser a única medida disponível para hipoxemia refratária em hospitais com recursos limitados.

Oxigenação por membrana extracorpórea

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO, do inglês *extracorporeal membrane oxygenation*) tem tido sucesso variável em pacientes com hipoxemia refratária, sendo considerada apenas em centros médicos com programas estabelecidos de ECMO e apenas quando outras terapias de resgate tenham falhado (37).

PALAVRA FINAL

Os males da inflamação

Uma das importantes mensagens deste livro é o proeminente papel da inflamação como fonte de dano aos órgãos e FMO em pacientes críticos, e a au-

sência de um tratamento efetivo para essa força destrutiva. Essa mensagem aparece no Capítulo 14, que descreve o choque inflamatório e a FMO e aparece novamente neste capítulo. Embora um benefício na sobrevivência tenha sido documentado com a ventilação protetora pulmonar na SARA, esse não é um tratamento para SARA, mas sim uma redução do dano produzido pela VM. Até que haja um remédio para os efeitos destrutivos da inflamação, a SARA continuará a ser uma fonte importante de morbidade e mortalidade na UTI.

REFERÊNCIAS

Revisões

1. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012; 122:2731–2740.

Patogênese

2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319–323.
3. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl): S195–S199.
4. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl):S213–S220.
5. Villar J, Blanco J, Anon JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1932–1941.

Características clínicas

6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American–European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–824.
7. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533.
8. de Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, et al. ARDS: A clinicopathological confrontation. *Chest* 2009; 135:944–949.
9. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999; 116:1347–1353.
10. Idell S, Cohen AB. Bronchoalveolar lavage in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1985; 6:459–471.
11. Sprung CL, Long WM, Marcial EH, et al. Distribution of proteins in pulmonary edema. The value of fractional concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:957–963.

Manejo do ventilador na síndrome da angústia respiratória aguda

12. Brower RG, Rubenfeld GD. Lung-protective ventilation strategies in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl):S312–S316.
13. Pontoppidan H, Geffen B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. *N Engl J Med* 1972; 287:799–806.
14. Rouby J-J, Puybasset L, Nieszkowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: Lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl):S285–S295.

15. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294–323.
16. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl):S539–S548.
17. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54–61.
18. Ranieri VM, Giunta F, Suter P, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284:43–44.
19. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1327–1334.
20. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 2000; 342:1301–1308.
21. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs. lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 303:865–873.
22. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ, Zwischenberger JB. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 1994; 272:957–962.
23. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, et al. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: A prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22:1568–1578.
24. Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilator management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005; 294:2889–2896.
25. Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:220–227.

Manejo não ventilatório

26. Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatment for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2007; 131:913–920.
27. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575.
28. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009; 136:102–109.
29. Marik PE, Meduri GU, Rocco PRM, Annane D. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 2011; 27:589–607.
30. Meduri GU, Chinn A. Fibrinoproliferation in late adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 105(Suppl):127S–129S.
31. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:2450–2456.

Hipoxemia refratária

32. Pieling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521–2527.
33. Stawicki SP, Goyal M, Sarani B. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): A practical guide. *J Intensive Care Med* 2009; 24:215–229.
34. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353:2683–2695.
35. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *British Med J* 2007; 334(7597):779–787.

36. Charron C, Bouferrache K, Caille V, et al. Routine prone positioning in patients with severe ARDS: feasibility and impact on prognosis. *Intensive Care Med* 2011; 37: 785–790.
37. Raouf S, Goulet K, Esan A, et al. Severe hypoxemic respiratory failure: Part 2 – Non-ventilatory strategies. *Chest* 2010; 137:1437–1448.

ASMA E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

O desconforto asmático exige procedimentos que estimulam o sistema simpático e dilatam os brônquios.

Lawrason Brown, MD
The Practical Medicine Series
1931

Este capítulo descreve o manejo das exacerbações graves da asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e inclui estratégias para assistência ventilatória nessas condições. O manejo não ventilatório dessas condições tem experimentado pouca alteração nos últimos anos. De fato, o comentário do Dr. Brown na citação introdutória, que apareceu há 80 anos, é notavelmente similar à ênfase atual nos broncodilatadores adrenérgicos no manejo do “sofrimento asmático”.

PRINCÍPIOS BÁSICOS

Medidas da obstrução das vias aéreas

O manejo da doença obstrutiva das vias aéreas é orientado pela gravidade da obstrução (1, 2). Durante exacerbações agudas, *o exame clínico frequentemente não é confiável para a determinação da gravidade da obstrução das vias aéreas* (3, 4). Como resultado, medidas mais objetivas da obstrução das vias aéreas como as descritas aqui têm sido recomendadas para orientar o manejo das doenças obstrutivas das vias aéreas como a asma e a DPOC (1, 2).

Medidas expiratórias forçadas

Em pacientes que estão respirando espontaneamente, as medidas recomendadas da obstrução das vias aéreas são o volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁) e a velocidade de fluxo expiratório máximo (VFEM) (1). Equipamentos portáteis de fácil operação estão disponíveis para ambas as medições. O VEF₁ e o VFEM variam com a idade, o gênero e a altura (5), e as medidas geralmente são expressas como “% do previsto” (resultado observado/resultado previsto x 100), com os valores previstos derivados das equações-padrão de referência. (O VFEM também é expresso em relação ao maior fluxo atingido por cada paciente; i.e., o “melhor” VFEM do paciente.) As correlações entre o percentual dos valores previstos de VEF₁ e VFEM e a gravidade da obstrução das vias aéreas são apresentadas a seguir (1).

VEF ₁ ou VFEM	Gravidade da obstrução
≥ 70%	Leve
40-69%	Moderada
< 40%	Grave

Ambas as medidas são dependentes do volume e do esforço, de modo que é necessário um esforço máximo do paciente para que haja registros confiáveis. O VEF₁ é a medida preferida, porque é menos variável e mais provável de detectar obstrução nas vias aéreas menores (1, 5). A comparação de ambas as medidas em ambientes de cuidados agudos têm mostrado que o VFEM subestima a gravidade da obstrução das vias aéreas (4).

EXACERBAÇÕES GRAVES: a medida de VEF₁ e VFEM requer um esforço inspiratório máximo (até a capacidade pulmonar total) seguido por um esforço expiratório máximo (até o volume pulmonar residual), e três medidas consecutivas são recomendadas para resultados ideais. Pacientes com exacerbações graves da asma e DPOC frequentemente são incapazes de realizar essas manobras devido ao sofrimento respiratório. Assim, o VEF₁ e o VFEM têm um papel limitado no manejo das exacerbações graves da asma e DPOC (que inclui a maioria dos casos admitidos na UTI).

Pressão positiva ao final da expiração intrínseca (auto-PEEP)

Para pacientes com asma e DPOC que necessitam de ventilação mecânica (VM), a gravidade da obstrução ao fluxo de ar pode ser avaliada pela monitoração da pressão conhecida como *PEEP intrínseca*. Essa pressão é descrita na seção final deste capítulo.

Terapia medicamentosa em aerossol

Os medicamentos aerossolizados têm um papel importante no manejo das doenças obstrutivas das vias aéreas. Há dois formatos básicos para os geradores de aerossóis em medicina clínica: o *nebulizador a jato* e o *inalador com dosímetro*. A operação desses equipamentos é ilustrada na Figura 24.1.

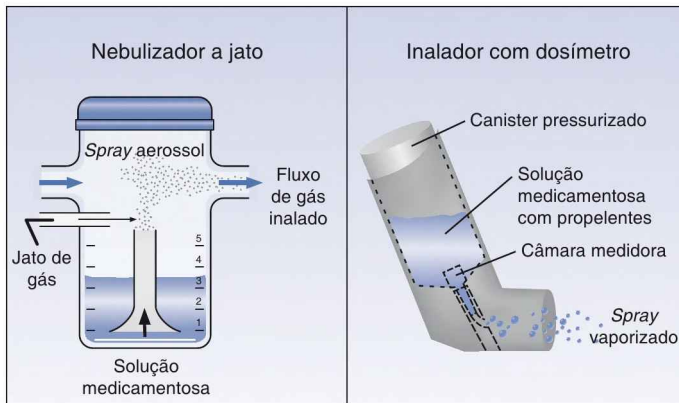


FIGURA 24.1 Equipamentos usados para a terapia medicamentosa em aerossol. Ver texto para explicação.

Nebulizador a jato

O nebulizador a jato ou pneumático opera com o mesmo princípio da máscara de oxigênio de alto fluxo mostrada na Figura 22.5 (ver Capítulo 22). Uma fonte de gás de alta pressão (p. ex., 50 psi de uma saída na parede) é passada através de uma abertura estreita no nebulizador criando um jato de gás de alta velocidade, que passa sobre a abertura de um tubo estreito submerso em uma solução de medicamento. Esse jato de gás cria uma draga viscosa que aspira a solução medicamentosa para o tubo capilar, pulverizando a solução formando um *spray* de aerossol, que é inalado pelo paciente. Os nebulizadores a jato padrão têm volume reservatório de 3 a 6 mL e podem aerossolizar completamente o volume do reservatório em menos de 10 minutos (6). Uma versão maior (com um reservatório de > 200 mL) está disponível para aerossolterapia continuada (ver adiante).

DEPOSIÇÃO PULMONAR: embora os nebulizadores de pequeno volume possam aerossolizar completamente uma solução medicamentosa, apenas uma fração do medicamento em aerossol atinge os pulmões. Isso é demonstrado na Tabela 24.1, que mostra a distribuição do salbutamol aerossolizado com diferentes sistemas geradores de aerossol (7). Quando o nebulizador é usado, a maior parte do aerossol vai de encontro ao equipamento de fornecimento ou é expirado, e apenas 12% da dose pretendida atingem os pulmões. O fornecimento ineficaz do medicamento é uma característica da aerossolterapia, e não é específico do nebulizador a jato.

Inalador com dosímetro

O inalador com dosímetro (MDI) opera quase do mesmo modo que um frasco de *spray* para cabelos. O equipamento tem um frasco pressurizado que contém uma solução da medicação com um ponto de ebulição abaixo da tempe-

ratura ambiente. Quando o frasco é comprimido entre os dedos e o polegar, abre-se uma válvula que libera um volume fixo da solução. O líquido imediatamente se vaporiza quando emerge do frasco, e um fluido propelente na solução cria um *spray* de alta velocidade.

DEPOSIÇÃO PULMONAR: o *spray* que emerge de um MDI pode ter uma velocidade em excesso de 30 metros por segundo (mais de 60 milhas por hora) (8) e, quando esse *spray* de alta velocidade é colocado diretamente na boca, a maior parte do jato de aerossol impacta na parede posterior da orofaringe e não é inalada. Esse *impacto inercial* é reduzido pelo uso de um equipamento espaçador para reduzir velocidade do fornecimento do aerossol. A influência de espaçador sobre o fornecimento do medicamento é mostrada na Tabela 24.1. Quando o MDI é usado isoladamente, 80% do medicamento em aerossol são depositados na orofaringe, mas, quando o espaçador é usado com o MDI, a deposição do medicamento na boca é eliminada quase completamente, e a dose que atinge os pulmões é duplicada. Devido a esses resultados, as *câmaras de contenção* são recomendadas para todos os tratamentos broncodilatadores com MDIs (6).

Nebulizador versus inalador com dosímetro

Uma das características notáveis da terapia medicamentosa em aerossol é a *resposta broncodilatadora equivalente produzida pelos nebulizadores e MDIs*, independente da grande diferença na dosagem do medicamento. Isso é demonstrado na Figura 24.2, que compara a resposta broncodilatadora ao salbutamol administrado com um nebulizador ou equipamento de MDI com espaçador em pacientes com exacerbação aguda de asma (9). Não há diferença na resposta em cada um dos três tratamentos. Usando os padrões de distribuição na Tabela 24.1, a dose de salbutamol depositada nos pulmões na Figura 24.1 seria de 12% de 2,5 mg ou 250 µg para o nebulizador e 20% de 360 µg ou 72 µg para o MDI com espaçador. Assim, há uma diferença de 3,5 vezes na dose do medicamento nas vias aéreas, embora as respostas broncodilatadoras sejam equivalentes.

Ventilação mecânica

Respostas equivalentes às da Figura 24.2 também foram observadas em pacientes dependentes de ventiladores (10, 11). A deposição de medicamento nos pulmões é reduzida ainda mais durante a VM (11) devido à condensação

Distribuição do salbutamol inalado por sistema de fornecimento

Local de deposição	Nebulizador (2,5 mg)	MDI (180 µg)	MDI + espaçador (180 µg)
Expirado	20%	1%	1%
Aparelho	66%	10%	78%
Orofaringe	2%	80%	1%
Pulmões	12%	9%	20%

A dose MDI de 180 µg representa duas aspiradas. MDI, inalador com dosímetro. Da Referência 7.

no tubo endotraqueal e tubos do ventilador. Todavia, o impacto dessa perda sobre a resposta broncodilatadora não está claro (12). A resposta ao MDI é melhor quando é usado um espaçador (11): o espaçador é conectado à porção inspiratória do tubo ventilador, e cinco a oito aspiradas com o MDI são ativadas no espaçador e inaladas durante a insuflação pulmonar subsequente. Independentemente do equipamento de aerossol usado, o fornecimento da medicação às vias aéreas pode ser melhorado diminuindo-se o fluxo inspiratório e se aumentando o tempo inspiratório (13).

Resumo

Uma constatação é clara a respeito da aerossolterapia, é um método ineficaz de administração de medicamentos, independentemente do tipo de gerador de aerossol que é usado. Ainda assim, apesar dessa ineficácia, os aerossóis são preferidos para a administração de broncodilatadores nas exacerbações agudas da asma e DOPC, como descrito a seguir.

EXACERBAÇÃO AGUDA DA ASMA

O fluxograma na Figura 24.3 resume o manejo inicial de adultos com exacerbação aguda de asma (1). Esse protocolo se baseia em medidas objetivas da obstrução das vias aéreas (isto é, VEF₁ e velocidade de fluxo inspiratório máxima), porém medidas clínicas da gravidade da doença (p. ex., frequência respiratória [FR], uso de músculos acessórios) também são adequadas

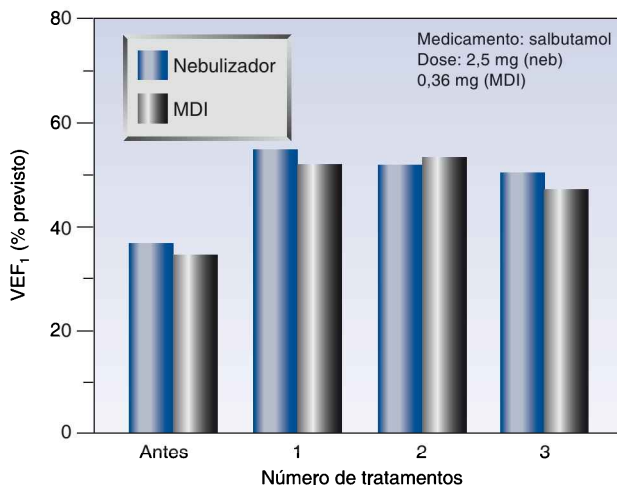


FIGURA 24.2 Respostas equivalentes a um broncodilatador (salbutamol) administrado por nebulizador ou inalador com dosímetro (MDI) com um espaçador em pacientes com exacerbação aguda de asma. Os tratamentos eram dados a cada 30 minutos usando as doses indicadas na porção superior direita do gráfico (a dose do MDI de 0,36 mg representa quatro aspirações). VEF₁, volume expiratório forçado em um segundo. Dados da Referência 9.

(14, 15). Os medicamentos recomendados e os esquemas terapêuticos para asma aguda são resumidos na Tabela 24.2.

Agonistas dos receptores β_2

Os broncodilatadores preferidos na asma são medicações que estimulam os receptores β -adrenérgicos no músculo liso dos brônquios (subtipo β_2). O fornecimento desses *agonistas* β_2 em aerossol é o modo preferível de tratamento,

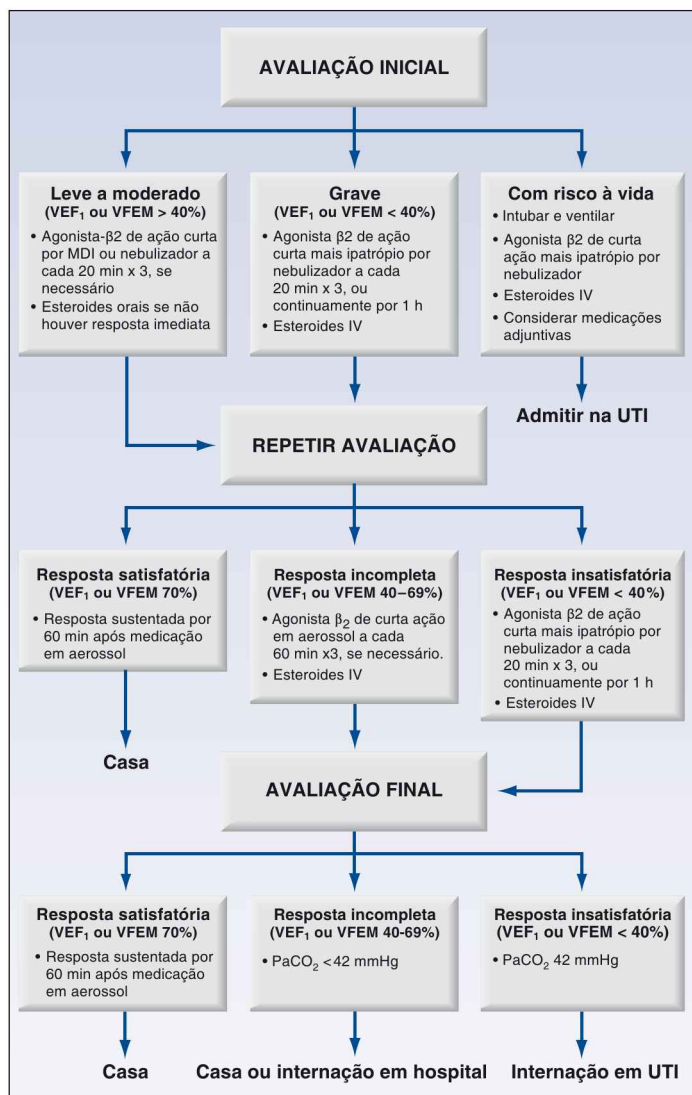


FIGURA 24.3 Fluxograma mostrando o manejo inicial das exacerbações agudas da asma, como recomendado pelo National Asthma Education Program (1). VEF₁, volume expiratório forçado em um segundo; VFEM, velocidade de fluxo expiratório máximo; PaCO₂, pressão parcial arterial de gás carbônico.

porque é mais eficaz do que o tratamento por via oral (16) ou por via intravenosa (17) e tem menos efeitos colaterais. Os agonistas β_2 de ação curta são os preferíveis para o manejo agudo da asma, porque podem ser administrados em sucessão rápida com menor risco de acúmulo de medicação no corpo (1). O *salbutamol* é o agonista β_2 de curta ação mais usado para o manejo agudo da asma (1, 14, 15). O salbutamol aerossolizado tem um rápido início de ação (menos de cinco minutos), e um efeito broncodilatador que dura de duas a cinco horas (18). O *levalbuterol* é o R-enantiômero do salbutamol (uma forma mais ativa do medicamento) que é igualmente eficaz com metade da dose. Todavia, estudos clínicos não mostraram uma vantagem do levalbuterol sobre o salbutamol (1, 14).

Tabela 24.2		Esquemas terapêuticos para exacerbações agudas para asma
Preparações medicamentosas	Esquemas terapêuticos e comentários	
Salbutamol* Solução nebulizada	Dose:	2,5-5 mg a cada 20 min, por 3 doses, depois 2,5-10 mg a cada 1-4 h, como necessário, ou 10-15 mg/h em infusão contínua.
	Comentário:	o medicamento nebulizador preferível para exacerbações agudas. A medicação contínua pode ser mais eficaz do que a intermitente.
MDI (90 µg/aspiração)	Dose:	4-8 aspirações a cada 20 min até 4 h, depois a cada 1-4 h, se necessário.
	Comentário:	MDI com câmara de retenção é tão eficaz quanto o medicamento nebulizador.
Levalbuterol Solução nebulizada	Dose:	1,25-2,5 mg a cada 20 min por 3 doses, depois 1,25-5 mg a cada 1-4 h, se necessário.
	Comentário:	tão eficaz quanto o salbutamol com metade da dose, mas sem superioridade clínica comprovada sobre o salbutamol.
MDI (45 µg/aspiração)	Dose:	4-8 aspirações a cada 20 min até 4 h, depois a cada 1-4 h, se necessário.
	Comentário:	MDI com câmara de retenção é tão eficaz quanto o medicamento nebulizador.
Ipratrópio Solução nebulizada	Dose:	0,5 mg a cada 20 min por três doses, depois usar como necessário.
	Comentário:	usado apenas em combinação com os agonistas β_2 de ação curta para exacerbações graves de asma. NÃO é recomendado após as primeiras poucas horas de terapia.
MDI (18 µg/aspiração)	Dose:	oito aspirações a cada 20 min, se necessário por até 3 h.
	Comentário:	medicamento nebulizador preferível para exacerbações graves.
Corticosteroides	Dose:	40-80 mg de prednisona (VO) ou metilprednisolona (IV) diariamente em 1 ou 2 doses divididas por 7-10 dias.
	Comentário:	terapia oral tão eficaz quanto a terapia intravenosa.

Da Referência 1.

* N. de R.T. O salbutamol é o β_2 -agonista de curta ação mais usado mundialmente. No Brasil, diferentemente dos Estados Unidos (fenoterol não é comercializado nos EUA), também se utiliza com bastante frequência o fenoterol. Algumas informações sobre este medicamento: **AEROSOL PARA INALAÇÃO** (jato com dosímetro): 100 mcg/ inalação. **Dose usual:** 1-2 jatos, 3-4 vezes ao dia. **Dose máxima:** 8 jatos/dia. **SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO (nebulização):** 0,1% (20mL, 50 mL). **Dose:** 0,5-1 mg cada 6/6 horas. **Dose máxima:** 2,5 mg cada 6/6horas. **COMPRIMIDOS:** 2,5 mg (uso oral). **Dose usual:** 2,5-5 mg a cada 8 horas. **Dose máxima:** 15 mg/dia.

Esquemas de aerossolterapia

Na exacerbação aguda da asma, são recomendados os seguintes esquemas de aerossolterapia com salbutamol (1, 14, 15):

1. O esquema inicial envolve até três tratamentos de 20 minutos usando uma dose de salbutamol de 2,5 a 5 mg por nebulizador ou quatro a oito aspiradas (90 µg de salbutamol por aspiração) por MDI com câmara de retenção. O uso do nebulizador é preferível para pacientes com obstrução grave ao fluxo de ar (1), embora não haja evidência de que os nebulizadores produzam melhores respostas broncodilatadoras do que o MDI na asma aguda (19).
2. Se for necessária terapia adicional, o salbutamol pode ser administrado de 1/1 h por até três horas, ou pode ser administrado por nebulização contínua usando doses de 5 a 15 mg/h. A terapia aerossol contínua é popular e pode ser mais eficaz do que a terapia intermitente em pacientes com obstrução grave do fluxo de ar (20).
3. Em pacientes admitidos ao hospital, salbutamol (2,5-5 mg por nebulizador ou quatro a oito aspirações por MDI) é administrado a cada quatro a seis horas pela duração da permanência hospitalar.

Terapia parenteral

Para o raro paciente asmático que não tolera os aerossóis broncodilatadores (geralmente devido à tosse excessiva), a terapia parenteral pode ser dada usando a *adrenalina* subcutânea (0,3 a 0,5 mg a cada 20 minutos por três doses) ou *terbutalina* subcutânea (0,25 mg a cada 20 minutos por três doses) (1). Contudo, é importante enfatizar que a terapia parenteral com β -agonistas não é mais eficaz do que a terapia aerossol e é mais provável de produzir efeitos colaterais indesejados (21).

Efeitos colaterais

A aerossolterapia com altas doses de agonistas β_2 pode produzir inúmeros efeitos colaterais, inclusive taquicardia, tremores, hiperglicemia e diminuição nos níveis de potássio, magnésio e fosfato séricos (22, 23). A isquemia cardíaca foi relatada, mas é rara (22). A diminuição no potássio sérico é o resultado de um desvio do potássio para as células mediado pelo receptor β . Esse efeito é particularmente notável porque grandes doses de agonistas β_2 inalados (p. ex., 20 mg de salbutamol) têm sido usadas para manejo agudo da hipercalemia (24). (*Nota:* este não é o tratamento preferido para hipercalemia devido aos efeitos colaterais de altas doses de agonistas β_2 .)

Agentes anticolinérgicos

Os agentes anticolinérgicos oferecem apenas poucos benefícios na asma aguda e seu uso é restrito à terapia combinada com agonistas β_2 de ação curta para exacerbações graves, e apenas para as primeiras três a quatro horas de manejo (1, 25). O único agente anticolinérgico aprovado para uso clínico nos Estados Unidos é o *brometo de ipatrópio*, um derivado da atropina que blo-

queia os receptores muscarínicos nas vias aéreas. A dose recomendada do aerossol na asma aguda é de 0,5 mg (que pode ser misturada com o salbutamol no nebulizador*) a cada 20 minutos por três doses, depois quando necessário, ou oito aspiradas (18 µg por aspirada) por MDI a cada 20 minutos se necessário por até três horas (1). A absorção sistêmica é mínima, há poucos riscos de efeitos colaterais anticolinérgicos (taquicardia, boca seca, visão borrada, retenção urinária). O ipatrópio não tem benefício comprovado além da primeira hora de manejo, devendo *ser descontinuado em pacientes que são admitidos para manejo continuado da asma* (1).

Corticosteroides

Os corticosteroides são considerados fundamentais no manejo da asma aguda e crônica. Na asma aguda, as evidências mostram que os corticosteroides aceleram a resolução e reduzem o risco de recaída (26), embora nem todos os estudos mostrem um benefício dos corticosteroides (27, 28). As seguintes características da terapia com esteroides merecem ser mencionadas:

1. Não há diferença na eficácia entre esteroides orais e intravenosos (26, 29).
2. Os efeitos benéficos dos esteroides frequentemente não são aparentes até 12 horas após o início da terapia (29), de modo que a terapia com esteroides não irão influenciar o curso clínico da asma no departamento de emergência.
3. Não há uma curva de dose-resposta aparente para esteroides (29) e nenhuma evidência de que doses acima de 100 mg de prednisona diariamente (ou doses equivalentes de outro esteroide) forneçam benefício adicional na asma aguda (26).
4. Um curso de 10 dias de esteroide pode ser suspenso abruptamente sem redução gradual da dose (26, 30).

Esquema terapêutico na asma aguda

O *National Asthma Education Program* inclui as seguintes recomendações para a terapia com corticosteroides nas exacerbações da asma aguda (1).

1. Os esteroides são recomendados para todos os pacientes que não respondem satisfatoriamente a um ou dois tratamentos com broncodilatores.
2. Os esteroides orais são recomendados para aqueles que toleram medicações orais.
3. A dose recomendada é de 40 a 80 mg diariamente de *prednisona* (para terapia oral) ou *metilprednisolona* (para terapia intravenosa) em uma ou duas doses divididas, que é continuada até que haja evidência de resolução satisfatória.

*Nota de R.T. O ipatrópio também pode ser usado junto com o fenoterol, sendo que no mercado está disponível uma formulação conjunta (fenoterol + brometo de ipatrópio) muito prescrita.

4. Se a duração da terapia for menor do que 10 dias, não há necessidade de redução gradual do esteroide.
5. Os corticosteroides inalados podem ser iniciados a qualquer momento durante o tratamento de uma exacerbação aguda da asma e são continuados após os esteroides sistêmicos serem descontinuados para se reduzir o risco de recaídas.

Mecanismo de ação?

A asma aguda é considerada mais uma condição inflamatória do que uma condição broncoespástica, e os efeitos benéficos dos esteroides são atribuídos às suas ações anti-inflamatórias. Contudo, como mostrado na Tabela 24.3, a dexametasona é o corticosteroide anti-inflamatório mais potente, embora não seja recomendada para o tratamento da asma. Isso ou é um equívoco, ou levanta questionamentos sobre o mecanismo de ação dos esteroides na asma.

Miopatia por esteroides

Uma miopatia aguda tem sido relatada em pacientes asmáticos dependentes do ventilador tratados com altas doses de esteroides e agentes bloqueadores neuromusculares (31). Ao contrário da miopatia tradicional por esteroides, que é caracterizada por paresia dos músculos proximais, essa condição envolve os músculos proximais e distais e, frequentemente, está associada à rabdomiólise. A paresia muscular pode ser prolongada (embora geralmente ela se resolva) e pode retardar o desmame da VM. Devido a esse risco, é prudente evitar paralisia neuromuscular sempre que possível em pacientes asmáticos dependentes do ventilador tratados com esteroides.

Considerações adicionais

A seguir, algumas recomendações adicionais para o manejo da asma aguda:

1. As exacerbações da asma frequentemente são desencadeadas por infecções virais, e a antibioticoterapia empírica não é aconselhável na ausência de uma infecção tratável (1).
2. O *magnésio* intravenoso (2 gramas em dois minutos) tem efeitos broncodilatadores leves (possivelmente como resultado do bloqueio dos ca-

Comparação entre os corticosteroides terapêuticos

Corticosteroide	Dose equivalente (mg)	Atividade anti-inflamatória relativa	Retenção relativa de sódio
Hidrocortisona	20	1	20
Prednisona	5	3,5	1
Metilprednisolona	4	6	0,5
Dexametasona	0,75	30-40	0

Adaptada de Zeiss CR. Intense pharmacotherapy. Chest 1992; 101(Suppl):407S.

nais de cálcio), podendo ser usado como medida adjuntiva para exacerbações graves da asma (1). Contudo, a administração de magnésio não tem impacto no curso clínico da asma aguda (32).

3. Uma gasometria arterial é aconselhada em pacientes que não mostram resposta satisfatória aos broncodilatadores na emergência. Uma PCO₂ normal na asma aguda indica obstrução grave ao fluxo de ar e indica admissão em UTI.
4. A intubação e a VM podem ser problemáticas nas exacerbações agudas da asma; este aspecto do manejo é descrito na seção final deste capítulo.

EXACERBAÇÃO AGUDA DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A DPOC é a quarta causa de morte nos Estados Unidos (33) e, independentemente de acentuada redução na prevalência de tabagismo em adultos, as admissões hospitalares para exacerbações agudas de DPOC aumentaram em 60% em um período recente de 10 anos (34). Cerca de metade dessas admissões requer cuidados em uma UTI (35).

Uma exacerbação aguda de DPOC é definida como uma “alteração na dispneia, tosse ou produção de secreção além da variação normal de um paciente” (2). A maioria dessas exacerbações é o resultado de infecção (geralmente confinadas às vias aéreas), mas até *cerca de um em cada quatro ou cinco casos pode ser o resultado de uma embolia pulmonar (EP) aguda* (36). Em cerca de um terço dos pacientes, um evento desencadeador nunca é identificado (2).

Terapia broncodilatadora

Embora uma característica da DPOC seja a limitada responsividade aos broncodilatadores (em contraste com a asma), a terapia broncodilatadora é usada rotineiramente em pacientes com DPOC (2). Os mesmos broncodilatadores usados na exacerbação aguda da asma também são recomendados para as exacerbações agudas da DPOC, mas os esquemas terapêuticos diferem, como mostrado na Tabela 24.4. O ipatrópio é usado em terapia combinada quando a resposta aos agonistas β_2 de ação curta é pouco satisfatória, embora pelo menos três estudos clínicos não apoiem essa prática (37).

Corticosteroides

Um curso curto (7-10 dias) de terapia com corticosteroides está associado com menos falhas de tratamento e menor duração da VM nas exacerbações agudas da DPOC (38, 39). Contudo, *pelo menos 10 pacientes precisam ser tratados com corticosteroides para produzir uma resposta favorável* (38), logo, o impacto da terapia com esteroides é limitado. O esquema terapêutico recomendado para as exacerbações agudas de DPOC é apresentado na Tabela 24.4 (2). Observa-se que a faixa de dose é discretamente mais baixa do que a dose para o tratamento da asma aguda. *Os esteroides intravenosos não oferecem vantagem em relação aos esteroides orais nas exacerbações agudas da DPOC* (40), similar ao que é observado na asma aguda (26, 29).

Antibióticos

As infecções das vias aéreas superiores (viral e bacteriana) são responsáveis por pelo menos 50% dos casos de exacerbação aguda de DPOC (2), mas muitas são infecções virais não tratáveis, e isso limita o benefício da terapia antimicrobiana.

Indicações

A antibioticoterapia não é determinada pelas culturas de escarro nas exacerbações agudas da DPOC, porque os mesmos organismos, com frequência, são isolados durante períodos clinicamente estáveis e durante exacerbações agudas (41). Em vez disso, a gravidade clínica da doença é usada para determinar a necessidade de antibioticoterapia. Estudos clínicos têm mostrado que os antibióticos são mais prováveis de melhorar o desfecho clínico quando as exacerbações da DPOC são graves o suficiente para requerer hospitalização (34, 42) e particularmente quando a VM é necessária (2, 43). Isso significa que *todos os pacientes de UTI com exacerbações agudas de DPOC são candidatos à antibioticoterapia*.

Esquemas antibióticos

Os patógenos isolados mais frequentemente do trato respiratório inferior nas exacerbações agudas de DPOC são *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (2, 41). A *Pseudomonas aeruginosa* também é um isolado proeminente em casos avançados de DPOC e em pacientes dependentes do ventilador (44). Os antibióticos com atividade contra esses patógenos são acon-

Esquema terapêutico para exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica	
Medicamentos	Esquema terapêutico e comentários
Salbutamol	Dose: 2,5-5 mg por nebulizador ou 2-8 aspirações (90 µg/aspiração) por MDI a cada 4-6 horas. Comentário: broncodilatador de primeira linha que é igualmente eficaz (ou ineficaz) quando administrado por nebulizador ou MDI com câmara de retenção.
Levalbuterol*	Dose: 1,25-2,5 mg por nebulizador ou 2-8 aspirações (45 µg/aspiração) por MDI a cada 4-6 horas. Comentário: forma mais potente do salbutamol que não tem superioridade clínica comprovada.
Ipratrópio	Dose: 0,5 mg por nebulizador ou 2-8 aspirações (18 µg/aspiração) por MDI a cada 4-6 horas. Comentário: usado em terapia combinada quando a resposta aos agonistas β_2 de ação curta não é satisfatória.
Corticosteroides	Dose: 30-40 mg de prednisona (VO) ou metilprednisona (IV) diariamente ou em 1-2 doses divididas por 7-10 dias. Comentário: a terapia oral é equivalente à terapia intravenosa.

Da Referência 2.

*N. de R.T. Este medicamento não é comercializado no Brasil.

selhados em pacientes de UTI com exacerbações agudas de DPOC. Tais antibióticos incluem *levofloxacina*, *piperacilina-tazobactam* e *imipeném* ou *meropeném*. A duração da antibioticoterapia é de cinco a sete dias.

Oxigenoterapia

Em pacientes com DPOC grave e hipercapnia crônica, o uso de oxigênio inalado em alta concentração pode resultar em maior aumento na PaCO_2 . Isso foi atribuído originalmente à perda do estímulo ventilatório hipóxico (45), mas estudos mais recentes mostraram que a elevação da PaCO_2 induzida pelo oxigênio não é acompanhada por redução no estímulo ventilatório (46). O deslocamento do CO_2 da hemoglobina (Hb) causada pelo O_2 pode ter um papel nesse fenômeno. Independentemente do mecanismo envolvido, é importante evitar altas concentrações de O_2 inalado em pacientes com retenção crônica de CO_2 .

A melhor prática para oxigenoterapia em pacientes com retenção crônica de CO_2 é manter a FiO_2 (concentração fracional de O_2 inalado) a mais baixa possível, e usar equipamentos de suspensão de ar para manter uma FiO_2 constante. (Esses equipamentos são descritos no Capítulo 22.) Se for necessária uma elevada FiO_2 para manter uma oxigenação arterial adequada, então o estado mental do paciente deve ser monitorado cuidadosamente (para sinais de narcose), sendo verificada a PaCO_2 e o pH periodicamente. Aumentos indesejáveis na PaCO_2 nessa situação são uma indicação de assistência ventilatória (ventilação não invasiva [VNI] ou VM convencional).

VENTILAÇÃO MECÂNICA

Mais de 50% dos pacientes admitidos em UTI por asma ou DPOC são colocados em VM (47, 48), e as seguintes são as principais considerações relacionadas à ventilação com pressão positiva nesses pacientes.

Hiperinsuflação dinâmica

Durante a respiração espontânea em indivíduos normais, o gás inalado é expirado completamente antes do final da expiração. Nessa situação, não há fluxo de ar expiratório ao final da expiração, de modo que a pressão nos espaços aéreos distais é equivalente à pressão atmosférica (referência zero). Isso é ilustrado na curva de pressão-volume na Figura 24.4. Em pacientes com obstrução das vias aéreas por asma ou DPOC, a expiração é prolongada, e, quando a obstrução das vias aéreas é grave, a expiração não é completada antes da próxima inspiração. Isso resulta em hiperinsuflação, chamada *hiperinsuflação dinâmica*, e o gás aprisionado nos espaços aéreos distais cria uma PEEP, que é chamada *PEEP intrínseca* ou *autoPEEP* (49). Isso é ilustrado pela histerese na alça superior na Figura 24.4. Observa-se que, na presença de hiperinsuflação e PEEP intrínseca, a respiração ocorre em uma porção mais achatada da curva de pressão-volume, significando que os músculos respiratórios devem gerar uma maior pressão transpulmonar para aspirar o volume normal de ar para os pulmões. Isso cria um maior trabalho respiratório em pacientes com grave obstrução ao fluxo de ar.

Ventilação com pressão positiva

O desvio nas curvas de pressão-volume para a respiração causado por hiperinsuflação dinâmica significa que a VM com pressão positiva irá criar pressões positivas intratorácicas que são maiores do que o normal em pacientes com hiperinsuflação dinâmica. Além do mais, a VM pode aumentar a hiperinsuflação (p. ex., por fornecer volumes de insuflação elevados) (50). A hiperinsuflação dinâmica pode ter duas consequências adversas: (a) hiperdistensão dos alvéolos, que pode levar à lesão pulmonar induzida pelo ventilador, e (b) um aumento na pressão intratorácica, que pode impedir o retorno venoso ao coração. As seguintes medidas podem ajudar a reduzir o risco dessas consequências adversas.

Monitoração

A hiperinsuflação dinâmica pode ser detectada pela monitoração das ondas de fluxo apresentadas nos ventiladores mecânicos. Isso é ilustrado na Figura 24.5. As ondas de fluxo normais no painel superior mostram que o fluxo expiratório cessa antes da próxima insuflação pulmonar, e as ondas de fluxo no painel inferior mostram que o fluxo expiratório continua quando a próxima insuflação pulmonar é fornecida. A presença de fluxo expiratório ao final da expiração é evidência de hiperinsuflação dinâmica.

PEEP INTRÍNSECA: quando há evidência de hiperinsuflação dinâmica nas ondas de fluxo, a gravidade do problema pode ser avaliada pela monitoração do nível de PEEP intrínseca. (A medida da PEEP intrínseca é descrita nos Capítulos 25 e 27.) O nível de PEEP intrínseca fornece uma medida da gravi-

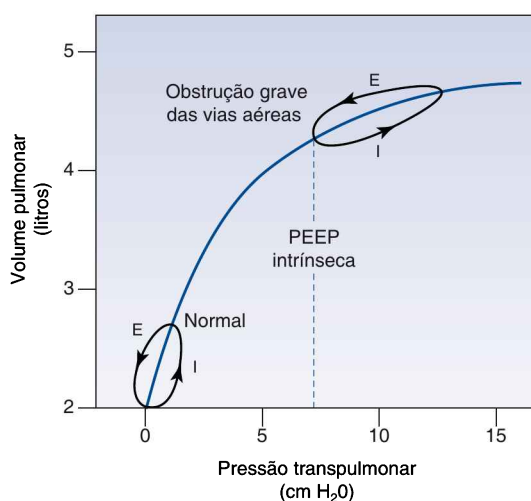


FIGURA 24.4 Curvas de pressão-volume mostrando os efeitos da obstrução grave das vias aéreas nos volumes pulmonares e pressões transpulmonares. A alça de histerese mostra as alterações de pressão e volume durante a inspiração (I) e expiração (E) para uma única respiração. Ver texto para mais explicações.

dade da obstrução das vias aéreas em pacientes com asma e DPOC que necessitam de VM.

Estratégias para o ventilador

As seguintes medidas são idealizadas para limitar a hiperinsuflação dinâmica:

1. Ventilar com baixos volumes correntes (6 mL/kg) usando o protocolo para *ventilação protetora* na Tabela 23.4 (ver Capítulo 23).
2. Maximizar o tempo para expiração por: (a) prevenção de FRs rápidas (com sedação, se possível, ou paralisia neuromuscular, se necessário) e (b) manutenção da proporção inspiração:expiração de 1:2 ou mais.

Ventilação não invasiva

A ventilação com pressão positiva pode ser fornecida com máscaras faciais ajustadas, em vez de tubos endotraqueais. Esse tipo de ventilação mecânica *não invasiva* (VNI) evita os efeitos adversos da intubação endotraqueal (p. ex., desconforto do paciente, maior risco de pneumonia nosocomial), mas não é adequado para todos os pacientes. Pacientes não são candidatos à VNI se não forem responsivos, tiverem trauma facial, tiverem comprometimento circulatório grave, tiverem parada cardíaca ou respiratória iminente, ou secreções respiratórias copiosas e forem incapazes de eliminar as secreções de maneira eficaz.

A VNI tem sido usada com maior sucesso nas exacerbações agudas de DPOC associadas com hipercapnia progressiva (51). Há muito menos experiência na asma aguda, mas os poucos estudos disponíveis mostram que a VNI pode acelerar a resolução do episódio agudo e reduzir o número de pacientes que necessitam de intubação (52).

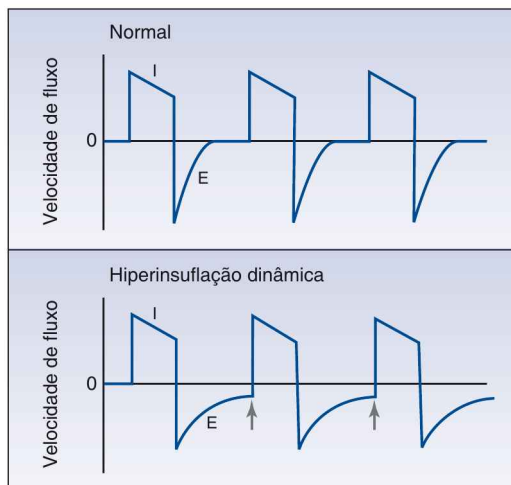


FIGURA 24.5 Ondas de fluxo durante ventilação mecânica com pressão positiva. Os formatos de onda no painel inferior mostram fluxo expiratório continuado ao final da expiração (indicados pelas setas), o que indica a presença de hiperinsuflação dinâmica. I, inspiração; E, expiração.

Iniciar precocemente

A VNI é uma consideração em pacientes com exacerbação aguda de asma ou DPOC que não respondem adequadamente ao manejo clínico inicial, e é mais provável de ser bem-sucedida quando instituída precocemente, antes da progressão para retenção de CO₂ com risco à vida e parada respiratória iminente. Isso é particularmente importante em pacientes com asma grave, que não desenvolvem hipercapnia até tardiamente na progressão para falência ventilatória com risco à vida (52).

(Nota: a VNI é apresentada em detalhes no Capítulo 27.)

PALAVRA FINAL

Mantendo a simplicidade

O manejo de pacientes admitidos à UTI devido a exacerbações de asma e DPOC pode ser resumido nas duas seguintes afirmativas:

1. Administrar broncodilatadores e corticosteroides a todos os pacientes, mais antibióticos aos pacientes com DPOC grave.
2. Se a condição progredir, independentemente das medidas citadas, usar a VNI, se possível, ou a VM convencional, se necessário.

Apenas isso.

REFERÊNCIAS

Diretrizes de prática clínica

1. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007. NIH Publication No. 07-4051; August, 2007. (Available at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma)
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. The GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:532-555.

Medidas da obstrução das vias aéreas

3. Shim CS, Williams MH. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980; 68:11-13.
4. Langhan ML, Spiro DM. Portable spirometry during acute exacerbations of asthma in children. *J Asthma* 2009; 46:122-125.
5. Pellegrino R, Viegl G, Brusasco V, et al. Interpretive strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.

Terapia medicamentosa em aerossol

6. Fink J. Aerosol drug therapy. In Wilkins RL, Stoller JK, Kacmarek RM, eds. *Egan's Fundamentals of Respiratory Care*. St. Louis, MO: Mosby, Inc. 2009; 801-839.
7. Fink JB. Metered-dose inhalers, dry powder inhalers, and transitions. *Respir Care* 2000; 45:623-635.

8. Clarke SW, Newman SP. Differences between pressurized aerosol and stable dust particles. *Chest* 1981; 80(Suppl):907-908.
9. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer. *Chest* 1993; 103:665-672.
10. Dhand R, Tobin MJ. Pulmonary perspective: Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:3-10.
11. AARC Clinical Practice Guideline. Selection of device, administration of bronchodilator, and evaluation of response to therapy in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 1999; 44:105-113.
12. Smalldone GC. Aerosolized bronchodilators in the intensive care unit. Much ado about nothing? *Am Rev Respir Crit Care Med* 1999; 159:1029-1030.
13. Mantous CA, Hall JB. Update on using therapeutic aerosols in mechanically ventilated patients. *J Crit Illness* 1996; 11:457-468.

Exacerbações agudas da asma

14. Lazarus SC. Emergency treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010; 363:755-764.
15. Mannam P, Seigel MD. Management of life-threatening asthma in adults. *J Intensive Care Med* 2010; 25:3-15.
16. Shim C, Williams MH. Bronchial response to oral versus aerosol metaproterenol in asthma. *Ann Intern Med* 1980; 93:428-431.
17. Salmeron S, Brochard L, Mal H, et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1466-1470.
18. Dutta EJ, Li JTC. β -agonists. *Med Clin N Am* 2002; 86:991-1008.
19. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, et al. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *J Emerg Med* 2011; 40:247-255.
20. Peters SG. Continuous bronchodilator therapy. *Chest* 2007; 131:286-289.
21. Travers AH, Rowe BH, Barker S, et al. The effectiveness of IV beta-agonists in treating patients with acute asthma in the emergency department: A metaanalysis. *Chest* 2002; 122:1200-1207.
22. Truwit JD. Toxic effect of bronchodilators. *Crit Care Clin* 1991; 7:639-657.
23. Bodenhamer J, Bergstrom R, Brown D, et al. Frequently nebulized beta-agonists for asthma: effects on serum electrolytes. *Ann Emerg Med* 1992; 21:1337-1342.
24. Allon M, Dunlay R, Copkney C. Nebulized albuterol for acute hyperkalemia in patients on hemodialysis. *Ann Intern Med* 1989; 110:426-429.
25. Rodrigo G, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment. An evidence-based evaluation. *Chest* 2002; 121:1977-1987.
26. Krishnan JA, Davis SQ, Naureckas ET, et al. An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma. *Am J Med* 2009; 122:977-991.
27. Stein LM, Cole RP. Early administration of corticosteroids in emergency room treatment of asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112:822-827.
28. Morrell F, Orriols R, de Gracia J, et al. Controlled trial of intravenous corticosteroids in severe acute asthma. *Thorax* 1992; 47:588-591.
29. Rodrigo G, Rodrigo C. Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma. An evidence-based evaluation. *Chest* 1999; 116:285-295.
30. Cydulka RK, Emerman CL. A pilot study of steroid therapy after emergency department treatment of acute asthma: Is a taper needed? *J Emerg Med* 1998; 16:15-19.
31. Griffin D, Fairman N, Coursin D, et al. Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest* 1992; 102:510-514.
32. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, et al. Intravenous magnesium for treatment of acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000; 36:181-190.

Exacerbações agudas de doença pulmonar obstrutiva crônica

33. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011: with Special Feature on Socioeconomic Status and Health. Hyattville, MD, 2012.
34. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133:756–766.
35. Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346:988–994.
36. Rizkallah J, Man P, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2009; 135:786–793.
37. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119:1190–1209.
38. Walters JAE, Gibson PG, Wood-Baker R, et al. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009; 1:CD001288.
39. Immaculada A, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171:1939–1946.
40. Lindenauer PK, Pekow PS, Lahiti MC, et al. Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303: 2359–2367.
41. Monso E, Ruiz J, Rosell J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1316–1320.
42. Rothberg MR, Pekow PS, Lahti M, et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2010; 303:2035–2042.
43. Nouria S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:2020–2025.
44. Murphy TF. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15:138–142.
45. Campbell EJM. The J. Burns Amberson Lecture. The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1967; 96:626–639.
46. Aubier M, Murciano D, Fournier M, et al. Central respiratory drive in acute respiratory failure or patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1980; 122:191–199.

Ventilação mecânica

47. Peters JI, Stupka JE, Singh H, et al. Status asthmaticus in the medical intensive care unit: a 30-year experience. *Respir Med* 2012; 106:344–348.
48. Soo Hoo GW, Hakimian N, Santiago SM. Hypercapnic respiratory failure in COPD patients' response to therapy. *Chest* 2000; 117:169–177.
49. Blanch L, Bernabe F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2005; 50:110–123.
50. Pepe P, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. The auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:166–170.
51. Boldrini R, Fasano L, Nava S. Noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:48–53.
52. Scala R. Noninvasive ventilation in severe acute asthma? Still far from the truth. *Respir Care* 2010; 55:630–637.

VENTILAÇÃO MECÂNICA

*Todos que beberem deste remédio irão se recuperar...
exceto aqueles a quem ele não ajudar, os quais irão morrer.
Portanto, é óbvio que ele falha apenas nas doenças incuráveis.*

Galeno

VENTILAÇÃO COM PRESSÃO POSITIVA

“... uma abertura deve ser tentada no corpo da traqueia, na qual um tubo de junco ou caniço deve ser inserido; você então deve soprar nesse tubo, de modo que o pulmão possa aumentar de novo... e o coração se torne forte...”

Andreas Vesalius
1555

Vesalius recebeu os créditos pela primeira descrição de ventilação com pressão positiva, mas levou 400 anos para que seu conceito fosse aplicado aos cuidados com os pacientes. A ocasião foi a epidemia de pólio em 1955, quando a demanda por ventilação assistida superou o suprimento de ventiladores com pressão negativa (conhecidos como *pulmão de ferro*). Na Dinamarca, todas as escolas médicas fecharam, e os alunos trabalharam em turnos de oito horas como ventiladores humanos, inflando manualmente os pulmões dos pacientes afligidos. Em Boston, a Emerson Company disponibilizou um protótipo de equipamento de insuflação pulmonar com pressão positiva, que foi utilizado no Massachusetts General Hospital e se tornou um sucesso imediato. Assim, começou a era da ventilação mecânica (VM) com pressão positiva (e a era da medicina dos cuidados intensivos).

FUNDAMENTOS

A operação fundamental da ventilação com pressão positiva é criar uma pressão que mova o volume de gás para dentro dos pulmões. Há dois métodos gerais de ventilação com pressão positiva, que são resumidos a seguir e ilustrados na Figura 25.1.

1. *Ventilação controlada por volume*, na qual o volume de insuflação (volume corrente) é pré-selecionado, e o ventilador se ajusta automaticamente à pressão de insuflação para fornecer o volume desejado. A taxa de insuflação pulmonar pode ser constante (como na Figura 25.1) ou decrescente.

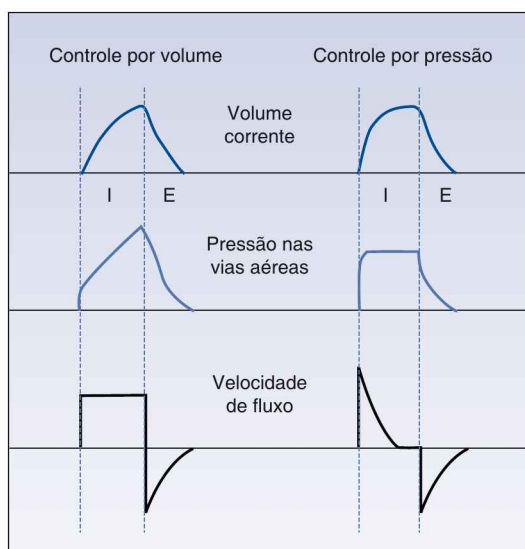


FIGURA 25.1 Formatos de onda para volume de insuflação (corrente), pressão das vias aéreas e velocidade de fluxo para ventilação controlada por volume e por pressão. Ver texto para explicação.

2. *Ventilação controlada por pressão*, na qual a pressão de insuflação é pré-selecionada, e a duração da insuflação é ajustada (pelo operador) para fornecer o volume corrente desejado. A taxa de insuflação pulmonar é alta no início da insuflação pulmonar (para atingir a pressão de insuflação desejada) e depois desacelera rapidamente (para manter uma pressão de insuflação constante).

Os usos, as vantagens e as desvantagens desses modos de ventilação são descritos no próximo capítulo. Esta seção irá descrever as medidas que são usadas para avaliar as propriedades mecânicas dos pulmões e da parede torácica (isto é, a resistência ao fluxo de ar e a complacência) com cada método de ventilação.

Durante a ventilação com pressão positiva, as pressões no tórax são monitoradas ao nível do tubo endotraqueal ou do ventilador. Estas *pressões proximais das vias aéreas* podem diferir das pressões ao nível dos alvéolos (como descrito a seguir).

Pressões ao final da inspiração

A pressão proximal das vias aéreas ao final da insuflação pulmonar tem diferentes interpretações para a ventilação ciclada por volume e por pressão.

Ventilação controlada por volume

Durante a ventilação controlada por volume, a pressão nas vias aéreas se eleva constantemente até que o volume pré-selecionado seja fornecido. A pressão nas vias aéreas (P_{VA}) ao final de cada insuflação pulmonar, a *pressão de pico*

nas vias aéreas (P_{pic}), é a pressão necessária para superar as forças de resistência e elástica nos pulmões e na parede torácica (P_{pic} e P_{el} , respectivamente).

$$P_{pic} = P_{res} + P_{el} \quad (25.1)$$

P_{res} é uma função da resistência ao fluxo nas vias aéreas (R), e a velocidade de fluxo inspiratório ($P_{res} = R \times V$ [insp]), e P_{el} é uma função da força de retração elástica dos pulmões e da parede torácica e o volume pulmonar ($P_{el} = \text{elasticidade} \times V$). O componente de resistência da pressão de pico nas vias aéreas pode ser eliminado pela eliminação do fluxo de ar. Isso é obtido pela oclusão do circuito expiratório no final da insuflação pulmonar para impedir o paciente de expirar. Durante essa manobra de "sustar a insuflação" (que geralmente dura um segundo), a pressão nas vias aéreas diminui inicialmente e depois permanece constante até a oclusão ser liberada e o paciente poder expirar. Isso é ilustrado na Figura 25.2. A pressão de oclusão constante, que é chamada de *pressão de platô*, é a pressão de pico nos alvéolos (P_{alv}) ao final da insuflação.

$$P_{plat} = P_{alv} (\text{máx}) \quad (25.2)$$

A diferença entre a pressão de platô e o nível de pressão positiva ao final da expiração (PEEP, do inglês *positive end-expiratory pressure*) é a pressão necessária para superar as forças de recuo elástico dos pulmões e da parede torácica (P_{el}).

$$P_{plat} - PEEP = P_{el} \quad (25.3)$$

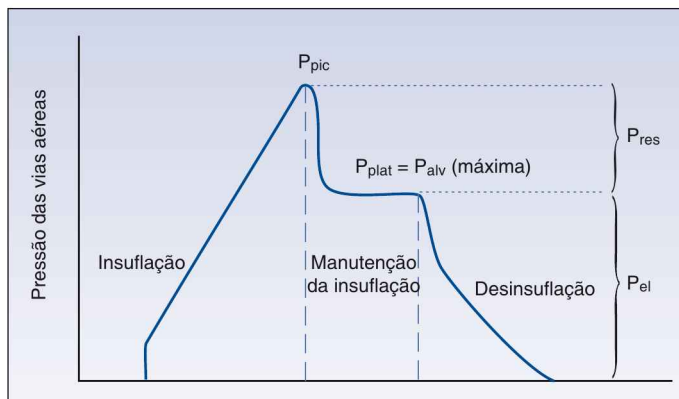


FIGURA 25.2 Perfil de pressão das vias aéreas para insuflação pulmonar controlada por volume, de fluxo constante, com uma breve oclusão inspiratória final (manutenção da insuflação). A P_{pic} é a pressão de pico nas vias aéreas, P_{plat} é a pressão de oclusão ao final da inspiração, P_{alv} (máxima) é a pressão de pico alveolar ao final da inspiração, P_{res} é a pressão atribuída à resistência das vias aéreas e P_{el} é a pressão atribuída às forças de recuo elástico dos pulmões e da parede torácica. Ver texto para explicação.

A diferença entre a pressão de pico e de platô representa a pressão necessária para superar a resistência ao fluxo de ar em qualquer velocidade de fluxo inspiratório.

$$P_{\text{pic}} - P_{\text{plat}} = P_{\text{res}} \quad (25.4)$$

Ventilação controlada por pressão

Durante a ventilação controlada por pressão, não deve haver fluxo de ar ao final da inspiração, e a pressão inspiratória final nas vias aéreas (P_{VA}) será equivalente à pressão de pico alveolar ao final da inspiração.

$$P_{\text{VA}} (\text{fim-insp}) = P_{\text{alv}} (\text{pico}) \quad (25.5)$$

A alteração na pressão atribuída às forças elásticas dos pulmões e parede torácica é a diferença de pressão entre a P_{VA} e PEEP inspiratória final:

$$P_{\text{VA}} (\text{fim-insp}) - \text{PEEP} = P_{\text{el}}. \quad (25.6)$$

(Nota: estas relações são válidas apenas quando não há fluxo de ar ao final da inspiração. O fluxo inspiratório pode não retornar a zero ao final da inspiração em pacientes que estão respirando rapidamente. Nessa situação, a pressão inspiratória final nas vias aéreas será maior do que a pressão alveolar.)

Como o fluxo inspiratório não é constante durante a ventilação controlada por pressão, não é possível avaliar a resistência das vias aéreas durante a insuflação pulmonar. A resistência ao fluxo expiratório (descrito posteriormente) pode ser usada para avaliar a resistência das vias aéreas durante a ventilação controlada por pressão.

Pressão expiratória final

A pressão expiratória final é a *mínima pressão nos alvéolos* (não nas vias aéreas) durante um ciclo ventilatório. As diferentes formas de pressão expiratória final são ilustradas na Figura 25.3.

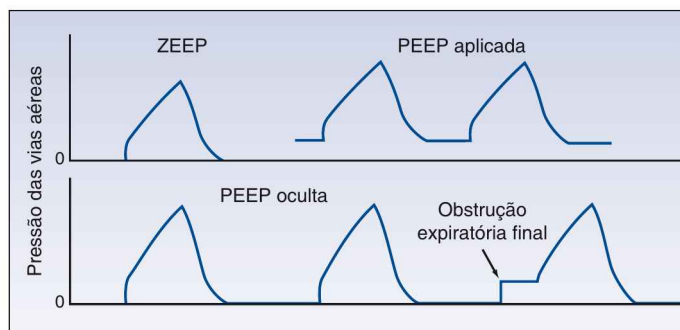


FIGURA 25.3 Pressões expiratórias finais das vias aéreas. Ver texto para explicação.

ZEEP

Durante ventilação adequada no pulmão normal, não há fluxo de ar ao final da expiração e a pressão nos alvéolos é equivalente à pressão atmosférica. Como a pressão atmosférica é um ponto de referência zero para a respiração, essa condição é chamada *pressão expiratória final zero, ou ZEEP*.

PEEP aplicada

Pressão positiva ao final da expiração (PEEP) pode ser adicionada por meio do circuito ventilatório (através de uma válvula sensível à pressão na alça expiratória do circuito) para que a exalação cesse quando a pressão das vias aéreas cair para o nível de PEEP pré-selecionado. PEEP aplicada é usada rotineiramente durante a ventilação mecânica para evitar o colapso dos espaços aéreos distais ao final da expiração, e para abrir os alvéolos colapsados (recrutamento). Isso será descrito no próximo capítulo.

PEEP oculta

Quando há fluxo de ar contínuo ao final da expiração, os pulmões não se esvaziam completamente, e a pressão alveolar permanece positiva mesmo que a pressão proximal das vias aéreas caia até a pressão atmosférica (zero). Essa pressão é chamada, às vezes, de *PEEP intrínseca* ou *auto-PEEP*, mas *PEEP oculta* parece mais adequado, porque a PEEP não é aparente nos registros de pressão das vias aéreas proximais (2). A PEEP oculta pode ser o resultado de hiperinsuflação dinâmica em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), como descrito no Capítulo 24, ou pode ser o resultado de ajustes no ventilador que predisõem a fluxo de ar expiratório final (p. ex., elevados volumes de insuflação, redução do tempo de expiração).

A PEEP oculta pode ser detectada nos traçados de fluxo pela observação da presença de fluxo de ar ao final da expiração, como ilustrado na Figura 24.5 (ver página 479). Se a PEEP oculta estiver presente, ela pode ser quantificada pela oclusão do circuito expiratório ao final da expiração. Durante uma oclusão expiratória final, a pressão alveolar irá se equilibrar com a pressão das vias aéreas proximais, e a PEEP oculta se torna aparente como um aumento abrupto na pressão das vias aéreas, como mostrado na Figura 25.3. A PEEP oculta é descrita em mais detalhes no Capítulo 28.

Pressão média nas vias aéreas

Pressão média das vias aéreas é a média da pressão nas vias aéreas durante o ciclo ventilatório e é influenciada por inúmeras variáveis, incluindo a pressão de pico nas vias aéreas, o contorno da onda de pressão, o nível da PEEP, a frequência respiratória (FR) e o tempo de insuflação em relação ao tempo total do ciclo ventilatório (T_I/T_{tot}). A pressão média nas vias aéreas que é mostrada pelos ventiladores é obtida por meio da integração da área sob a onda de pressão das vias aéreas.

A pressão média nas vias aéreas é ligada aos efeitos hemodinâmicos da ventilação com pressão positiva. (A pressão intrapleural é a influência importante sobre a função cardíaca, mas essa pressão é medida com um balão intraesofágico e não é monitorada de rotina). Os valores típicos para a pressão média nas vias aéreas durante a ventilação com pressão positiva são de 5 a 10 cm H₂O para pulmões normais, 10 a 20 cm H₂O para obstrução do fluxo de ar e 20 a 30 cm de H₂O para pulmões não complacentes (rígidos) (3).

Complacência pulmonar

Complacência (Δ volume/ Δ pressão) é a recíproca da elastância e é o termo tradicional usado para expressar as propriedades elásticas de estruturas com câmaras (como o coração e os pulmões). A complacência expressa *distensibilidade*, ou a tendência de uma câmara aumentar em volume quando exposta a uma certa pressão de distensão. A complacência que é medida durante a VM é a *complacência torácica* e inclui os pulmões e a parede torácica.

Ventilação controlada por volume

Durante a ventilação controlada por volume, a complacência estática do tórax (C_{stat}) é expressa como o volume corrente (V_C) pré-selecionado dividido pela diferença entre a pressão de platô e o nível total da PEEP (PEEP aplicada + oculta):

$$C_{\text{stat}} = V_C / (P_{\text{plat}} - \text{PEEP}_{\text{tot}}). \quad (25.7)$$

Essa é uma complacência “estática” porque as pressões envolvidas são medidas na ausência de fluxo de ar. Em pacientes com pulmões normais, C_{stat} é de 50 a 80 mL/cm H₂O (4), e em pacientes com doença pulmonar infiltrativa (p. ex., edema pulmonar ou síndrome de angústia respiratória aguda [SARA]), C_{stat} geralmente é < 25 mL/cm H₂O (1).

Ventilação controlada por pressão

Medidas de pressão são difíceis durante ventilação controlada por pressão porque: (a) não deve haver fluxo inspiratório ao final da inspiração (que nem sempre acontece) e (b) o volume corrente varia com alterações na resistência das vias aéreas e complacência torácica durante a ventilação controlada por pressão. Em condições ideais (ou seja, sem fluxo de ar ao final da inspiração e mecânica pulmonar estável), C_{stat} é equivalente ao volume corrente expirado (V_C expirado) dividido pela diferença entre a pressão inspiratória final nas vias aéreas (P_{VA}) e o nível total da PEEP:

$$C_{\text{stat}} = V_T \text{ expirado} / (P_{\text{VA}} [\text{fim-insp}] - \text{PEEP}[\text{tot}]) \quad (25.8)$$

Fontes de erro

1. Durante a ventilação passiva, a parede torácica pode responder por 35% da complacência torácica total (5, 6), e essa contribuição aumenta quando os músculos da parede torácica contraem. Portanto, para evitar inter-

ferência da contração dos músculos da parede torácica, *medidas da complacência estática devem ser realizadas apenas em pacientes que não estejam respirando ativamente.*

2. A complacência torácica é dependente de volume; isto é, ela diminui à medida que o volume pulmonar aumenta. Volumes pulmonares absolutos podem ser medidos durante a VM. Contudo, *medidas seriadas da C_{stat} devem ser realizadas com o mesmo volume corrente.*
3. O *volume corrente* usado para medida da complacência *deve ser ajustado para a complacência dos tubos do ventilador, que geralmente é de 3 mL/cm H₂O (1).* Por exemplo, se o volume corrente pré-selecionado durante a ventilação controlado por volume é 500 mL e a pressão de pico nas vias aéreas é de 40 cm H₂O, então $3 \times 40 = 120$ mL do volume fornecido será perdido para a expansão dos tubos do ventilador, e o volume corrente real que chega ao paciente será de $500 - 120 = 380$ mL. Quando são usados os volumes correntes expirados, a pressão de pico alveolar ao final da inspiração deve ser usada para os ajustes de volume.

Resistência das vias aéreas

A resistência das vias aéreas pode ser medida durante a inspiração ou expiração, embora a resistência expiratória das vias aéreas forneça mais informações sobre a resistência ao fluxo nas pequenas vias aéreas.

Resistência inspiratória

A resistência ao fluxo de ar durante a inspiração só pode ser determinada se a velocidade de fluxo inspiratório for constante (p. ex., durante ventilação controlada por volume). Nesse caso, a resistência inspiratória (R_{insp}) é o gradiente de pressão necessário para superar as forças resistentes nos pulmões e na parede torácica ($P_{pic} - P_{plat}$) dividido pela velocidade de fluxo inspiratório ($V_{[insp]}$):

$$R_{insp} = (P_{pic} - P_{plat}) / V_{(insp)}. \quad (25.9)$$

Um exemplo do cálculo de R_{insp} para um paciente com pulmões normais é o seguinte: $P_{pic} = 15$ cm H₂O, $V_{(insp)} = 60$ L/min (1 L/seg), então $R_{insp} = 15 - 10 / 1 = 5$ cm H₂O/L/seg. A resistência mínima ao fluxo em tubos endotraqueais de grande calibre é de 3 a 7 cm H₂O/L/seg (6), então a maioria da resistência inspiratória em paciente com pulmões normais representa a resistência ao fluxo no tubo endotraqueal. A contribuição dos elementos resistentes não pulmonares como os tubos endotraqueais é uma das desvantagens das determinações da resistência das vias aéreas.

Resistência expiratória

A resistência ao fluxo expiratório é mais propensa a detectar a tendência das pequenas vias aéreas a colapsar durante a ventilação mecânica. A resistência expiratória (R_{exp}) pode ser medida usando a pressão motora (*driving pressure*) para o fluxo expiratório (a pressão de pico alveolar ao final da inspira-

ção menos o nível total de PEEP) e a velocidade de fluxo expiratório máximo (PEFR); ou seja,

$$R_{\text{exp}} = (P_{\text{alv}}[\text{max}] - \text{PEEP} [\text{tot}]) / \text{PEFR} \quad (25.10)$$

A R_{exp} geralmente é maior do que a R_{insp} , o que reflete a tendência das vias aéreas a estreitar à medida que o volume pulmonar diminui na expiração. Contudo, como a R_{insp} , a R_{exp} é influenciada significativamente por elementos resistentes não pulmonares (p. ex., tubo endotraqueal e válvulas de expiração).

LESÃO PULMONAR

A respiração normal é realizada puxando o ar para dentro dos pulmões, e até cinco litros de ar podem ser aspirados em uma única respiração (desde o volume residual até a capacidade pulmonar total) sem uma lesão detectável aos pulmões. Por outro lado, a ventilação com pressão positiva *empurra* o ar para dentro dos pulmões, e esse empurrão cria esforços e tensões anormais que podem danificar a arquitetura dos pulmões, particularmente de pulmões doentes, com volumes de uma única respiração menores do que meio litro (7, 8). Um exemplo do dano estrutural produzido pela VM é mostrado na Figura 25.4 (9).

Há vários tipos de *lesão pulmonar induzida pelo ventilador* (VILI, do inglês *ventilator-induced lung injury*), como descrito nesta seção. Como a VILI tem sido estudada primariamente em pacientes com SARA, uma breve descrição de VILI também é incluída no capítulo sobre SARA (ver Capítulo 23).

Volutrauma

Nos primórdios da ventilação com pressão positiva, foram adotados grandes volumes correntes para prevenir atelectasia (10). Volumes correntes de 10 a 15 mL/kg (peso corporal ideal) se tornaram padrão durante a VM, comparados com volumes correntes normais de 5 a 7 mL/kg durante a respiração espontânea. Desde o início, ficou claro que a VM poderia romper os alvéolos e produzir vazamento de ar (barotrauma), mas, nos anos 1970, um estudo foi publicado mostrando que elevadas pressões de insuflação poderiam produzir infiltração pulmonar difusa que lembram edema pulmonar (11). Isso foi seguido por um estudo referência nos anos 1980 mostrando que altos volumes de insuflação, e não altas pressões de insuflação, eram responsáveis pela lesão pulmonar produzida por VM (12). Os resultados desse estudo são mostrados na Figura 25.5. Observa-se que acentuados aumentos na água pulmonar extravascular ocorreram apenas quando volumes de insuflação eram altos, independentemente da pressão de insuflação. Como resultado desse estudo, o termo *volutrauma* foi adotado para descrever o mecanismo subjacente para a infiltração pulmonar produzida por VM.

A lesão pulmonar na VILI não é edema pulmonar aquoso, mas é o resultado de hiperdistensão dos alvéolos e ruptura da interface alvéolo-capilar, levando à *infiltração inflamatória dos pulmões* e a uma condição clínica que lembra a SARA (13).

Doenças pulmonares infiltrativas

Os efeitos de altos volumes de insuflação são mais acentuados nas doenças infiltrativas pulmonares, como a pneumonia e a SARA, porque volumes de insuflação são distribuídos preferencialmente para regiões de função pulmonar normal. Nessa situação, os altos volumes de insuflação estão sendo distribuídos para pulmões com uma redução no volume funcional (ver Figura 23.4, Capítulo 23), e isso predispõe a volutrauma por hiperdistensão dos alvéolos em regiões de pulmão normal.

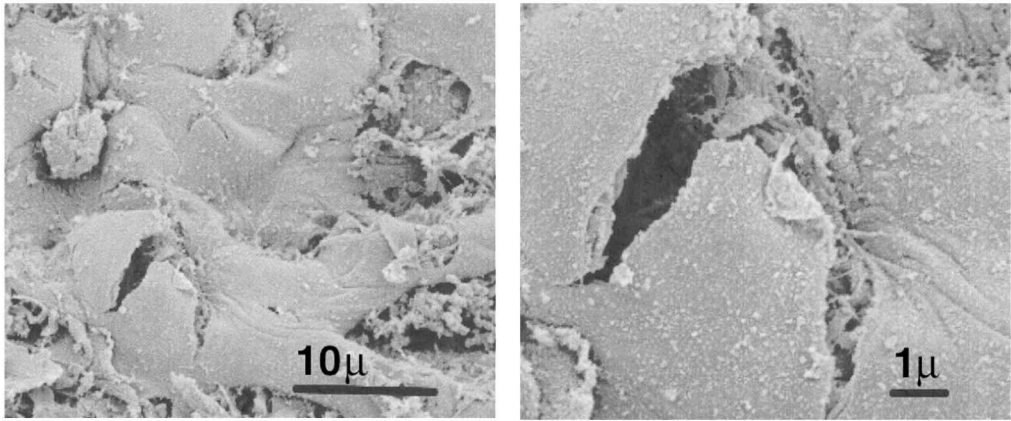


FIGURA 25.4 Microfotografias eletrônicas mostrando uma ruptura na interface alvéolo-capilar atribuída à hiperdistensão alveolar durante ventilação mecânica (VM). Amostras pós-morte de um paciente com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). As escalas são mostradas no canto inferior direito de cada imagem. Imagens da Referência 7 e digitalizadas.

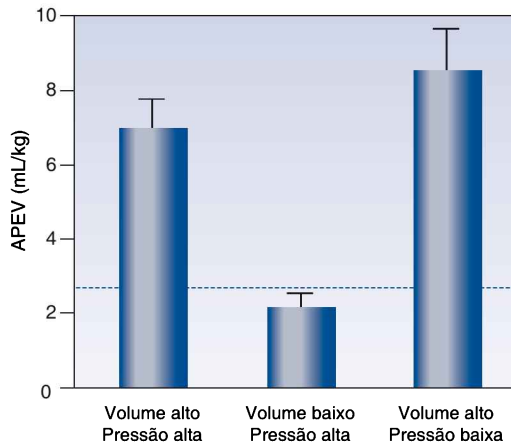


FIGURA 25.5 Efeitos de altas pressões e altos volumes na água pulmonar extravascular (APEV) durante ventilação com pressão positiva. A altura das barras representa valores médios, e as barras com hachuras representam desvios-padrão da média. A linha pontilhada representa 95% do limite superior da APEV obtida durante ventilação com pressão e volume normais. Dados da Referência 12.

Ventilação com baixo volume

A preocupação com o risco de lesão pulmonar durante a ventilação convencional com volume alto estimulou estudos clínicos de avaliação de volumes correntes mais baixos durante a VM, principalmente em pacientes com SARA. O maior estudo até agora incluiu mais de 800 pacientes com SARA (14) e comparou a ventilação com volumes correntes de 6 mL/kg e 12 mL/kg usando o *peso corporal ideal* (que é o peso no qual volumes pulmonares são normais). A ventilação com baixos volumes correntes foi associada com menor duração da VM e uma redução de 9% (absoluta) na mortalidade. Como resultado desse estudo (e outros estudos corroborantes), um protocolo de ventilação com baixos volumes conhecido como *ventilação protetora* é o recomendado para todos os pacientes com SARA. Esse protocolo é apresentado mais adiante nesta seção.

Atelectrauma

Durante a VM, pequenas vias aéreas tendem a colapsar ao final da expiração, particularmente em condições pulmonares associadas com complacência pulmonar reduzida (p. ex., edema pulmonar, SARA). A abertura e o fechamento repetitivo das pequenas vias aéreas durante a ventilação com pressão positiva pode danificar o epitélio das vias aéreas, possivelmente pela geração de excesso de forças de cisalhamento (15). Esse tipo de lesão pulmonar é chamado de *atelectrauma* (8), podendo ser aliviado pelo uso de PEEP, que fornece um *stent* pressurizado para manter as pequenas vias aéreas abertas durante a expiração.

Biotrauma

A forma mais intrigante de VILI é a capacidade da ventilação com pressão positiva em promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias pelos pulmões com volumes de insuflação que não produzem dano estrutural nos pulmões (16). Isso é chamado de *biotrauma* e pode deflagrar a síndrome de resposta inflamatória sistêmica, podendo levar à lesão inflamatória no pulmão, bem como a outros órgãos. Isso significa que a VM *pode ser uma fonte de falência múltipla de órgãos (FMO) mediada por inflamação* (17), como vista na sepse grave e no choque séptico. Isso não é bom.

Barotrauma

A ventilação com pressão positiva também pode produzir vazamentos de ar a partir de uma ruptura nas vias aéreas e espaços distais. O ar que escapa pode entrar no espaço pleural (*pneumotórax*) ou pode se mover ao longo do feixe broncovascular para dentro do mediastino (*pneumomediastino*) e para cima nos tecidos subcutâneos (*enfisema subcutâneo*), ou pode descer pelo mediastino e penetrar na cavidade peritoneal (*pneumoperitônio*). Essa forma de VILI é chamada de *barotrauma*, embora a fonte de lesão possa ser um alto volume alveolar (isto é, volutrauma).

Ventilação protetora pulmonar

O protocolo mostrado na Tabela 25.1 é conhecido como *ventilação protetora* e é designado a limitar o risco de todas as formas de VILI. Os elementos importantes desse protocolo são os seguintes:

1. A ventilação começa com um volume corrente de 8 mL/kg, com base no peso corporal ideal (não no real), sendo reduzido gradualmente para 6 mL/kg.
2. Não é permitido que a pressão de platô se eleve acima de 30 cm H₂O (como a pressão de platô é equivalente à pressão de pico alveolar, uma pressão de platô acima de 30 cm de H₂O é um reflexo de um volume alveolar excessivo).
3. Um nível de PEEP mínimo de 5 cm de H₂O é usado para impedir que as pequenas vias aéreas colapsem ao final da expiração (para prevenir atelectrauma).
4. Uma elevação na PaCO₂ é permitida durante a ventilação com baixo volume desde que o pH arterial não caia abaixo de 7,3. Essa estratégia é conhecida como *hipercapnia permissiva* (18).

Protocolo para ventilação protetora pulmonar na síndrome da angústia respiratória aguda

I. Meta do volume corrente: V_T = 6 mL/kg (peso corporal ideal)

1. Calcular o PCI:^{*}
Homens: PCI = 50 + (2,3 x [altura em polegadas – 60]).
Mulheres: PCI = 45,5 + (2,3 x [altura em polegadas – 60]).
2. Usar a ventilação controlada por volume e ajustar o volume corrente inicial (V_T) para 8 mL/kg (PCI).
3. Ajustar a FR para compatibilizar com a ventilação-minuto basal, mas não acima de 35 rpm.
4. Ajustar a PEEP em 5 cm H₂O.
5. Reduzir V_T em 1 mL/kg a cada 1-2 horas até V_T = 6 mL/kg (PCI).
6. Ajustar PEEP e FiO₂ para manter SpO₂ de 88 a 95%.

II. Meta da pressão de platô: P_{pl} ≤ 30 cm H₂O:

1. Se P_{pl} > 30 cm H₂O e V_T em 6 mL/kg, diminuir V_T em 1 mL/kg até que P_{pl} caia para ≤ 30 cm H₂O ou V_T atinja um mínimo de 4 mL/kg.

III. Meta do pH: pH = 7,30-7,45

1. Se pH = 7,15-7,30, aumentar a FR até pH > 7,3, PaCO₂ < 25 mmHg ou FR = 35 rpm.
2. Se pH < 7,15, aumentar FR para 35 rpm. Se pH permanecer < 7,15, aumentar o V_T em incrementos de 1 mL/kg até pH > 7,15 (meta de P_{pl} pode ser excedida).
3. Se pH > 7,45, diminuir a FR, se possível.

PCI, peso corporal ideal; FR, frequência respiratória; PEEP, pressão positiva ao final da expiração; SpO₂, saturação periférica da hemoglobina pelo oxigênio; FiO₂, fração inspirada de oxigênio; PaCO₂, pressão parcial arterial de gás carbônico. Adaptada do protocolo desenvolvido por ARDS Clinical Network, disponível em www.ardsnet.org.

^{*} N. de R.T. No Brasil, se utilizam fórmulas com altura em centímetros (cm). Assim, as fórmulas são as seguintes: **Homens:** PCI = 50 + (0,91 x [altura em cm – 152,4]). **Mulheres:** PCI = 45,5 + (0,91 x [altura em cm – 152,4]).

A ventilação protetora pulmonar é recomendada atualmente para todos os pacientes com SARA que necessitam de VM. O protocolo completo está disponível no site da ARDS Clinical Network (www.ardsnet.org).

A PRESSÃO DE PLATÔ: como citado no Capítulo 23, estudos clínicos não têm mostrado um benefício consistente na sobrevida com a ventilação protetora pulmonar na SARA, e essa discrepância parece estar relacionada com a pressão de platô; isto é, um benefício na sobrevida com a ventilação protetora pulmonar, de baixo volume é demonstrado apenas quando a pressão de platô está acima de 30 cm H₂O durante a ventilação convencional de alto volume (10-15 mL/kg) (19). Portanto, *uma pressão de platô \leq 30 cm H₂O parece mais importante do que um baixo volume corrente para proteger os pulmões de lesão induzida pelo ventilador.*

UMA PRÁTICA COMUM? Embora a ventilação protetora pulmonar seja recomendada apenas para pacientes com SARA, há relatos de que a VILI pode ocorrer durante a ventilação convencional em pacientes que não têm SARA (20), e que a ventilação protetora pulmonar está associada com melhora nos desfechos em pacientes que não têm SARA (21). Essas observações, combinadas com as fortes bases fisiológicas para ventilação protetora pulmonar, devem levar à adoção da ventilação protetora pulmonar para todos os pacientes que necessitam de VM.

DESEMPENHO CARDÍACO

A influência da ventilação com pressão positiva sobre o desempenho cardíaco é complexa e envolve as forças da pré-carga e pós-carga dos lados esquerdo e direito do coração (22). Essas forças são descritas no Capítulo 9.

Pré-carga

A ventilação com pressão positiva pode reduzir o enchimento ventricular (pré-carga) de várias formas, como indicado na Figura 25.6. Primeiro e mais importante, *a pressão intratorácica positiva diminui o gradiente de pressão para o influxo venoso para o tórax* (embora as ventilações com pressão positiva também aumentem a pressão intra-abdominal e isso mantenha o gradiente de pressão para o influxo venoso para o tórax). Segundo, a pressão positiva exercida sobre a superfície externa do coração reduz a pressão transmural durante a diástole e isso reduz o enchimento ventricular. Finalmente, ventilação com pressão positiva aumenta a resistência vascular pulmonar, impedindo o débito sistólico do ventrículo direito e, conseqüentemente, o enchimento do ventrículo esquerdo. Nessa situação, o ventrículo direito pode se dilatar e empurrar o septo interventricular em direção ao ventrículo esquerdo, reduzindo o tamanho da câmara ventricular esquerda e o enchimento do ventrículo esquerdo. Esse fenômeno, conhecido como *interdependência ventricular*, é um dos mecanismos pelos quais a insuficiência cardíaca direita pode comprometer o desempenho do lado esquerdo do coração (ver Figura 13.4, Capítulo 13).

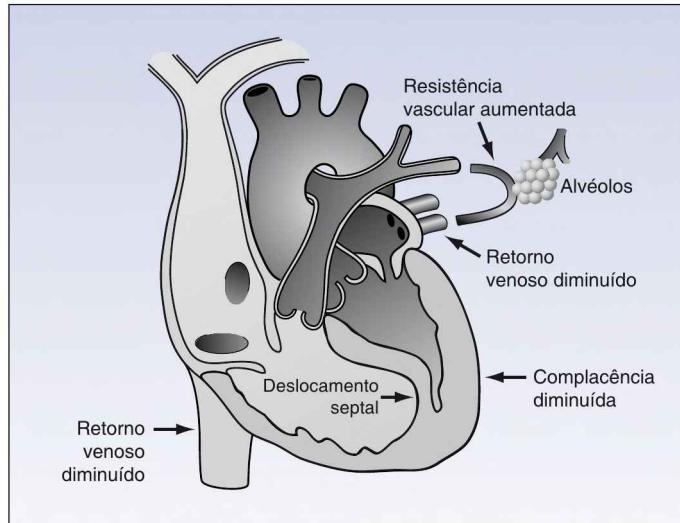


FIGURA 25.6 Os mecanismos de redução do enchimento ventricular (pré-carga durante a ventilação com pressão positiva).

Pós-carga

A pós-carga ventricular é uma função da pressão transmural máxima da parede durante a sístole (ver Figura 9.7, Capítulo 9), que é a pressão que a contração ventricular precisa superar para ejetar o volume sistólico. A pressão intrapleural positiva diminui essa pressão transmural, diminuindo, assim, a pós-carga ventricular. (Conceitualmente, a pressão intrapleural positiva age como uma mão que aperta os ventrículos durante a sístole.) Portanto, a *ventilação com pressão positiva reduz a pós-carga ventricular*, e esse efeito pode aumentar o débito cardíaco (DC) em certas situações (ver adiante).

Débito cardíaco

O efeito global da ventilação com pressão positiva sobre o DC é determinado pelo equilíbrio entre a diminuição na pré-carga ventricular (que reduz o DC) e a diminuição na pós-carga ventricular (que aumenta o DC) durante a ventilação com pressão positiva. Esse equilíbrio é determinado pela função cardíaca, pelo volume intravascular e pela pressão intratorácica.

Função cardíaca

As curvas na Figura 25.7 mostram a influência sobreposta da pré-carga e pós-carga no DC no coração normal e em falência. O coração normal opera na porção inclinada da curva da pré-carga e na porção achatada da curva de pós-carga. Nessa situação, uma redução na pré-carga tem uma maior influência no DC do que uma diminuição na pós-carga (como indicado pelas setas), de modo que é esperado que o DC diminua durante a ventilação com pressão positiva. Contudo, como citado, a ventilação com pressão positiva também aumenta a pressão

intra-abdominal (por empurrar o diafragma para baixo no abdome) e isso serve para manter o influxo venoso para o tórax. Como resultado, a diminuição no retorno venoso (pré-carga) pode ser mínima durante a ventilação com pressão positiva, e o DC pode diminuir discretamente, não apresentar alteração ou mesmo aumentar um pouco (pelo efeito de redução da pós-carga).

Em contraste, o coração em falência opera na porção achatada da curva de pré-carga e na porção inclinada da curva de pós-carga. Nessa situação, a redução na pós-carga durante a ventilação com pressão positiva tem uma maior influência no DC do que a redução na pré-carga, e o DC aumentará durante a ventilação com pressão positiva. Essa é a base para o uso da respiração com pressão positiva como uma manobra de “assistência ventricular” em pacientes com insuficiência cardíaca avançada (23, 24).

Volume intravascular baixo

Quando o volume intravascular é reduzido, o efeito de redução da pré-carga da ventilação com pressão positiva predomina tanto no coração normal quanto no coração em falência, e o DC irá declinar (22). Esse é o caso quando as pressões intratorácicas são altas durante a VM. A manutenção de um volume intravascular normal ou adequado é essencial durante a ventilação com pressão positiva para evitar déficits significativos no DC.

PALAVRA FINAL

Menos é melhor

Nos primeiros 30 anos após a sua introdução, a ventilação com pressão positiva foi dominada por grandes volumes de insuflação e elevadas pressões,

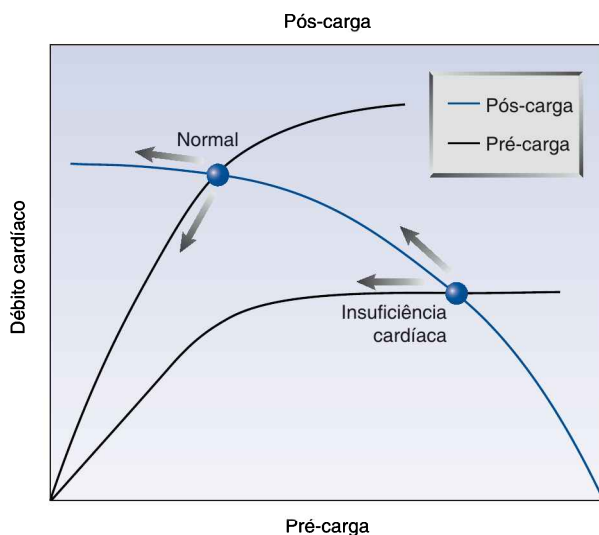


FIGURA 25.7 Curvas sobrepostas na relação entre pré-carga, pós-carga e débito cardíaco no coração normal e com insuficiência. As setas indicam os efeitos da ventilação com pressão positiva.

mas isso mudou desde a descoberta de que forçar ar nos pulmões cria forças e tensões que lesam os pulmões e podem levar a dano também em outros órgãos. A ênfase atual é na limitação dos volumes de insuflação e na prevenção da hiperdistensão dos alvéolos. Essa estratégia “menos é melhor” é aconselhada atualmente apenas para pacientes com SARA, mas parece provável que ela será (e deve ser) adotada para todos os pacientes que necessitam de ventilação com pressão positiva.

REFERÊNCIAS

Livros

Papadakos PJ, Lachmann B, eds. *Mechanical ventilation: clinical applications and pathophysiology*. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2008.

Fundamentos

1. Bekos V, Marini JJ. Monitoring the mechanically ventilated patient. *Crit Care Clin* 2007; 23:575–611.
2. Pepe P, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. The auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:166–170.
3. Hess DR, Kacmarek RM. Basic pulmonary mechanics during mechanical ventilation. In: *Essentials of Mechanical Ventilation*. New York, McGraw-Hill, 1996:171–176.
4. Tobin MJ. Respiratory monitoring. *JAMA* 1990; 264:244–251.
5. Marini JJ. Lung mechanics determinations at the bedside: instrumentation and clinical application. *Respir Care* 1990; 35:669–696.
6. Katz JA, Zinn SE, Ozanne GM, Fairley BB. Pulmonary, chest wall, and lung–thorax elastances in acute respiratory failure. *Chest* 1981; 80:304–311.

Lesão pulmonar

7. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1998; 157:294–323.
8. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl):S539–S548.
9. Hotchkiss JR, Simonson DA, Marek DJ, et al. Pulmonary microvascular fracture in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:2368–2370.
10. Bendixen HH, Egbert LD, Hedley-White J, et al. *Respiratory care*. St. Louis: Mosby, 1965; 137–153.
11. Webb HH, Tierney DE. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures: protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556–565.
12. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema: Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1159–1164.
13. Timby J, Reed C, Zeilander S, Glauser F. “Mechanical” causes of pulmonary edema. *Chest* 1990; 98:973–979.
14. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301–1308.
15. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1327–1334.

16. Ranieri VM, Suter PM Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54–61.
17. Ranieri VM, Giunta F, Suter P, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284:43–44.
18. O’Croinin D, Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. Bench-to-Bedside review: Permissive hypercapnia. *Crit Care* 2005; 9(1):51–59.
19. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD003844.
20. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817–1824.
21. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al. Association between the use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:1651–1659.

Desempenho cardíaco

22. Singh I, Pinsky MR. Heart-lung interactions. In Papadakos PJ, Lachmann B, eds. *Mechanical ventilation: clinical applications and pathophysiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:173–184.
23. Yan AT, Bradley TD, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest* 2001; 120:1675–1685.
24. Boehmer JP, Popjes E. Cardiac failure: Mechanical support strategies. *Crit Care Med* 2006; 34(Suppl):S268–S277.

MODOS CONVENCIONAIS DE VENTILAÇÃO

O desenvolvimento na maioria dos campos da medicina parece ocorrer de acordo com princípios científicos sólidos. Contudo, podem ser encontradas exceções, e o desenvolvimento do suporte ventilatório mecânico é uma delas.

J. Rasanen, MD

Um livro publicado recentemente sobre equipamentos de cuidados respiratórios lista 174 métodos específicos de ventilação com pressão positiva (1). Ainda assim, nos mais de 50 anos desde que a ventilação com pressão positiva foi introduzida, apenas um método melhorou o desfecho clínico (2), e apenas porque ele reduz o dano pulmonar produzido pelas pressões positivas intratorácicas. Isso significa que a ventilação com pressão positiva é muito mais complicada do que precisa ser (3).

Este capítulo descreve seis métodos básicos de ventilação com pressão positiva (controlada por volume, controlada por pressão, assisto-controlada, pressão de suporte, ventilação mandatória intermitente e pressão positiva ao final da expiração). Embora isso seja muito menor do que o grande número de métodos disponíveis. Seis métodos devem ser tudo o que é necessário para fornecer um suporte ventilatório efetivo em uma maioria de pacientes.

A RESPIRAÇÃO NO VENTILADOR

Como introduzido no último capítulo, há dois métodos básicos de insuflação pulmonar com pressão positiva: (a) *controlada por volume*, na qual o volume de insuflação é constante, e (b) *controlada por pressão*, em que a pressão de insuflação é constante (1). As alterações na pressão e fluxo que ocorrem com cada tipo de respiração no ventilador são apresentadas na Figura 26.1.

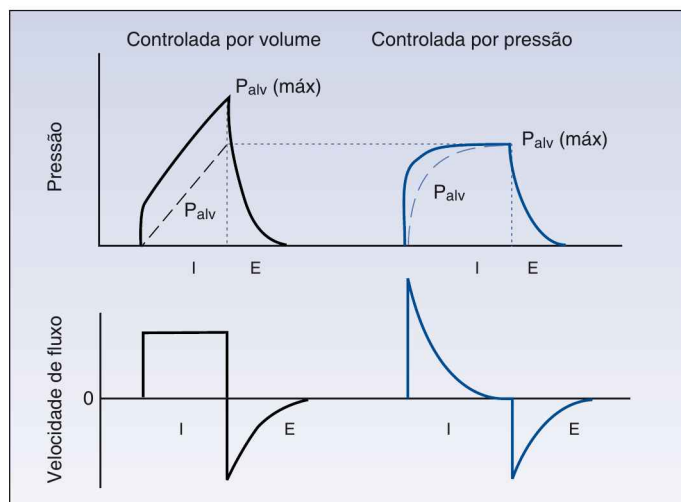


FIGURA 26.1 Alterações de pressão e fluxo durante uma única respiração no ventilador usando métodos de controle por volume e controle por pressão de insuflação pulmonar em volumes de insuflação (corrente) equivalentes. As alterações na pressão das vias aéreas (P_{VA}) são indicadas por linhas sólidas, e alterações na pressão alveolar (P_{alv}) são indicadas pelas linhas tracejadas. I, inspiração; E, expiração.

Controle por volume

Com a ventilação controlada por volume (VCV), o volume de insuflação (corrente) é pré-selecionado, e os pulmões são inflados em uma velocidade de fluxo constante até que o volume desejado seja fornecido. Como há um fluxo de ar ao final da inspiração, a pressão de pico nas vias aéreas proximais (P_{VA} máxima) é maior do que a pressão de pico nos alvéolos (P_{alv} máxima); e a diferença (P_{VA} máxima) - (P_{alv} máxima) é a pressão dissipada pela resistência ao fluxo nas vias aéreas. A pressão de pico alveolar é um reflexo do volume alveolar ao final da insuflação pulmonar.

Vantagens

VOLUME CORRENTE CONSTANTE: a maior vantagem da VCV é a capacidade de fornecer um volume corrente constante independentemente de alterações nas propriedades mecânicas dos pulmões. Quando a resistência das vias aéreas aumenta ou a complacência pulmonar diminui, o ventilador gera uma pressão maior para fornecer o volume pré-selecionado. Isso mantém o volume-minuto desejado diante de alterações abruptas ou não detectadas na resistência das vias aéreas ou na complacência pulmonar.

Desvantagens

PRESSÃO DAS VIAS AÉREAS: para qualquer volume corrente, as pressões das vias aéreas ao final da inspiração são mais altas durante a VCV do que durante a ventilação com controle de pressão (PCV, do inglês *pressu-*

re control ventilation), como mostrado na Figura 26.1. Isso é percebido equivocadamente como um maior risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Contudo, o risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador está relacionada com a pressão de pico alveolar (2, 4), e essa pressão é a mesma durante a VCV e a PCV (com volumes correntes equivalentes). Portanto, *as maiores pressões máximas das vias aéreas durante a ventilação controlada por volume não aumentam o risco de hiperdistensão alveolar e lesão pulmonar induzida pelo ventilador.*

FLUXO INSPIRATÓRIO: há desvantagens relacionadas à velocidade de fluxo inspiratório constante durante a VCV. Primeiro, a duração da inspiração é relativamente curta, e isso pode levar a um enchimento alveolar irregular. Adicionalmente, o fluxo inspiratório máximo é limitado quando o fluxo é constante, e a velocidade de fluxo inspiratório pode ser inadequada em pacientes com altas demandas de fluxo, resultando em sofrimento do paciente. Um padrão de fluxo decrescente está disponível para a VCV e tem mostrado melhorar o conforto do paciente na VCV (5).

Controle por pressão

Com a PCV, a pressão de insuflação desejada é pré-selecionada e uma velocidade de fluxo inspiratório em desaceleração fornece altos fluxos no início da insuflação pulmonar, para atingir a pressão de insuflação desejada rapidamente. O tempo inspiratório é ajustado para permitir tempo suficiente para que a velocidade de fluxo inspiratório caia a zero ao final da inspiração. Como não há fluxo de ar ao final da inspiração, a pressão inspiratória final nas vias aéreas é equivalente à pressão de pico alveolar (ver Figura 26.1).

Vantagens

PRESSÃO ALVEOLAR: o principal benefício da PCV é a capacidade de controlar a pressão de pico alveolar, que é a pressão relacionada mais de perto com o risco de hiperdistensão alveolar e lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Estudos clínicos indicam que *o risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador é negligenciável se a pressão de pico alveolar for ≤ 30 cm H₂O (2, 4).* (Nota: a manutenção da pressão de pico alveolar ≤ 30 cm H₂O também é possível durante a VCV pela monitoração da pressão de oclusão inspiratória final ou “pressão de platô”, que é descrita no Capítulo 25.)

CONFORTO DO PACIENTE: a PCV é mais provável de oferecer conforto ao paciente do que a VCV (6), e isso tem sido atribuído à elevada velocidade de fluxo inicial e à maior duração da inspiração com a PCV.

Desvantagens

VOLUME ALVEOLAR: a principal desvantagem da PCV é a redução no volume alveolar que ocorre quando há um aumento na resistência das vias aéreas ou uma diminuição na complacência pulmonar. Isso é uma preocupação particular na insuficiência respiratória aguda, na qual as condições de estabilização da resistência das vias aéreas e complacência pulmonar são improváveis.

Controlada por volume e regulada por pressão

A ventilação controlada por volume e regulada por pressão (PRVC, do inglês *pressure regulated volume control*) é um modo de ventilação híbrido que fornece um volume corrente constante (como o controle por volume), mas limita as pressões inspiratórias finais das vias aéreas (como o controle por pressão). A PRVC opera como uma forma inteligente de controle por volume. O ventilador monitora a complacência pulmonar e usa essas medidas para selecionar a menor pressão das vias aéreas necessária a fornecer o volume corrente desejado. Os modos híbridos como a PRVC estão ganhando popularidade, embora não haja vantagem clínica documentada com a PRVC quando comparada com modos mais convencionais de ventilação.

VENTILAÇÃO ASSISTO-CONTROLADA

A ventilação assisto-controlada (ACV, do inglês *assisted-controlled ventilation*) permite que o paciente inicie a respiração mecânica (ventilação assistida ou deflagrada pelo paciente), mas também pode fornecer um nível predeterminado de ventilação-minuto se o paciente for incapaz de ativar o ventilador (ventilação controlada ou deflagrada por tempo). As respirações do ventilador durante a ACV podem ser controladas por volume ou por pressão.

Gatilhos

A ACV envolve dois tipos de respirações com o ventilador, que são ilustradas no painel superior da Figura 26.2. A onda de pressão da esquerda é precedida por uma deflexão de pressão negativa, que representa um esforço inspiratório espontâneo pelo paciente. Essa é uma respiração do ventilador *deflagrada pelo paciente*. A onda da direita não é precedida por uma deflexão de pressão negativa, indicando a ausência de um esforço inspiratório espontâneo. Nesse caso, não há interação entre o paciente e o ventilador, e as respirações do ventilador são fornecidas em uma frequência pré-selecionada. Essa é uma respiração do ventilador *deflagrada por tempo*.

Gatilhos relacionados com o paciente

Há dois tipos de sinais usados para respiração deflagradas pelo paciente: pressão negativa e velocidade de fluxo inspiratório.

PRESSÃO NEGATIVA: os pacientes podem ativar uma respiração do ventilador gerando uma pressão negativa nas vias aéreas de 2 a 3 cm de H₂O, que abre uma válvula sensível à pressão no ventilador. Isso é o dobro da pressão negativa nas vias aéreas gerada durante uma respiração normal (7), o que pode explicar porque um terço dos esforços inspiratórios falha em deflagrar uma respiração do ventilador quando a pressão negativa é o sinal de gatilho (8).

VELOCIDADE DE FLUXO: o gatilho de fluxo envolve pouca ou nenhuma alteração na pressão e volume, envolvendo, assim, menos trabalho mecânico do que o gatilho por pressão (9). Por esse motivo, o fluxo substituiu a pres-

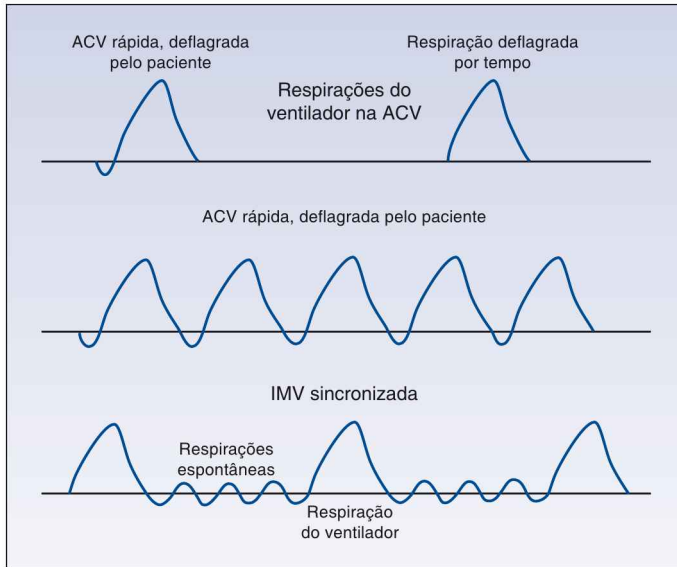


FIGURA 26.2 Padrões de pressão das vias aéreas na ventilação assisto-controlada (ACV) e ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV). Ver texto para mais explicações.

são como o mecanismo de gatilho-padrão. A velocidade de fluxo que é necessária para deflagrar uma respiração do ventilador difere para cada marca de ventilador, mas velocidades de 1-10 litros/min geralmente são necessárias. O autogatilho por vazamentos no sistema (que gera alterações de fluxo) é o principal problema associado com o gatilho de fluxo.

O ciclo respiratório

Uma regra prática durante a ventilação mecânica (VM) é permitir um tempo duas vezes maior para a expiração do que para a inspiração. Isso é equivalente a uma proporção do tempo inspiratório para o tempo expiratório, que é chamada razão I/E de pelo menos 1:2. A meta é permitir tempo suficiente para completar a expiração para prevenir a hiperinsuflação dinâmica e a pressão positiva ao final da expiração (PEEP) intrínseca ou oculta (ver Capítulo 25). Se a duração da expiração for muito curta, a proporção I/E pode ser aumentada por: (a) aumento da velocidade de fluxo inspiratório, (b) redução do volume corrente, ou (c) diminuição do tempo inspiratório (para controle por pressão).

Respiração rápida

Quando cada respiração é realizada pelo ventilador e deflagrada pelo paciente, uma respiração rápida como a que é mostrada na Figura 26.2 pode abreviar consideravelmente o tempo da expiração e aumentar o risco de esvaziamento alveolar incompleto e PEEP intrínseca. Quando a respiração rápida é o resultado de uma condição que não seja desconforto ou ansiedade, tentati-

vas de reduzir a frequência respiratória (FR) com sedação ou ajustes no fluxo inspiratório frequentemente são malsucedidas. Nessa situação, o modo adequado de ventilação é descrito a seguir.

VENTILAÇÃO MANDATÓRIA INTERMITENTE

O método

Dificuldades com a respiração rápida durante a ventilação assisto-controlada em neonatos com síndrome de angústia respiratória, que, em geral, têm FRs acima de 40 respirações/minuto, levaram à introdução da *ventilação mandatória intermitente* (IMV, do inglês *intermittent mandatory ventilation*). A IMV é designada a permitir respiração espontânea entre respirações por ventilador. (A respiração espontânea é a condição na qual o paciente inicia e termina cada insuflação pulmonar.) Isso é obtido colocando-se um circuito de respiração espontânea em paralelo com o circuito do ventilador com uma válvula unidirecional que abre o circuito de respiração espontânea quando uma respiração do ventilador não está sendo fornecida. O padrão ventilatório para IMV é ilustrado no painel inferior da Figura 26.2. Observa-se que a respiração do ventilador é fornecida em sincronia com a respiração espontânea: isso é chamado *IMV sincronizada* (SIMV).

As respirações do ventilador durante a SIMV podem ser controladas por volume ou por pressão. A frequência das respirações do ventilador é ajustada como necessário para atender ao volume-minuto total (respirações espontâneas mais assistidas) do nível basal do paciente.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos da IMV são: (a) um aumento do trabalho respiratório e (b) a redução do débito cardíaco (DC), primariamente em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Ambos os efeitos são resultado do período de respiração espontânea.

Trabalho respiratório

O trabalho respiratório aumentado durante o período de respiração espontânea da IMV é atribuído à resistência no circuito do ventilador, que pode ter um efeito exagerado sobre o trabalho ventilatório quando a respiração é rápida (a condição que geralmente indica o uso de IMV). A ventilação com pressão de suporte (descrita a seguir) supera a resistência adicional do circuito do ventilador, reduzindo, assim, o trabalho respiratório (10). Como resultado, a ventilação com pressão de suporte (a 10 cm H₂O) é usada atualmente de rotina durante períodos de respiração espontânea na IMV.

Débito cardíaco

Como descrito no final do último capítulo, a ventilação com pressão positiva reduz a pós-carga ventricular esquerda e aumenta o DC, primariamente em pacientes com disfunção ventricular esquerda (ver Figura 25.7, Capítulo 25)

(11). A IMV tem o efeito oposto e aumenta a pós-carga ventricular esquerda (durante períodos de respiração espontânea), que resulta em *uma diminuição no DC em pacientes com disfunção ventricular esquerda* (12).

Resumo

A principal indicação da IMV é para o paciente que está respirando rapidamente com expiração incompleta durante ventilação assisto-controlada. Os períodos de respiração espontânea durante IMV promovem esvaziamento alveolar e reduzem o risco de aprisionamento de ar e PEEP intrínseca. A IMV pode aumentar o trabalho de respiração e comprometer o DC em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Como resultado, a *IMV não é aconselhada em pacientes com fraqueza dos músculos respiratórios ou disfunção ventricular esquerda*.

VENTILAÇÃO POR PRESSÃO DE SUPORTE

A ventilação com pressão de suporte (PSV, do inglês *pressure support ventilation*) é a respiração espontânea aumentada por pressão (13). Ela difere da PCV deflagrada pelo paciente, porque permite que o paciente finalize a insuflação pulmonar enquanto o ventilador finaliza a insuflação pulmonar durante a PCV deflagrada pelo paciente. Portanto, *a PSV é uma forma mais interativa de ventilação do que a PCV, porque permite que o paciente controle o tempo inspiratório e o volume corrente*.

A ventilação suportada por pressão

As alterações na pressão e fluxo durante a insuflação pulmonar com a PSV são apresentadas na Figura 26.3. A PSV usa uma velocidade de fluxo inspiratório

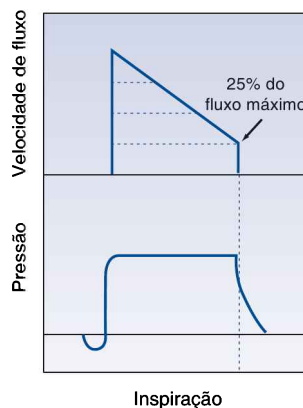


FIGURA 26.3 Alterações na pressão e fluxo durante uma única insuflação pulmonar com ventilação com pressão de suporte. A insuflação pulmonar é finalizada quando a velocidade de fluxo inspiratório cai para 25% da velocidade de fluxo máximo, o que permite que o paciente determine o tempo inspiratório e o volume corrente.

ria em desaceleração, com altas velocidades de fluxo no início da inspiração para atingir o nível de pressão desejado. A respiração com pressão aumentada é finalizada quando a velocidade de fluxo inspiratório cai para 25% do nível máximo. Isso permite que o paciente determine a duração da insuflação pulmonar e o volume corrente.

Usos clínicos

A PSV em baixos níveis (5-10 cm H₂O) pode ser usada durante o desmame da VM para superar a resistência ao fluxo nas vias aéreas artificiais e tubos do ventilador. O objetivo da PSV nessa situação é reduzir o trabalho respiratório sem aumentar o volume corrente (14). Níveis mais altos de PSV (15-30 cm H₂O) podem ser usados para aumentar o volume corrente. Nesse caso, a PSV é usada como uma forma de ventilação não invasiva (que é descrita no próximo capítulo) (15).

PRESSÃO EXPIRATÓRIA FINAL POSITIVA

Argumento

O estreitamento progressivo das vias aéreas durante a expiração pode culminar em colapso dos espaços aéreos distais (pequenas vias aéreas e alvéolos) ao final da expiração. Isso ocorre normalmente nas regiões dependentes dos pulmões, onde as pressões transpulmonares são mais positivas (efeito gravitacional). A pressão transpulmonar, na qual os espaços aéreos distais começam a colapsar, é chamada *pressão de fechamento* e em geral é de cerca de 3 cm H₂O (16). A pressão de fechamento é maior na presença de obstrução das pequenas vias aéreas (p. ex., na doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]) e de complacência pulmonar reduzida (p. ex., na síndrome da angústia respiratória aguda [SARA]), resultando em um colapso mais extenso dos espaços aéreos ao final da expiração. Isso tem duas consequências adversas: (a) comprometimento das trocas gasosas por atelectasia, e (b) *atelectrauma* por fechamento e abertura repetitiva dos espaços aéreos distais (17, 18).

O risco de colapso alveolar ao final da expiração pode ser eliminado, impedindo que a pressão das vias aéreas caia abaixo da pressão de fechamento ao final da expiração. Isso é obtido criando-se uma pressão positiva nas vias aéreas ao final da expiração que é equivalente à pressão de fechamento. Essa PEEP é criada colocando uma válvula de alívio de pressão na porção expiratória do circuito do ventilador que permite que a expiração prossiga até que a pressão expiratória diminua até a pressão pré-selecionada, e então seja mantida durante a expiração. Como não é possível identificar a pressão de fechamento nas condições clínicas, um nível de PEEP de 5 a 7 cm H₂O é usado para prevenir colapso alveolar em todos os pacientes.

Pressões de insuflação

A influência da PEEP sobre as pressões de insuflação é mostrada na Figura 26.4. Observa-se que a adição da PEEP move a onda de pressão para cima,

resultando em um aumento na pressão de pico alveolar e na pressão média nas vias aéreas. As seguintes afirmativas são relevantes sobre esse assunto.

1. Os efeitos da PEEP não são relacionados com o nível da PEEP, mas são determinados pela influência da PEEP na pressão de pico alveolar e pressão média das vias aéreas.
2. A alteração na pressão de pico alveolar determina a influência da PEEP na ventilação alveolar (e, portanto, na oxigenação arterial) e também determina o risco de hiperdistensão alveolar e *volutrauma* (ver Capítulo 25)
3. A alteração na pressão média nas vias aéreas determina a influência da PEEP no DC.

Recrutamento alveolar

Baixos níveis de PEEP (5-10 cm H₂O) ajudam a prevenir o colapso dos espaços aéreos distais, ao passo que altos níveis de PEEP (20-30 cm de H₂O) ajudam a reabrir os espaços aéreos distais que estão persistentemente colapsados. Esse efeito é demonstrado na Figura 26.5 (19). A imagem da TC de tórax à esquerda mostra consolidação nas regiões posteriores (dependentes) de ambos os pulmões e isso desaparece após a aplicação da PEEP (a 19 cm H₂O). Esse efeito é conhecido como *recrutamento alveolar*, e ele aumenta a área de superfície disponível nos pulmões para trocas gasosas (19, 20).

Volume pulmonar recrutável

A adição da PEEP pode não resultar em recrutamento alveolar, mas, em vez disso, pode hiperdistender os alvéolos de regiões pulmonares normais, o que aumenta o risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador. O volume de "pulmão recrutável" (isto é, áreas de atelectasia que podem ser aeradas) determina se a PEEP irá promover recrutamento alveolar ou hiperdistensão alveolar. Se houver um volume significativo de pulmão recrutável, então a PEEP irá promover o recrutamento alveolar e melhorar as trocas gasosas pulmonares, mas, se o volume de pulmão recrutável for negligenciável, então a PEEP irá promover hiperdistensão alveolar e aumentar o risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador.

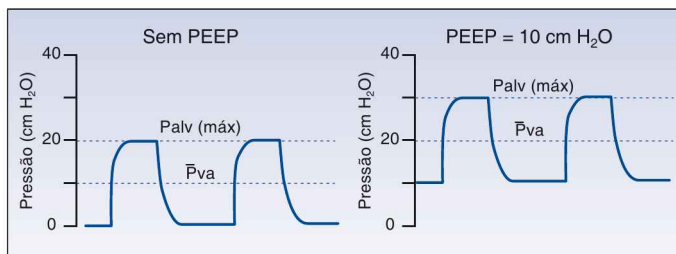


FIGURA 26.4 Formatos de onda de pressão nas vias aéreas durante ventilação controlada por pressão mostrando os efeitos da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) na pressão de pico alveolar (P_{alv}) e a pressão média nas vias aéreas (P_{Va}).

O volume de pulmão recrutável varia amplamente (de 2 a 25% do volume pulmonar total) em pacientes individuais (20). Embora não seja possível medir o volume pulmonar recrutável de forma confiável, as seguintes medidas podem ser usadas para determinar se a PEEP está promovendo recrutamento alveolar (uma resposta favorável) ou hiperdistensão alveolar (uma resposta desfavorável).

COMPLACÊNCIA PULMONAR: quando a PEEP está promovendo o recrutamento alveolar, a complacência (distensibilidade) dos pulmões irá aumentar, mas, quando a PEEP está hiperdistendendo os alvéolos em regiões pulmonares normais, a complacência pulmonar irá diminuir. A medida da complacência pulmonar durante a VM é descrita no Capítulo 25.

A RELAÇÃO PaO_2/FiO_2 : a relação entre a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2) e a fração inspirada de oxigênio, como expressa pela relação PaO_2/FiO_2 , é uma medida da eficiência da troca de oxigênio nos pulmões. Quando a PEEP promove um recrutamento alveolar, haverá um aumento na relação PaO_2/FiO_2 , e, quando a PEEP não promove um recrutamento alveolar, a relação PaO_2/FiO_2 irá permanecer inalterada ou irá diminuir. Um exemplo de uma resposta benéfica na relação PaO_2/FiO_2 (indicando um recrutamento alveolar) é apresentada na Figura 26.6.

Transporte sistêmico de oxigênio

Os efeitos benéficos da PEEP sobre a oxigenação arterial podem não ser acompanhados por um benefício similar no transporte sistêmico de oxigênio, como descrito a seguir.

Débito cardíaco

A influência da ventilação com pressão positiva sobre o desempenho cardíaco é descrita ao final do Capítulo 25. A PEEP amplia esses efeitos, parti-

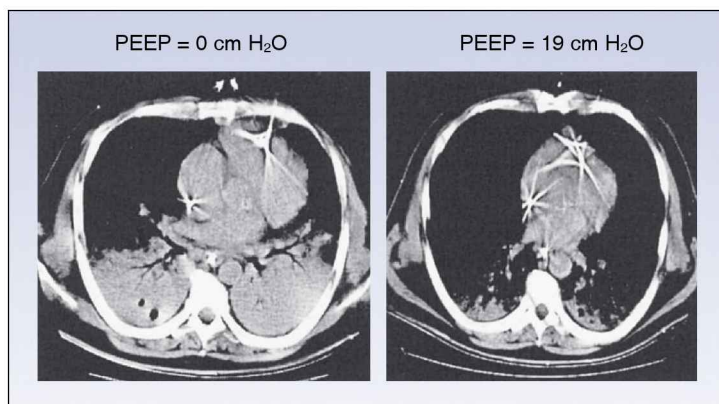


FIGURA 26.5 Imagens de TC de tórax de um paciente com SARA mostrando a influência da PEEP na aeração pulmonar (recrutamento alveolar). Imagens da Referência 19.

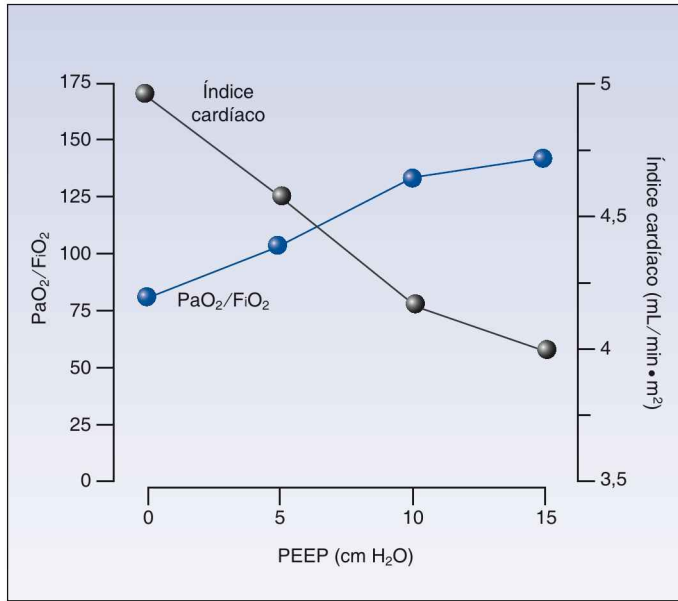


FIGURA 26.6 Os efeitos opostos da PEEP sobre a oxigenação arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) e índice cardíaco em pacientes com SARA. Dados da Referência 23.

cularmente a tendência da ventilação com pressão positiva de reduzir o DC. Há vários mecanismos pelos quais a PEEP pode reduzir o DC, inclusive (a) comprometimento do retorno venoso, (b) redução da complacência ventricular, (c) aumento da pós-carga do ventrículo direito e (d) restrição externa dos ventrículos (21, 22). Esses efeitos são mais proeminentes na presença de hipovolemia.

Transporte de oxigênio

A redução do DC induzida pela PEEP pode anular os seus efeitos benéficos no recrutamento alveolar. Isso é ilustrado pela seguinte equação para oferta sistêmica de oxigênio (DO_2). (Ver página 171 para a derivação desta equação.)

$$\text{DO}_2 = \text{DC} \times (1,34 \times [\text{Hb}] \times \text{SaO}_2) \times 10 \text{ (mL/min)} \quad (26.1)$$

Assim, a PEEP pode promover recrutamento alveolar e melhorar a saturação arterial de oxigênio SaO_2 , mas a oxigenação sistêmica (DO_2) pode não melhorar se a PEEP também diminuir o DC. Os efeitos opostos da SaO_2 e DC são demonstrados na Figura 26.6 (23).

PEEP ÓTIMA: o benefício ideal da PEEP ocorre quando um aumento na oxigenação arterial é acompanhado por um aumento na oferta sistêmica de O_2 . Portanto, a PEEP ideal ou ótima para um paciente individual é o nível de PEEP que resulta no maior aumento na oferta sistêmica de O_2 (24). A PEEP ótima pode ser determinada medindo-se a oferta sistêmica de O_2 com níveis crescentes de PEEP. Infelizmente, o declínio na popularidade do cateter

de artéria pulmonar (CAP) (que fornece a medida mais confiável do DC) também diminuiu a popularidade da determinação da PEEP ótima.

AJUSTES DO VENTILADOR

Quando a VM é iniciada, o fisioterapeuta irá perguntar os seguintes parâmetros: (a) modo de ventilação, (b) volume corrente, (c) frequência respiratória, (d) nível da PEEP e (e) concentração de O₂ inspirado. A seguir, uma lista de sugestões para o ajuste da VM.

Ventilação assisto-controlada

1. Selecionar assisto-controlada como modo inicial de ventilação.
2. Pode ser necessário trocar para SIMV em pacientes que estão respirando muito rapidamente no modo assisto-controlada (ver adiante).

Controle por volume *vs.* por pressão

1. O uso de controle por volume ou controle por pressão é amplamente uma questão de preferência pessoal, embora alguns pacientes respirem mais confortavelmente com controle por pressão.
2. Um acerto adequado é o modo de ventilação controlada por volume e regulada por pressão (PRVC), que permite o controle do volume corrente, mas limita a pressão das vias aéreas.

Volume corrente

As recomendações seguintes são do protocolo de *ventilação protetora pulmonar*, que é resumido na Tabela 25.1 (ver Capítulo 25).

1. Selecionar um volume corrente inicial de 8 mL/kg usando o peso corporal *ideal*. (As fórmulas para calcular o peso corporal ideal estão na Tabela 25.1.)
2. Reduzir o volume corrente para 6 mL/kg nas próximas duas horas, se possível.
3. Monitorar a pressão de pico alveolar e mantê-la ≤ 30 cm H₂ (para limitar o risco de volutrauma).
 - a) No modo de controle por volume, a pressão de pico alveolar é a pressão de oclusão inspiratória final, também chamada de *pressão de platô* (ver Capítulo 25).
 - b) No modo de controle por pressão, a pressão de pico alveolar é a pressão inspiratória final nas vias aéreas (desde que não haja fluxo ao final da inspiração).

Velocidade de fluxo inspiratório

1. Selecionar uma velocidade de fluxo inspiratório de 60 L/min se o paciente estiver respirando calmamente ou não tiver respirações espontâneas.
2. Usar velocidades de fluxo inspiratório maiores (p. ex., 80 L/min) em pacientes com sofrimento respiratório ou um volume minuto alto (≥ 10 L/min).

Proporção I/E

1. A proporção I/E deve ser $\geq 1:2$.
2. Se a proporção I/E for $< 1:2$, as opções para aumentar essa proporção incluem:
 - a) aumentar a velocidade de fluxo inspiratório;
 - b) diminuir o volume corrente; ou
 - c) diminuir a FR, se possível.

Frequência respiratória

1. Se o paciente não tem respirações espontâneas, ajustar a FR para atingir a estimativa do volume minuto do paciente imediatamente antes da intubação, mas não exceder 35 respirações/minuto.
2. Se o paciente estiver deflagrando cada respiração do ventilador, ajustar a frequência da máquina logo abaixo da FR espontânea do paciente.
3. Após 30 minutos, verificar a pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2) e ajustar a FR, se necessário, para atingir a PaCO_2 desejada.
4. Para pacientes que estejam respirando rapidamente e tenham uma alcalose respiratória aguda ou evidência de PEEP oculta, considerar a troca para SIMV como modo de ventilação.

Pressão positiva ao final da expiração

1. Ajustar a PEEP inicial em 5 cm H_2O para prevenir o colapso dos espaços aéreos distais ao final da expiração.
2. Aumentos adicionais na PEEP podem ser necessários se qualquer uma das condições a seguir estiverem presentes: (a) um nível tóxico de oxigênio inalado ($> 60\%$) for necessário para manter uma oxigenação adequada ($\text{SaO}_2 \geq 90\%$), ou (b) a hipoxemia for refratária à oxigenoterapia.

Pressão positiva ao final da expiração oculta

1. Verificar a taxa de fluxo ao final da expiração para detectar a presença de PEEP intrínseca ou oculta (ver Figura 24.5, Capítulo 24).
2. Se a taxa de fluxo expiratório não tiver retornado a zero ao final da expiração (indicando a presença de PEEP oculta), tentar prolongar o tempo para expiração pelo aumento da relação I/E usando as manobras descritas.
3. Se o aumento da proporção I/E não for possível ou não for bem-sucedido, então medir o nível da PEEP oculta com o método da oclusão inspiratória final e adicionar PEEP extrínseca ao nível logo abaixo da PEEP oculta. (A justificativa para essa manobra é explicada no Capítulo 28.)

PALAVRA FINAL

Perda de foco

Considerando-se que a capacidade humana de armazenar e processar informação é limitada a quatro variáveis (25), os 174 modos documentados de assistência ventilatória citados na introdução representam uma carga incom-

preensível de informação. O que parece estar perdido nesse labirinto de tecnologia é o simples fato de que a VM é uma medida temporária de suporte para a insuficiência respiratória aguda, e não uma modalidade de tratamento para doenças pulmonares. Portanto, para melhorar os desfechos em pacientes dependentes do ventilador, deve ser dada menos atenção aos botões do ventilador e mais atenção às doenças que geram a sua dependência.

REFERÊNCIAS

Introdução

1. Cairo JM, Pilbean SP. *Mosby's Respiratory Care Equipment*. 8th ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2010.
2. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18):1301–1308.
3. Mireles-Cabodevila E, Hatipoglu U, Chatburn RL. A rational framework for selecting modes of ventilation. *Respir Care* 2013; 58:348–366.

A respiração do ventilador

4. Petrucci N, Iacovelli W. Ventilation with lower tidal volumes versus traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2):CD003844.
5. Yang SC, Yang SP. Effects of inspiratory flow waveforms on lung mechanics, gas exchange, and respiratory metabolism in COPD patients during mechanical ventilation. *Chest* 2002; 122:2096–2104.
6. Kallet RH, Campbell AR, Alonzo JA, et al. The effects of pressure control versus volume control on patient work of breathing in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2000; 45:1085–1096.

Ventilação assisto-controlada

7. Hess DR, Kacmarek RM. Physiologic effects of mechanical ventilation. In: *Essentials of Mechanical Ventilation*. New York, McGraw-Hill, 1996:1–10.
8. Leung P, Jubran A, Tobin MJ. Comparison of assisted ventilator modes on triggering, patients' effort, and dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1940–1948.
9. Laureen H, Pearl R. Flow triggering, pressure triggering, and autotriggering during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2000; 28:579–581.

Ventilação mandatória intermitente

10. Shelledy DC, Rau JL, Thomas-Goodfellow L. A comparison of the effects of assist-control, SIMV, and SIMV with pressure-support on ventilation, oxygen consumption, and ventilatory equivalent. *Heart Lung* 1995; 24:67–75.
11. Singh I, Pinsky MR. Heart-lung interactions. In Papadakos PJ, Lachmann B, eds. *Mechanical ventilation: clinical applications and pathophysiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:173–184.
12. Mathru M et al. Hemodynamic responses to changes in ventilatory patterns in patients with normal and poor left ventricular reserve. *Crit Care Med* 1982; 10:423–426.

Ventilação com pressão de suporte

13. Hess DR. Ventilator waveforms and the physiology of pressure support ventilation. *Respir Care* 2005; 50:166–186.
14. Jubran A, Grant BJ, Duffner LA, et al. Effect of pressure support vs. unassisted breathing through a tracheostomy collar on weaning duration in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309:671–677.
15. Caples SM, Gay PC. Noninvasive positive pressure ventilation in the intensive care unit: a concise review *Crit Care Med* 2005; 33:2651–2658.

Pressão expiratória final positiva

16. Hedenstierna G, Bindslev L, Santesson J. Pressure-volume and airway closure relationships in each lung of anesthetized man. *Clin Physiol* 1981; 1:479–493.
17. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1327–1334.
18. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl):S539–S548.
19. Barbas CSV. Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and facilitating resolution. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl):S265–S271.
20. Gattinoni L, Cairon M, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775–1786.
21. Schmitt J-M, Viellard-Baron A, Augarde R, et al. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: Impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. *Crit Care Med* 2001; 29:1154–1158.
22. Takata M, Robotham JL. Ventricular external constraint by the lung and pericardium during positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1991; 43:872–875.
23. Gannier M, Michelet P, Thirion X, et al. Prone position and positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:2719–2726.
24. Punt CD, Schreuder JJ, Jansen JR, et al. Tracing best PEEP by applying PEEP as a RAMP. *Intensive Care Med* 1998; 24:821–828.

Palavra final

25. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci* 2001; 24:87–114.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

MODOS ALTERNATIVOS DE VENTILAÇÃO

O homem razoável se adapta ao mundo; o irracional persiste tentando adaptar o mundo a ele. Portanto, todo progresso depende do homem irracional.

George Bernard Shaw
1903

Os modos convencionais de ventilação descritos no último capítulo são adequados para a maioria dos pacientes com insuficiência respiratória aguda. Todavia, há ocasiões nas quais a ventilação mecânica (VM) convencional é incapaz de suportar as trocas gasosas nos pulmões, ou não é necessária como meio de suporte ventilatório. Este capítulo descreve modos alternativos de ventilação que estão disponíveis quando a VM convencional não é suficiente, ou não é necessária, para pacientes com insuficiência respiratória aguda. Estão incluídos *os modos de ventilação de resgate* (isto é, ventilação oscilatória de alta frequência e ventilação com liberação de pressão de vias aéreas) e *modos de ventilação não invasivos* (isto é, pressão positiva contínua nas vias aéreas, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis e ventilação com pressão de suporte).

MODOS DE VENTILAÇÃO DE RESGATE

Uma pequena porcentagem (10-15%) dos pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) desenvolve hipoxemia que é refratária à oxigenoterapia e VM convencional (1). Nessa situação, a estratégia adequada para o suporte ventilatório é definida pelo conceito descrito a seguir.

Conceito de pulmão aberto

O colapso alveolar (atelectasia) na SARA não apenas compromete a ventilação alveolar, como também promove lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Há dois mecanismos para a lesão pulmonar produzida pela atelectasia. Primeiro, se o colapso alveolar é extenso, como o mostrado na Figura 23.4

(Capítulo 23), os volumes correntes fornecidos pelo ventilador irão se distribuir nas áreas não envolvidas (normais) dos pulmões, e isso irá hiperdistender os alvéolos normais e promover *volutrauma*. Segundo, se o colapso alveolar ocorrer apenas ao final da expiração, a abertura e o fechamento repetitivo dos alvéolos promove *atelectrauma* por criar forças excessivas de cisalhamento que lesam o epitélio das vias aéreas. (Ver Capítulo 25 para mais informações sobre lesão pulmonar induzida pelo ventilador.)

As consequências adversas do colapso alveolar podem ser atenuadas por um modo de ventilação que impede o colapso alveolar e abre os alvéolos colapsados. Este é o *conceito de pulmão aberto* da VM, no qual o objetivo é: “abrir o pulmão e mantê-lo aberto” (2). Os modos de ventilação descritos aqui são idealizados para se atingir esse objetivo.

Oscilações de alta frequência

A *ventilação oscilatória de alta frequência* (VOAF) usa oscilações de alta frequência e baixo volume como as que são mostradas na Figura 27.1. Essas oscilações criam uma elevada pressão média nas vias aéreas, que melhoram as trocas gasosas nos pulmões por abrir os alvéolos colapsados (recrutamento alveolar) e impedir o colapso de outros alvéolos. Os pequenos volumes correntes (geralmente 1-2 mL) limitam o risco de hiperdistensão alveolar e volutrauma. Para resultados ideais, uma manobra de recrutamento alveolar (p. ex., com níveis altos de pressão positiva ao final da expiração [PEEP, do inglês *positive end-expiratory pressure*], como mostrado na Figura 26.5 do Capítulo 26) é recomendada imediatamente antes de trocar da VM convencional (VMC) para VOAF (3).

Ajustes do ventilador

A VOAF requer um ventilador especializado (Sensormedics, 3100B, Viasys Healthcare, Yorba Linda, CA) que permite os seguintes ajustes: (a) a frequência e a amplitude das oscilações, (b) a pressão média das vias aéreas, (c) a tendência da velocidade de fluxo (similar à velocidade de fluxo inspiratório) e (d) o tempo inspiratório (tempo da tendência de fluxo). Algumas recomendações para esses ajustes estão listadas na Tabela 27.1.

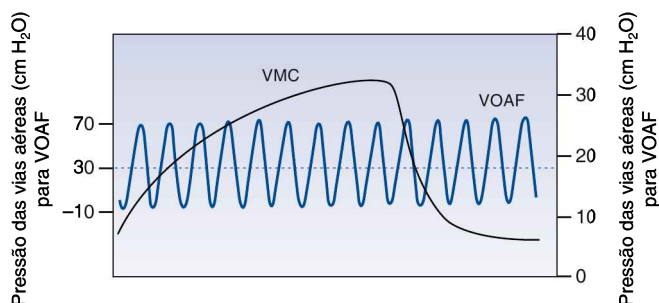


FIGURA 27.1 Oscilações de pressão das vias aéreas durante ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF), com insuflação pulmonar sobreposta durante ventilação mecânica convencional (VMC). As linhas pontilhadas representam a pressão média das vias aéreas. Da Referência 3.

OSCILAÇÕES: a faixa de frequência para as oscilações é de 4-7 Hz (1 Hz é uma oscilação por segundo ou 60 oscilações/min, logo uma faixa de 4-7 Hz é 240-420 oscilações/min) e a frequência específica selecionada é determinada pelo pH arterial (que representa a carga de CO₂). A amplitude de pulso (volume corrente) determina a remoção do CO₂ e a amplitude de pulso é inversamente relacionada com a frequência das oscilações; ou seja, frequências de oscilações menores resultam em volumes correntes maiores e remoção mais eficaz do CO₂. A amplitude de pulso inicial é ajustada em 70-90 cm H₂O.

PRESSÃO MÉDIA NAS VIAS AÉREAS: a pressão ao final da inspiração (p. ex., a pressão de platô durante a ventilação com controle por volume) deve ser medida imediatamente antes de trocar de VMC para VOAF. Essa ventilação é um reflexo de: (a) volume alveolar e (b) o risco de hiperdistensão alveolar e volutrauma (ver Capítulo 25). A pressão média nas vias aéreas geralmente é ajustada 5 cm H₂O acima da pressão expiratória final alveolar registrada durante a VMC (3) mas não deve exceder 30 cm H₂O (para prevenir volutrauma).

Vantagens

Estudos clínicos comparando a VOAF com VMC, conduzidos primariamente em pacientes com SARA, mostraram um aumento de 16 a 24% na proporção PaO₂/FiO₂ associada com a VOAF (4). Estudos iniciais com a VOAF não mostraram impacto na taxa de mortalidade (3), mas uma metanálise muito recente com todos os estudos disponíveis mostra um benefício considerável na sobrevivência com a VOAF (4). Todavia, a VOAF não tem sido comparada com a ventilação protetora (que também mostra um benefício na sobrevivência). Então *não se sabe se a VOAF representa um avanço em relação à ventilação protetora em pacientes com SARA.*

Ajustes iniciais sugeridos para ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF) e ventilação com liberação de pressão de vias aéreas (APRV)

VOAF

Frequência:

4 Hz: (pH < 7,1)

5-6 Hz: (pH 7,1-7,35)

7 Hz: (pH > 7,35)

Amplitude: 70-90 cm H₂O

P_{VA} Média: 5 cm H₂O > P_{plat} na VMC até um máximo de 30 cm H₂O

Fluxo induzido: 40 L/mim

Tempo inspiratório: 33%

APRV

Pressão:

Alta: Mesma da P_{plat} na VMC até máxima de 30 cm H₂O

Baixa: Pressão atmosférica (zero)

Tempo:

Alta pressão: 4-6 s

Baixa pressão: 0,6-0,8 s

FiO₂: 100%

VOAF, ventilação oscilatória de alta frequência; APRV, ventilação com liberação de pressão de vias aéreas (do inglês *airway pressure release ventilation*); VMC, ventilação mecânica convencional; P_{VA}, pressão das vias aéreas; P_{plat}, pressão de platô; FiO₂, fração inspirada de oxigênio. Da Referência 3.

Desvantagens

As desvantagens da VOAF são listadas a seguir (3, 4):

1. É necessário um ventilador especial, junto com pessoal treinado para operar o equipamento.
2. O débito cardíaco (DC) frequentemente está diminuído durante a VOAF devido às altas pressões médias nas vias aéreas. Esse efeito requer aumento do volume intravascular durante a VOAF.
3. Os broncodilatadores aerossolizados são ineficazes durante a VOAF.

Ventilação com liberação de pressão de vias aéreas

A *ventilação de liberação de pressão de vias aéreas* (APRV) utiliza períodos prolongados de respiração espontânea com pressões expiratórias finais elevadas, que são interrompidas por breves períodos de liberação da pressão para a pressão atmosférica. A APRV é uma variante da *pressão positiva contínua das vias aéreas* (CPAP, do inglês *continuous positive airway pressure*), que é a respiração espontânea com pressão positiva ao final da expiração (PEEP). As similaridades entre a APRV e a CPAP são demonstradas na Figura 27.2. O painel superior nesta figura mostra um perfil de pressão nas vias aéreas para CPAP; nesse caso, as alterações nas pressões inspiratória e expiratória durante a respiração espontânea se resolvem em torno de uma pressão expiratória final de 5 cm de H₂O. O perfil de pressão das vias aéreas para APRV (no painel do meio) mostra CPAP com uma pressão expiratória final muito mais alta (30 cm H₂O), com um breve período no qual a pressão das vias aéreas pode baixar até zero (liberação da pressão). O elevado nível da CPAP na APRV melhora a oxigenação arterial pela abertura dos alvéolos colapsados (recrutamento alveolar) e impede novos colapsos alveolares (similar aos efeitos da elevada pressão média das vias aéreas na VOAF). A fase de liberação de pressão é idealizada para facilitar a remoção de CO₂ (5).

Ajustes do ventilador

A APRV está disponível em muitos ventiladores modernos de cuidados críticos, e as variáveis que precisam ser selecionadas quando se inicia a APRV incluem as pressões alta e baixa das vias aéreas e o tempo gasto em cada nível de pressão. Algumas sugestões para os ajustes iniciais são listadas na Tabela 27.1.

PRESSÃO ELEVADA NAS VIAS AÉREAS: como citado para VOAF, a pressão alveolar inspiratória final (p. ex., a pressão de platô durante a ventilação com controle de volume) deve ser medida antes de trocar da VMC para a APRV. (Essa pressão é um reflexo do volume alveolar, e o risco de hiperdistensão alveolar e volutrauma é conforme mencionado para VOAF.) A elevada pressão nas vias aéreas deve ser igual à pressão alveolar inspiratória final (platô), mas não deve exceder 30 cm H₂O (para limitar o risco de volutrauma).

BAIXA PRESSÃO NAS VIAS AÉREAS: o nível da pressão baixa é ajustado em zero (pressão atmosférica), para maximizar a pressão motora (*driving*

pressure) para liberação rápida da pressão. Contudo, a pressão nunca atinge o nível zero porque a fase de liberação da pressão é muito breve, e a pressão positiva residual ajuda a prevenir o colapso alveolar.

MOMENTO: o tempo gasto na alta pressão das vias aéreas é, geralmente, de 85 a 90% do tempo total do ciclo (tempo na alta pressão mais o tempo na baixa pressão). Os tempos recomendados são de quatro a seis segundos para o nível de pressão alta e de 0,6 a 0,8 segundos para o nível de pressão baixa.

Vantagens

A APRV pode atingir um recrutamento quase completo dos alvéolos colapsados pela manutenção de alta pressão nas vias aéreas por longos períodos; isso não apenas melhora a oxigenação arterial, mas também aumenta a complacência pulmonar. Como resultado do último efeito, as pressões de pico

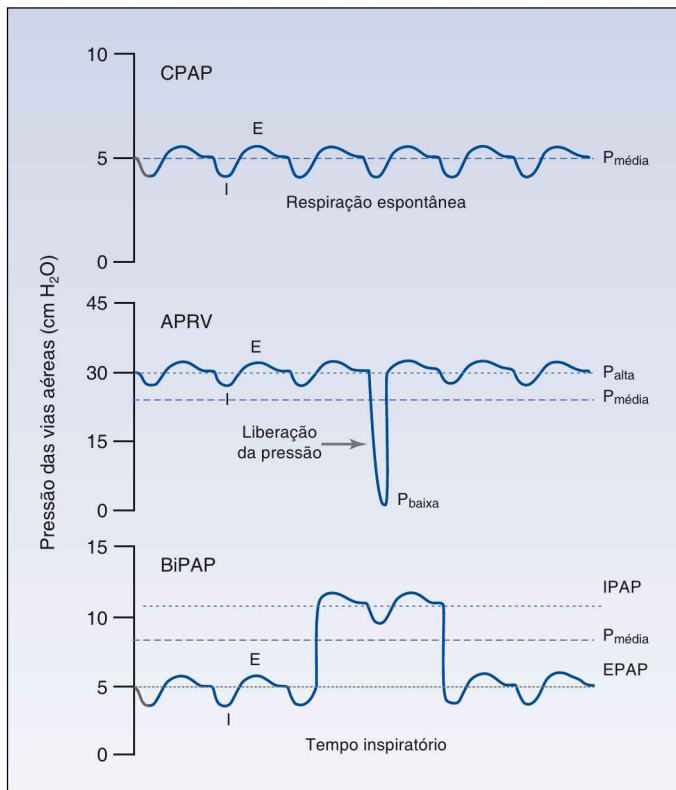


FIGURA 27.2 Modos relacionados de ventilação espontânea regulados por pressão. CPAP, pressão positiva contínua das vias aéreas; APRV, ventilação com liberação de pressão de vias aéreas; BiPAP, pressão positiva das vias aéreas em dois níveis (do inglês *bilevel positive pressure airway*); IPAP, pressão positiva inspiratória nas vias aéreas (do inglês *inspiratory positive airway pressure*); EPAP, pressão positiva expiratória nas vias aéreas (do inglês *expiratory positive airway pressure*); $P_{m\acute{e}dia}$, pressão média nas vias aéreas; I, inspiração; E, expiração. Ver texto para explicação.

nas vias aéreas são mais baixas durante a APRV do que durante a VMC (com volumes correntes equivalentes) (3). A melhora na oxigenação arterial com APRV ocorre gradualmente em 24 horas (6).

Desvantagens

Os benefícios da APRV são perdidos se o paciente não tiver esforços respiratórios espontâneos. Desvantagens adicionais da APRV são enumeradas a seguir.

1. Asma grave e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são contraindicações relativas à APRV devido à incapacidade de esvaziar os pulmões rapidamente durante a fase de liberação de pressão da APRV (3).
2. O DC frequentemente está diminuído durante a APRV devido à elevada pressão média das vias aéreas, mas esse efeito é menos pronunciado do que a depressão cardíaca durante a VOA (3).

VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA

Ventilação não invasiva (VNI) é direcionada para pacientes com insuficiência respiratória aguda que irão se beneficiar de suporte ventilatório, mas podem não necessitar VM convencional (que requer intubação endotraqueal). A VNI é fornecida por meio de máscaras faciais ajustadas, que obviam a necessidade (e as complicações) da intubação endotraqueal. Embora a VNI tenha aplicações em pacientes internados e ambulatoriais, a descrição seguinte é limitada ao uso de VNI na insuficiência respiratória aguda (7, 8).

Modos de ventilação

Há três modos de ventilação disponíveis para VNI: (a) pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), (b) *pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis* (BiPAP, do inglês *bilevel positive pressure airway*), e (c) *ventilação com pressão de suporte* (PSV, do inglês *pressure support ventilation*). Os dois últimos modos de ventilação (ou seja, BiPAP e PSV) também são chamados de *ventilação não invasiva com pressão positiva* (VNIPP).

Pressão positiva contínua das vias aéreas

A CPAP é a respiração espontânea em uma PEEP, como ilustrada no painel superior da Figura 27.2. CPAP é simples no formato e requer apenas uma fonte de oxigênio e uma máscara facial com uma válvula expiratória que mantenha uma PEEP (isto é, uma máscara CPAP). O principal efeito da CPAP é aumentar a capacidade funcional residual (isto é, o volume nos pulmões ao final da expiração). A CPAP geralmente é ajustada em 5 a 10 cm H₂O.

LIMITAÇÕES: a CPAP é uma forma limitada de suporte ventilatório, porque não aumenta o volume corrente, e isso limita o seu uso na insuficiência respiratória aguda. O principal uso da CPAP na insuficiência respiratória aguda é em pacientes com edema pulmonar cardiogênico, e o benefício

da CPAP nessa condição pode ser o resultado de suporte hemodinâmico mais do que suporte ventilatório (ver adiante).

Pressão positiva das vias aéreas em dois níveis

A pressão positiva das vias aéreas em dois níveis (BiPAP) é a CPAP que se alterna entre dois níveis de pressão. Isso é ilustrado no painel inferior da Figura 27.2. A BiPAP é, na verdade, uma variante da ventilação com liberação da pressão das vias aéreas (APRV), que é mostrada no painel do meio da Figura 27.2. A única diferença entre a BiPAP e a APRV é a quantidade de tempo distribuído para o nível de pressão alta e de pressão baixa; isto é, com a APRV, a maior parte do tempo é com o nível de pressão alta, e com a BiPAP a maior parte do tempo é gasto com o nível de pressão baixa. O nível de pressão alta na BiPAP é chamado *pressão positiva inspiratória nas vias aéreas* (IPAP), e o nível de pressão baixa é chamado de *pressão positiva expiratória nas vias aéreas* (EPAP).

A BiPAP resulta em pressões médias mais altas nas vias aéreas do que a CPAP, e isso ajuda a promover o recrutamento alveolar. A BiPAP não aumenta diretamente os volumes correntes, mas o efeito da BiPAP sobre o recrutamento alveolar aumentará a complacência pulmonar (distensibilidade pulmonar) e isso resultará em volumes correntes maiores com as mesmas alterações na pressão intratorácica. Portanto, a BiPAP pode aumentar indiretamente os volumes correntes.

AJUSTES DO VENTILADOR: a BiPAP (que requer um ventilador especializado) pode ser iniciada com o seguinte ajuste inicial: IPAP = 10 cm H₂O, EPAP = 5 cm H₂O, tempo inspiratório (duração da IPAP) = 3 segundos. (A IPAP é adicionada à EPAP, logo uma IPAP de 10 cm H₂O com uma EPAP de 5 cm H₂O corresponde a uma pressão de pico de 15 cm H₂O.) Ajustes adicionais na pressão são determinados pelas alterações resultantes nas trocas gasosas (isto é, proporção PaO₂/FiO₂ e PaCO₂), e sinais de sofrimento respiratório (p. ex., frequência respiratória [FR]). As pressões máximas acima de 20 cm H₂O geralmente não são aconselhadas porque são mal toleradas por pacientes e também promovem vazamentos.

Ventilação com pressão de suporte

A ventilação com pressão de suporte (PSV) é descrita no Capítulo 26. A PSV fornece inspirações deflagradas pelo paciente e volumes correntes regulados por pressão. A velocidade de fluxo inspiratório na PSV tem um padrão de fluxo desacelerante, e o volume corrente regulado por pressão é finalizado quando a necessidade de fluxo inspiratório diminui para 25% do nível máximo (ver Figura 25.3, Capítulo 25). A CPAP geralmente é combinada com a PSV para aumentar a capacidade funcional residual. A combinação de aumento do volume corrente e aumento do volume pulmonar de repouso torna a PSV com CPAP o método preferido de VNI (com algumas exceções, descritas posteriormente).

AJUSTES DO VENTILADOR: a PSV geralmente é iniciada com uma pressão de insuflação de 10 cm H₂O e um nível de CPAP de 5 cm H₂O. (A pressão

de insuflação é adicionada ao nível de CPAP, de modo que uma pressão de insuflação de 10 cm H₂O com uma CPAP de 5 cm H₂O resulta em uma pressão de pico de 15 cm H₂O.) Como descrito para a BiPAP, outros ajustes nas pressões são determinados pelas alterações resultantes nas trocas gasosas e sinais de sofrimento respiratório, mas pressões de pico acima de 20 cm H₂O geralmente não são aconselhadas porque são mal toleradas pelos pacientes e promovem vazamentos.

Seleção do paciente

A seleção do paciente é o fator individual mais importante na determinação do sucesso ou falência da VNI (7, 8). Os critérios de seleção de pacientes para VNI são apresentados como uma lista de verificação na Tabela 27.2.

1. O primeiro passo é identificar pacientes que podem precisar suporte ventilatório. Esses pacientes têm sinais de sofrimento respiratório (p. ex., taquipneia, uso de músculos acessórios da respiração, paradoxo abdominal) mais hipoxemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) ou hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg).
2. O próximo passo é identificar pacientes que são candidatos à VNI. Enquanto algumas causas de insuficiência respiratória aguda são manejadas com mais sucesso do que outras com a VNI (ver adiante), todos os pacientes devem ser considerados candidatos à VNI se todas as condições a seguir estiverem presentes: (a) a insuficiência respiratória aguda não é uma ameaça imediata à vida, (b) não há um distúrbio circulatório com risco à vida (p. ex., choque circulatório), (c) o paciente está acordado ou é estimulável e cooperativo, (d) os mecanismos de proteção das vias aéreas estão intactos (p. ex., reflexos de vômito e tosse), (e) não há hematêmese ou vômitos recorrentes, (f) não há anomalia facial que impeça o uso de uma máscara facial ajustada (p. ex., um trauma facial re-

Lista de verificação para ventilação não invasiva

A. O paciente tem:	SIM	NÃO
1. Sinais de sofrimento respiratório?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ e/ou $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Se a resposta for SIM a ambas, responda às seguintes perguntas.		
C. O paciente tem:	SIM	NÃO
1. Insuficiência respiratória que é uma ameaça imediata à vida?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Um distúrbio circulatório com risco à vida (p. ex., choque)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. Coma, agitação grave ou convulsões não controladas?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
4. Incapacidade de proteger as vias aéreas?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. Hematêmese ou vômitos recorrentes?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
6. Edema de laringe, trauma facial ou trauma craniano e cirurgia do pescoço recentes?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
D. Se a resposta for NÃO a todas as perguntas, o paciente é um candidato à ventilação não invasiva (VNI).		

cente) e (g) não há obstrução que impeça o suporte ventilatório efetivo por meio da máscara facial (p. ex., edema laringeal).

3. A progressão da insuficiência respiratória pode limitar o sucesso da VNI (7, 8), de modo que não deve haver retardos no início da VNI para os candidatos adequados.

Eficácia

O sucesso da VNI em evitar a intubação endotraqueal varia em diferentes distúrbios clínicos, que podem ser organizados de acordo com as principais anormalidades das trocas gasosas associadas com a insuficiência respiratória, isto é, hipercapnia ou hipoxemia.

Insuficiência respiratória hipercápnica

EXACERBAÇÃO AGUDA DE DPOC: o maior benefício com a VNI na insuficiência respiratória aguda é em pacientes com exacerbação aguda de DPOC e retenção de CO₂ (9, 10). Os benefícios da VNI em pacientes com exacerbação aguda de DPOC são demonstrados na Figura 27.3 (9). O uso da VNI está associado com um acentuado declínio na taxa de intubação endotraqueal e na taxa de mortalidade. Esses resultados são corroborados em 14 estudos clínicos (10); como resultado, *a ventilação não invasiva é considerada uma terapia de primeira linha para exacerbações agudas de DPOC associada com hipercapnia* (7, 8). O modo preferido de ventilação nessa condição é PSV com CPAP.

SÍNDROME DE HIPOVENTILAÇÃO DA OBESIDADE: a VNI reduz a gravidade da hipercapnia em pacientes ambulatoriais com síndrome de hipoventilação da obesidade (11) e, independentemente de alguns estudos com pacientes de UTI, a VNI é recomendada como uma medida de rotina para pacientes com síndrome de hipoventilação da obesidade que são admitidos com insuficiência respiratória aguda (12). A CPAP ou a BiPAP podem ser usadas nessa condição.

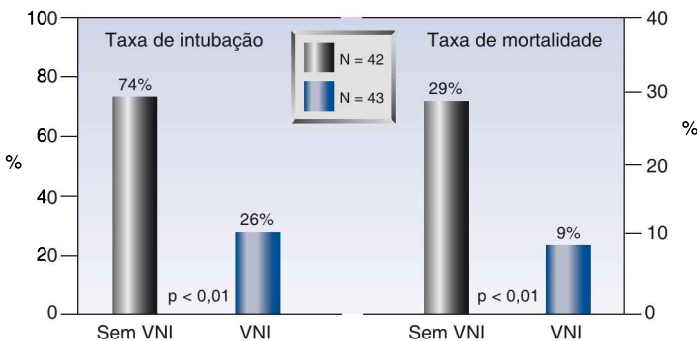


FIGURA 27.3 Impacto da ventilação não invasiva (VNI) na taxa de intubação e taxa de mortalidade hospitalar em pacientes com insuficiência respiratória hipercápnica secundária à exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Pacientes designados para VNI receberam ventilação com pressão de suporte por pelo menos seis horas cada dia até a intubação ou recuperação. N, número de pacientes em cada grupo estudado. Dados da Referência 9.

ASMA: a VNI não foi avaliada adequadamente no estado asmático, mas as evidências disponíveis mostram que a VNI acelera a resolução da doença aguda e diminui a duração da permanência na UTI e no hospital (13).

Insuficiência respiratória hipoxêmica

A taxa de falha da VNI para evitar a intubação endotraqueal nos estados de doença associados com insuficiência respiratória hipoxêmica é resumida na Figura 27.4 (14). A taxa de falha é menor em pacientes com edema pulmonar cardiogênico e maior em pacientes com pneumonia adquirida na comunidade e SARA.

EDEMA PULMONAR CARDIOGÊNICO: a VNI é bem-sucedida na redução da necessidade de intubação, e redução da taxa de mortalidade, em uma grande maioria de pacientes com edema pulmonar cardiogênico (15, 16). A maior experiência nessa condição tem sido com CPAP (a 10 cm H₂O), mas a BiPAP produz resultados equivalentes (17). Os melhores desfechos podem estar relacionados a um melhor desempenho cardíaco, porque a VNI pode aumentar o DC em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica (17). Esse efeito é atribuído aos efeitos redutores da pós-carga da pressão positiva intratorácica (ver Capítulo 25).

SARA: a VNI tem tido sucesso limitado em pacientes com SARA. A taxa de sucesso é maior com a PSV mais CPAP (17) do que com a CPAP sozinha (18), e o sucesso é mais provável quando a SARA tem uma fonte extrapulmonar (p. ex., bacteriemia) (14). Se a VNI for tentada em pacientes com SARA, o modo preferido é a PSV com CPAP, ao passo que a CPAP sozinha deve ser evitada (8).

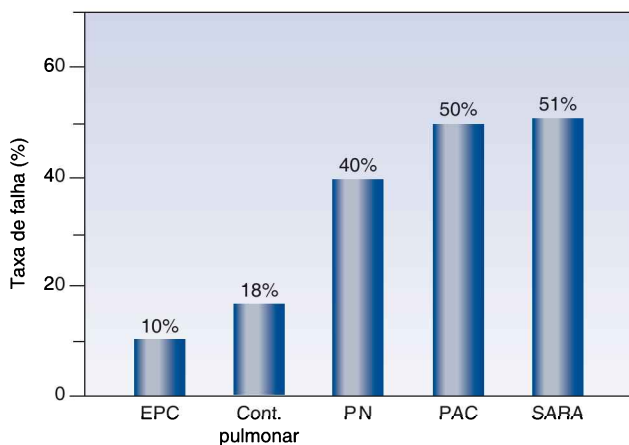


FIGURA 27.4 Taxa de falha da ventilação não invasiva (VNI) para prevenção de intubação endotraqueal em relação à etiologia da insuficiência respiratória hipoxêmica. EPC, edema pulmonar cardiogênico; Cont. pulmonar, contusão pulmonar; PN, pneumonia nosocomial; PAC, pneumonia adquirida na comunidade; SARA, síndrome de angústia respiratória aguda. Dados da Referência 14.

Monitoração

O sucesso ou falha da VNI em qualquer paciente individual não deve ser predeterminado pela etiologia da falência respiratória, mas sim pela resposta do paciente na primeira hora após a instalação da VNI. Isso é ilustrado na Figura 27.5 para pacientes com falência respiratória hipercápnica e hipoxêmica (14, 19). A falha em melhorar as trocas gasosas significativamente após uma hora de VNI é evidência de que a VNI está falhando como uma modalidade de suporte. Nesse ponto, o curso de ação adequado é a intubação endotraqueal imediata. O retardo na intubação apenas traz problemas (ver Palavra Final).

Eventos adversos

Os eventos adversos durante a VNI incluem a distensão gástrica, úlceras de pressão na ponte do nariz por máscaras apertadas e pneumonia nosocomial.

Insuflação gástrica

A principal preocupação durante a VNI é a distensão gástrica por gás insuflado. Contudo, isso não parece ser um problema comum, e um estudo medindo as pressões de abertura superior esofágica indica que *pressões menores do que 30 cm H₂O não devem causar insuflação gástrica* (20). Embora as sondas nasogástricas sejam colocadas normalmente para descompressão gástrica durante a VNI, evitar sondas nasogástricas é uma prática segura em pacientes que não desenvolvem distensão abdominal durante a VNI (21).

Pneumonia nosocomial

A aplicação de pressão positiva às vias aéreas pode retardar a eliminação mucociliar e predispor à pneumonia nosocomial durante a VNI. Em estudos comparando a VNI à intubação endotraqueal, a incidência de pneumonia nosocomial durante a VNI foi de 8 a 10%, mas isso foi menos da metade

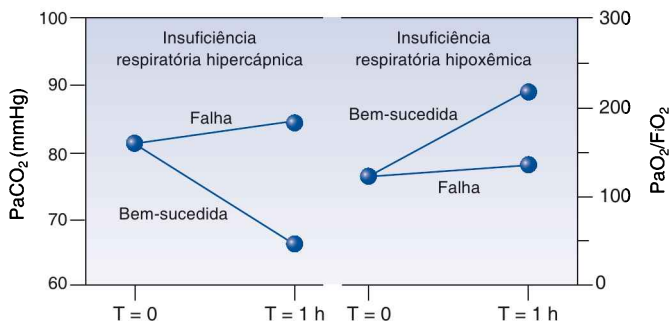


FIGURA 27.5 Respostas à primeira hora de ventilação não invasiva (VNI) para prever o sucesso ou falha em pacientes com insuficiência respiratória hipercápnica e hipoxêmica. PaO₂, Pressão parcial arterial de oxigênio; FiO₂, fração inspirada de oxigênio; PaCO₂, pressão parcial arterial de gás carbônico. Dados das Referências 14 e 19.

da incidência de pneumonia nosocomial durante a intubação endotraqueal (19-22%) (22, 23).

PALAVRA FINAL

Não esquecer de intubar

A crescente popularidade da VNI tende a ofuscar o valor da intubação endotraqueal. As regras simples sobre intubação endotraqueal merecem atenção.

Regra nº1: **hesitação atrai problemas**. Há uma tendência a confiar na VNI e retardar a intubação o máximo possível na esperança que se torne desnecessária. Todavia, atrasos na intubação geram riscos desnecessários para o paciente porque a intubação de emergência em pacientes que estão *in extremis* pode ser problemática, bem como perigosa. Logo que a intubação se torna uma consideração séria, deve-se intubar o paciente e assumir o controle das vias aéreas sem demora.

Regra nº2: **a intubação endotraqueal não é “o beijo da morte”**. A percepção de que “uma vez no ventilador, sempre no ventilador” é um engano que nunca deve influenciar a decisão de intubar um paciente para um suporte ventilatório completo. Estar no ventilador não cria dependência do ventilador, mas, ter uma doença cardiopulmonar ou neuromuscular grave, sim.

REFERÊNCIAS

Modos de ventilação de resgate

1. Pipeling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521–2527.
2. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18:319–321.
3. Stawicki SP, Goyal M, Sarini B. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): a practical guide. *J Intens Care Med* 2009; 24:215–229.
4. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Feb 28:CD004085.
5. Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: Part 2: airway pressure release ventilation. *Respir Care* 2011; 56:190–206.
6. Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, et al. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. *Crit Care Med* 1994; 149:1550–1556.

Ventilação não invasiva

7. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35:2402–2407.
8. Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, et al, as the Canadian Critical Care Trials Group /Canadian Critical Care Society Noninvasive Ventilation Guidelines Group. Clinical prac-

- tice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *Canad Med Assoc J* 2011; 183:E195–E214.
9. Brochard L, Manceiro J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817–822.
 10. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; July 8:CD004104.
 11. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, et al. Randomised trial of CPAP vs. bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008; 63:395–401.
 12. BaHamman A. Acute ventilatory failure complicating obesity hypoventilation: update on a 'critical care syndrome'. *Curr Opin Pulm Med* 2011 16:543–551.
 13. Gupta D, Nath A, Agarwal R, Behera D. A prospective randomised controlled trial on the efficacy of noninvasive ventilation in severe acute asthma. *Respir Care* 2010; 55:536–543.
 14. Antonelli M, Conti G, Moro ML, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27:1718–1728.
 15. Masip J, Roque M, Sanchez B, et al. Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 3124–3130.
 16. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; July 16:CD005351.
 17. Acosta B, DiBenedetto R, Rahimi A, et al. Hemodynamic effects of noninvasive bilevel positive airway pressure on patients with chronic congestive heart failure with systolic dysfunction. *Chest* 2000; 118:1004–1009.
 18. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask. *JAMA* 2000; 284:2352–2360.
 19. Anton A, Guell R, Gomez J, et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest* 2000; 117:828–833.
 20. Wenans CS. The pharyngoesophageal closure mechanism: a manometric study. *Gastroenterology* 1972; 63:769–777.
 21. Meduri GU, Fox RC, Abou-shala N, et al. Noninvasive mechanical ventilation via face mask in patients with acute respiratory failure who refused endotracheal intubation. *Crit Care Med* 1994; 22:1584–1590.
 22. Girou E, Schotgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 200; 284:2361–2367.
 23. Carlucci A, Richard J-C, Wysocki M, et al. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation: an epidemiological study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 874–880.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

O PACIENTE DEPENDENTE DE VENTILADOR

*Olhos e ouvidos são testemunhas ruins para os homens
se eles tiverem almas que não compreendam sua linguagem.*

Heráclito
Sec. VI a.C

Este capítulo descreve as práticas e as preocupações comuns envolvidas nos cuidados com pacientes dependentes do ventilador. O foco, aqui, é nas vias aéreas artificiais (tubos endotraqueais e de traqueostomia) e complicações mecânicas da ventilação com pressão positiva (p. ex., pneumotórax). As complicações infecciosas da ventilação mecânica (VM) (isto é, traqueobronquite e pneumonia) são descritas nos próximos capítulos.

VIAS AÉREAS ARTIFICIAIS

A ventilação com pressão positiva é fornecida por meio de uma variedade de tubos plásticos que são introduzidos na traqueia passando pelas cordas vocais (tubos endotraqueais) ou são inseridos diretamente na traqueia (tubos de traqueostomia) (1-3). Esses tubos são equipados com um balão inflável na porção distal (chamado balonete) que é usado para vedar a traqueia e impedir que os volumes de insuflação escapem pela laringe.

Tubos endotraqueais

Os tubos endotraqueais variam em comprimento de 25 a 35 cm e são numerados de acordo com o seu diâmetro interno, que varia de 5 a 10 mm (p. ex., um tubo endotraqueal "tamanho 7" terá um diâmetro interno de 7 mm). Para adultos, o diâmetro dos tubos endotraqueais deve ser de pelo menos 7 mm e, preferivelmente, de 8 mm. Tubos menores impedem a eliminação de secreções e criam uma maior resistência ao fluxo de ar quando se tenta desmamar do ventilador.

Posição adequada do tubo

A avaliação da posição do tubo endotraqueal é mandatória após a intubação. O raio X de tórax portátil na Figura 28.1 mostra a posição adequada de um tubo endotraqueal. Quando a cabeça está em posição neutra, a ponta do tubo endotraqueal deve estar 3 a 5 cm acima da carina, ou no meio do caminho entre a carina e as cordas vocais. (Se não estiver visível, a carina principal geralmente está acima do interespaço T4-T5 em um raio X portátil.) A cabeça está em posição neutra quando a borda inferior da mandíbula se projeta sobre a espinha cervical inferior (C5-C6). A flexão ou extensão da cabeça e do pescoço causam deslocamento de 2 cm da ponta do tubo endotraqueal (2).

Migração dos tubos

Os tubos endotraqueais podem migrar distalmente e entrar no brônquio principal direito (que tem um curso reto para baixo a partir da traqueia). O que pode acontecer a seguir é mostrado na Figura 28.2; isto é, a ventilação seletiva de um pulmão resulta em atelectasia progressiva no pulmão não ventilado.

Há duas medidas que podem reduzir a incidência de migração do tubo endotraqueal. Primeiro, nas intubações orotraqueais, não deixar a ponta do tubo endotraqueal avançar além de 21 cm a partir dos dentes em mulheres e 23 cm em homens (3). Segundo, monitorar a posição dos tubos endotraqueais em radiografias realizadas regularmente e manter a ponta do tubo a pelo menos 3 cm acima da carina.

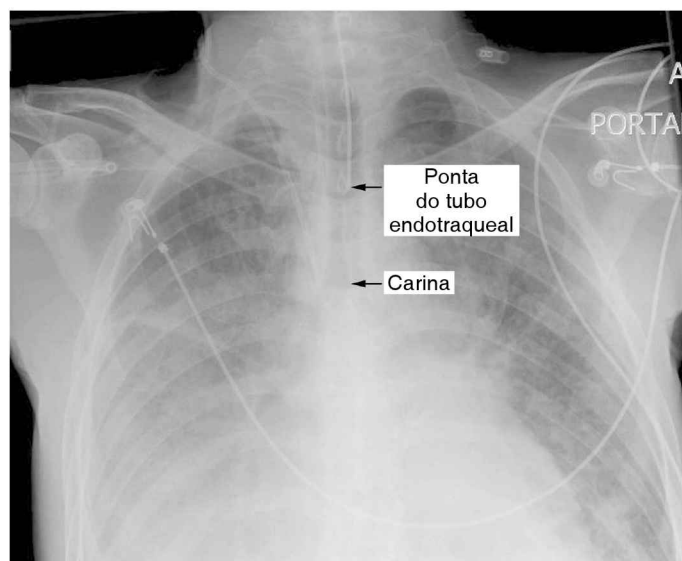


FIGURA 28.1 Raio X de tórax portátil mostrando a posição adequada de um tubo endotraqueal, com a ponta localizada no meio da distância entre a entrada torácica e a carina.

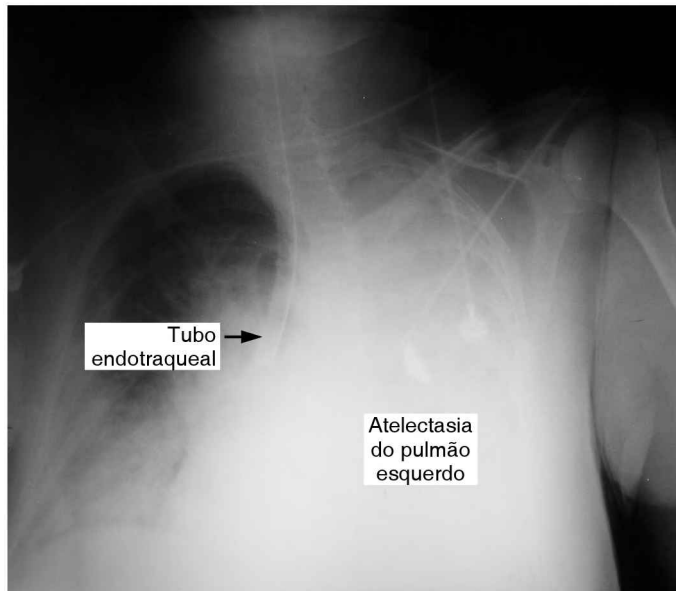


FIGURA 28.2 Raio X portátil do tórax mostrando a ponta de um tubo endotraqueal no brônquio principal direito. A opacificação do hemitórax esquerdo representa atelectasia do pulmão esquerdo.

Dano laríngeo

O risco de lesão laríngea com os tubos endotraqueais é uma preocupação importante e é o principal motivo da realização de traqueostomias quando se antecipa uma intubação prolongada. O espectro do dano laríngeo inclui ulcerações, granulomas, paresia das cordas vocais e edema de laringe. Alguns tipos de dano da laringe geralmente são evidentes após 72 horas de intubação translaríngea (4), e o edema de laringe é relatado em 5% dos casos. Felizmente, a maioria dos casos de lesão laríngea não resulta em obstrução significativa das vias aéreas ou lesão permanente, e a lesão se resolve dentro de algumas semanas após a extubação (5). O problema do edema de laringe após a extubação é descrito no Capítulo 30.

Tubos de drenagem subglótica

O papel proeminente da aspiração das secreções orais na patogênese da pneumonia associada à ventilação mecânica levou à introdução de tubos endotraqueais desenhados especialmente, capazes de drenar as secreções orais que se acumulam imediatamente acima do balonete inflado. Esses tubos podem reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (6) e são descritos em mais detalhes no próximo capítulo.

Traqueostomia

A traqueostomia é preferida em pacientes que requerem ventilação mecânica prolongada (> 2 semanas). Há várias vantagens na traqueostomia, inclusive maior conforto do paciente, acesso mais fácil às vias aéreas e menor risco de lesão laríngea.

Momento da traqueostomia

O momento ideal para realização de uma traqueostomia tem sido discutido há anos. Estudos recentes comparando a traqueostomia precoce (uma semana após a intubação) com a traqueostomia tardia (duas semanas após a intubação) mostraram o seguinte:

1. A traqueostomia precoce não reduz a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica e não reduz a taxa de mortalidade (7, 8).
2. A traqueostomia precoce reduz as necessidades de sedação e promove a mobilização precoce (8).

Com base na pneumonia e nos dados sobre mortalidade, a traqueostomia é recomendada após duas semanas após a intubação endotraqueal (9). Se for considerado o conforto do paciente, é razoável *considerar traqueostomia após 7 a 10 dias de intubação, se houver pouca probabilidade de extubação na semana seguinte.*

Técnicas

O método tradicional de se realizar uma traqueostomia como um procedimento cirúrgico aberto foi substituído em popularidade por *traqueostomia dilatacional percutânea*, na qual um guia é passado por uma pequena punção na parede anterior da traqueia e é usado para introduzir o tubo de traqueostomia no lúmen da traqueia (10). (Isso é análogo à técnica de Seldinger usada para inserir os cateteres venosos centrais [CVCs] mostrados na Figura 1.5, Capítulo 1). Essa técnica é realizada à beira do leito e está associada com menor perda sanguínea e menos infecções locais do que as traqueostomias cirúrgicas (9, 11).

A técnica conhecida como *cricotireoidotomia* é usada apenas para acesso de emergência a uma via aérea. A traqueia é penetrada através da membrana cricotireóidea, logo abaixo da laringe, e há uma elevada incidência de lesão laríngea e estenose subglótica. Os pacientes que sobrevivem após a cricotireoidotomia devem ser submetidos a uma traqueostomia regular (cirúrgica ou percutânea) tão logo estejam estáveis (12).

Complicações

A morbidade e a mortalidade associadas à traqueostomia têm declinado nos últimos anos. A combinação de traqueostomia cirúrgica e percutânea tem taxa de mortalidade menor do que 1%, e as complicações imediatas (isto é hemorragia e infecção) ocorrem em menos de 5% dos casos (11, 12).

DECANULAÇÃO ACIDENTAL: uma complicação aguda que merece ser citada é a decanulação acidental. Se o tubo de traqueostomia for deslocado antes de o estoma do trato estar maduro (o que leva cerca de uma semana), o trato se fecha rapidamente, e a reinserção às cegas do tubo pode criar um falso trajeto. Quando o tubo da traqueostomia é deslocado dentro de poucos dias da inserção, o paciente deve ser reintubado antes de tentar reinserir o tubo de traqueostomia.

ESTENOSE DA TRAQUEIA: a complicação mais temida da traqueostomia é a estenose de traqueia, uma complicação tardia que aparece nos primeiros seis meses após a remoção do tubo. A maioria dos casos de estenose traqueal ocorre no local da incisão na traqueia e é causada por estreitamento traqueal após o fechamento do estoma. A incidência de estenose traqueal varia de 0 a 15% em relatos individuais (12), mas a maioria dos casos é assintomática. O risco de estenose traqueal é o mesmo com as traqueostomias cirúrgicas e percutâneas (9).

Manejo do balonete

A ventilação com pressão positiva requer a vedação na traqueia para impedir que o gás escape pela laringe. Isso é criado por balões infláveis (chamados balonetes) situados em torno da porção distal dos tubos traqueais. Uma ilustração de um tubo de traqueostomia com um balonete inflado é mostrada na Figura 28.3. O balonete é ligado a um balão-piloto que tem uma válvula unidirecional. Uma seringa é ligada ao balão-piloto e ar é injetado no balonete até que não haja evidência de vazamento em torno dele (o balão piloto irá inflar à medida que o balonete infla).

A pressão no balonete (medida com um medidor de pressão conectado ao balão-piloto) não deve exceder a 25 mmHg (13). Esse limite de pressão se baseia na suposição de que a pressão capilar hidrostática na parede da traqueia é de 25 mmHg, e assim as pressões externas (no balonete) acima de 25 mmHg podem comprimir os capilares subjacentes e produzir lesão isquêmica e necrose traqueal. Felizmente, os formatos alongados dos balonetes permitem uma maior dispersão da pressão, permitindo também vedar a traqueia com pressões relativamente baixas.

Vazamento do balonete

Os vazamentos do balonete geralmente são detectados por sons audíveis durante a insuflação pulmonar (criados pelo gás que flui por meio das cordas vocais). Os vazamentos dos balonetes raramente são causados por ruptura do balonete (14), sendo, em geral, o resultado de contato não uniforme entre o balonete e a parede da traqueia, ou disfunção da válvula no balão-piloto.

SOLUÇÃO DE PROBLEMAS: se um vazamento é audível, o paciente deve ser separado do ventilador e os pulmões devem ser inflados manualmente com uma bolsa. Se o vazamento envolve o tubo endotraqueal, deve-se verificar a sua posição para determinar se ele está saindo da traqueia. Se isso for uma possibilidade, é possível desinflar o balonete e avançar o tubo.

Se essa medida não for bem-sucedida, o tubo deve ser substituído (ou um instrumento de fibra óptica pode ser avançado pelo tubo para garantir que ele ainda esteja nos pulmões). Ar nunca deve ser adicionado ao balonete às cegas, porque o tubo pode estar comprimindo a traqueia e a insuflação do tubo pode lesar as cordas vocais. Se o vazamento envolver o tubo de traqueostomia, ar pode ser adicionado ao balonete em uma tentativa de produzir vedação. Se isso eliminar o vazamento, a pressão no balonete deve ser medida e estar ≤ 25 mmHg. Se a pressão estiver acima de 25 mmHg, ou o vazamento persistir, independentemente da adição de volume, o tubo de traqueostomia deve ser substituído (por um tubo de maior diâmetro, se possível).

CUIDADO COM AS VIAS AÉREAS

Aspiração

A aspiração de rotina para limpar as secreções tem sido uma prática-padrão no cuidado de pacientes dependentes do ventilador. Contudo, a superfície interna das vias aéreas artificiais são colonizadas por biofilmes contendo organismos patogênicos (ver Figura 28.4), e o ato de passar um cateter de aspiração nos tubos pode deslocar esses biofilmes e inocular os pulmões com organismos patogênicos (15, 16). Como resultado, *a aspiração endotraqueal não é mais recomendada como um procedimento de rotina, mas deve ser realizada apenas quando há secreções* (17).

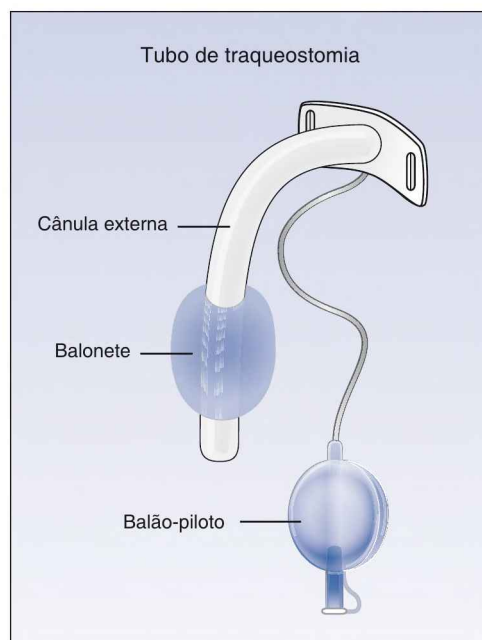


FIGURA 28.3 Um tubo de traqueostomia com o balonete inflado.

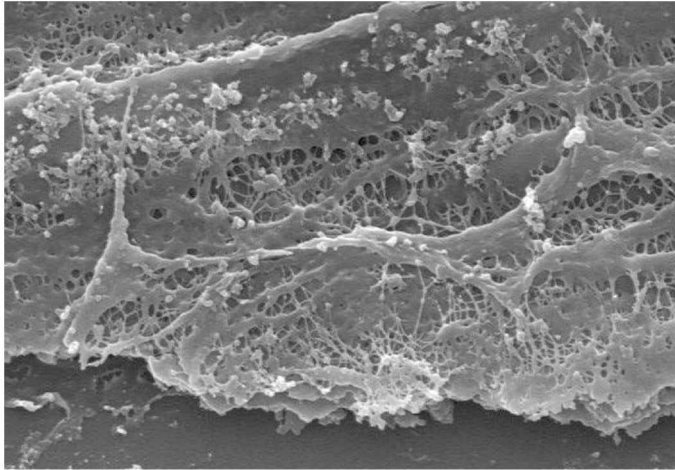


FIGURA 28.4 Microfotografia eletrônica mostrando um biofilme na superfície interna de um tubo endotraqueal. Imagem da Referência 16.

Instilação de solução salina

A solução salina frequentemente é instilada na traqueia para facilitar a limpeza das secreções, mas essa prática *não é mais aconselhada como um procedimento de rotina* (17) por dois motivos: (a) a solução salina não pode liquefazer ou reduzir a viscosidade das secreções respiratórias (como descrito a seguir), e (b) as injeções de salina podem deslocar organismos patogênicos que colonizam a superfície interna dos tubos traqueais. Um estudo mostrou que a injeção de 5 mL de solução salina pode deslocar até 300.000 colônias de bactérias viáveis da superfície interna dos tubos endotraqueais (18).

Viscosidade das secreções respiratórias

As secreções respiratórias criam uma manta que cobre a superfície mucosa das vias aéreas. Essa manta tem uma camada hidrofílica (hidrossolúvel) e uma camada hidrofóbica (insolúvel em água). A camada hidrofílica está virada para dentro e mantém a superfície mucosa úmida. A camada hidrofóbica está virada para fora, em direção ao lúmen das vias aéreas. A camada externa é composta de uma rede de cadeias mucoproteicas (chamadas de fios de muco) que são mantidos unidos por pontes dissulfídicas. Essa rede captura partículas e detritos nas vias aéreas. A combinação da rede mucoproteica com os detritos capturados é o que determina o comportamento viscoelástico das secreções respiratórias. Como a camada que contribui para a viscosidade das secreções respiratórias não é hidrossolúvel, *a solução salina não irá reduzir a viscosidade das secreções respiratórias*. (A adição de salina às secreções respiratórias espessas é como derramar água sobre graxa.)

O acúmulo de secreções viscosas pode resultar em uma condição como aquela mostrada na Figura 28.5, na qual um “tampão” tenaz obstrui completamente uma via aérea principal. Nessa situação, um agente mucolítico,

como a *N-acetilcisteína* (NAC) (Mucomyst®) pode ajudar a romper o tampão e aliviar a obstrução. A NAC é um tripeptídeo contendo um radical sulfidrílica, que é mais conhecido como o antídoto para a superdosagem de paracetamol, mas é, também, um agente mucolítico que age rompendo as pontes dissulfídricas entre as cadeias de mucoproteínas no escarro (19). O medicamento está disponível em uma preparação líquida (solução a 10 ou 20%) que pode ser administrada em aerossol ou injetada diretamente nas vias aéreas (Tabela 28.1). A NAC aerossolizada deve ser evitada quando possível porque é irritante das vias aéreas e pode provocar tosse e broncoespasmo (particularmente em asmáticos). A instilação direta de NAC no tubo traqueal é preferida, especialmente quando há uma obstrução.

Se a injeção intratraqueal de NAC não aliviar a obstrução, deve ser realizada uma broncoscopia (a NAC é aplicada diretamente no tampão mucoso). Após o alívio da obstrução, a NAC pode ser instilada duas a três vezes ao dia pelos próximos dois dias. O uso diário da NAC não é aconselhável, porque a solução da medicação é hipertônica (mesmo com a adição de solução salina) e pode provocar broncorreia.

RUPTURA ALVEOLAR

Uma das manifestações da lesão pulmonar induzida pelo ventilador é a distensão alveolar e volutrauma. Uma das consequências clínicas do volutrauma é a ruptura alveolar com escape de gás dos espaços aéreos distais. Essa forma de lesão, que é chamada erroneamente de *barotrauma pulmonar*, ocorre em até 25% dos pacientes que recebem VM (20).

Apresentação clínica

O escape de gás dos alvéolos pode produzir uma variedade de manifestações clínicas. O gás alveolar pode dissecar os planos teciduais e produzir *enfisema pulmonar intersticial*, podendo mover-se para o mediastino e produzir *pneumomediastino*. O gás mediastinal pode se mover para o pescoço e produzir *enfisema subcutâneo*, ou pode passar abaixo do diafragma e produzir *pneumoperitônio*. Finalmente, se a ruptura envolver a pleura visceral, o gás

Terapia mucolítica com N-acetilcisteína

Aerossolterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Usar solução de NAC a 10%. • Misturar 2,5 mL de NAC com 2,5 mL de solução salina e colocar a mistura (5 mL) em um pequeno nebulizador para fornecimento de aerossol. • Aviso: isso pode provocar broncoespasmo e não é recomendado em asmáticos.
Injeção traqueal	<ul style="list-style-type: none"> • Usar solução de NAC a 20%. • Misturar 2 mL de NAC com 2 mL de solução salina e injetar alíquotas de 2 mL na traqueia. • Aviso: volumes excessivos podem produzir broncorreia.

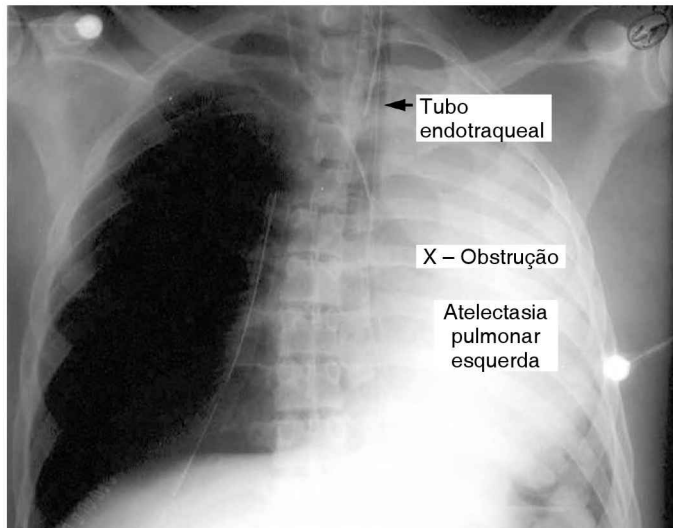


FIGURA 28.5 Raio X portátil de tórax de um paciente intubado mostrando atelectasia do pulmão esquerdo, que geralmente é causado por um tampão mucoso no brônquio principal esquerdo.

irá se acumular no espaço pleural e produzir *pneumotórax*. Cada uma dessas entidades pode ocorrer isoladamente ou em combinação com outras (20, 21).

Pneumotórax

Evidência radiográfica de pneumotórax ocorre em 5 a 15% dos pacientes dependentes do ventilador (20, 21).

Apresentação clínica

As manifestações clínicas podem estar ausentes, ser mínimas ou inespecíficas. O *sinal clínico mais valioso é o enfisema subcutâneo no pescoço e na porção superior do tórax, que é patognomônico de ruptura alveolar. Os sons respiratórios não são confiáveis em pacientes dependentes do ventilador, porque os sons transmitidos pelos tubos do ventilador podem ser confundidos com os sons das vias aéreas.*

Deteção radiográfica

A deteção radiográfica de ar pleural pode ser difícil em posição supina, porque o ar na cavidade pleural não se acumula no ápice pulmonar quando os pacientes estão em posição supina (22). A Figura 28.6 ilustra essa dificuldade. No caso de um pneumotórax traumático, o raio X de tórax não é revelador, mas a TC revela um pneumotórax anterior à esquerda. O ar na cavidade pleural irá se acumular na região mais superior do hemitórax, e, na posição supina, essa região é anterior a ambas as bases pulmonares. Portanto, *coleções basilares e subpulmonares de ar são características de pneumotórax em posição supina (22).*

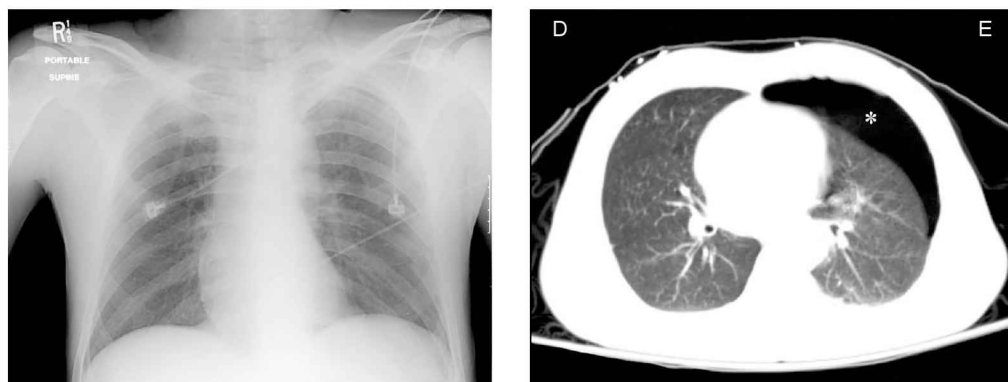


FIGURA 28.6 Uma imagem de raio X portátil e de TC do tórax em um homem jovem com traumatismo fechado de tórax. Um pneumotórax anterior é evidente na imagem da TC (indicado pelo asterisco), mas não é aparente no raio X.

DOBRAS CUTÂNEAS REDUNDANTES: quando o cartucho de filme usado no raio X portátil para exame de tórax é colocado sob o paciente, a pele das costas pode se dobrar sobre si mesma, a borda dessa pele redundante pode criar uma sombra radiográfica que pode ser confundida com um pneumotórax. O aspecto radiográfico de uma dobra cutânea redundante é mostrado na Figura 28.7. O aumento gradual na densidade é produzido pela pele que é dobrada sobre si mesma. Um pneumotórax apareceria como uma linha branca aguda com sombras escuras (ar) de cada lado.

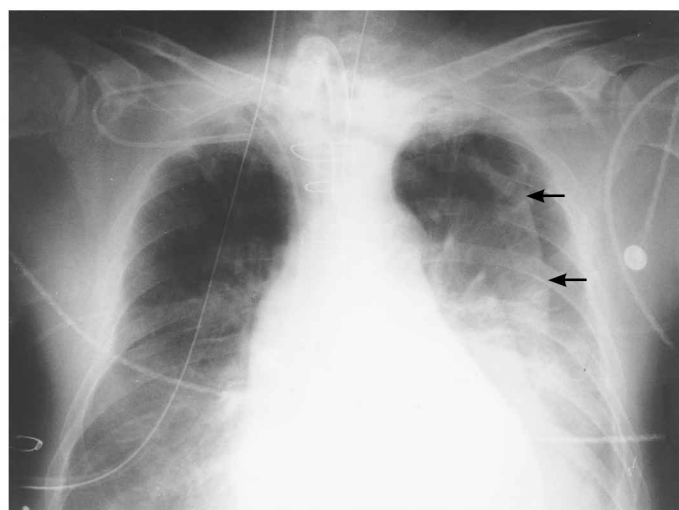


FIGURA 28.7 Raio X portátil de tórax mostrando uma linha ondulada no hemitórax esquerdo. Essa linha é a borda de uma dobra cutânea redundante, e não a borda do pulmão.

Evacuação pleural

A evacuação de ar da cavidade pleural é obtida inserindo-se um dreno torácico através do quarto ou quinto espaço intercostal, ao longo da linha axilar média. O tubo deve ser avançado em direção anterossuperior (porque é aí que o ar se acumula em posição supina). O espaço pleural é drenado de líquido e de ar usando um sistema de três câmaras, como o que é mostrado na Figura 28.8 (23).

Frasco de coleta

O primeiro frasco no sistema coleta líquido do espaço pleural e permite que o ar passe por meio do próximo frasco em série. Como a entrada dessa câmara não está em contato direto com o líquido, o líquido pleural que é coletado não impõe uma pressão de volta ao espaço pleural.

Frasco com selo d'água

O segundo frasco age como uma válvula unidirecional que permite que o ar escape do espaço pleural, mas impede o ar de entrar nesse espaço. Essa válvula unidirecional é criada pela submersão do tubo de entrada na água. Isso impõe uma pressão retrógrada sobre o espaço pleural que é igual à profundidade de submersão do tubo. A pressão positiva no espaço pleural então impede que o ar atmosférico (com pressão zero) entre no espaço pleural. A água então "sela" o espaço pleural da atmosfera circunjacente. Essa pressão com selo d'água geralmente é de 2 cmH₂O.

O ar que é evacuado do espaço pleural passa pela água no segundo frasco e cria bolhas. Assim, a presença de bolhas na câmara de selo d'água é evidência de vazamento continuado de ar broncopleural.

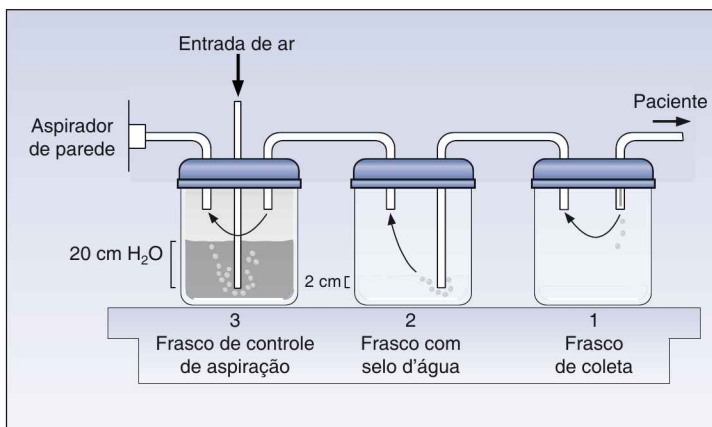


FIGURA 28.8 Um sistema de drenagem pleural-padrão para evacuar ar e líquidos do espaço pleural.

Frasco de controle de sucção

O terceiro frasco no sistema é usado para ajustar um limite máximo sobre a pressão de sucção negativa que é imposta ao espaço pleural. Essa pressão máxima é determinada pela altura da coluna de água no tubo de entrada de ar. A pressão negativa (do aspirador) retira a água do tubo de entrada de ar, e, quando a pressão negativa excede a altura da coluna de água, o ar penetra a partir da atmosfera. Portanto, a pressão no frasco nunca pode se tornar mais negativa do que a altura da coluna de água no tubo de entrada de ar.

A água é adicionada à câmara de controle de sucção para atingir um nível de água de 20 cm. O aspirador então é ativado, e a aspiração aumentada lentamente até que apareçam bolhas na água. Essas bolhas indicam que o ar atmosférico está entrando e, assim, foi atingida uma pressão negativa máxima. O borbulhamento contínuo causa evaporação da água, portanto é imperativo que a altura da água nessa câmara seja verificada periodicamente e seja adicionada mais água, quando necessário.

Por que aspirar?

A prática de usar a aspiração para evacuar o ar da cavidade pleural é, com frequência, desnecessária e potencialmente prejudicial. Embora haja uma percepção de que a aspiração irá ajudar os pulmões a reinflar, estes irão reinflar sem o uso da aspiração. Além do mais, a criação de uma pressão negativa no espaço pleural também cria maior pressão transpulmonar (a diferença de pressão entre os alvéolos e o espaço pleural), aumentando a taxa de ar que flui por meio de uma fístula broncopleural. Assim, *a aplicação de aspiração ao espaço pleural aumenta o vazamento de ar broncopleural*, podendo manter as fístulas broncopleurais patentes. Se houver um vazamento de ar persistente quando a aspiração for aplicada ao espaço pleural, a aspiração deve ser descontinuada. Qualquer ar que se acumula no espaço pleural continuará a ser evacuado quando este se tornar mais positivo do que a pressão do selo d'água.

PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO INTRÍNSECA (OCULTA)

A PEEP intrínseca, oculta (também chamada autoPEEP) é descrita no Capítulo 24 e no Capítulo 25. As características da PEEP intrínseca são ilustradas na Figura 28.9. Essa pressão é o resultado de expiração incompleta, podendo ocorrer em pacientes com obstrução grave ao fluxo de ar, ou durante VM que é muito rápida para permitir a expiração completa (24). Durante a VM convencional, a PEEP intrínseca é provavelmente universal em pacientes com asma grave e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (25, 26), ao passo que também é comum em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (27), embora em baixos níveis (< 3 cm H₂O). É importante enfatizar que a PEEP intrínseca não é aparente quando se monitoram as pressões das vias aéreas (daí o termo "PEEP oculta").

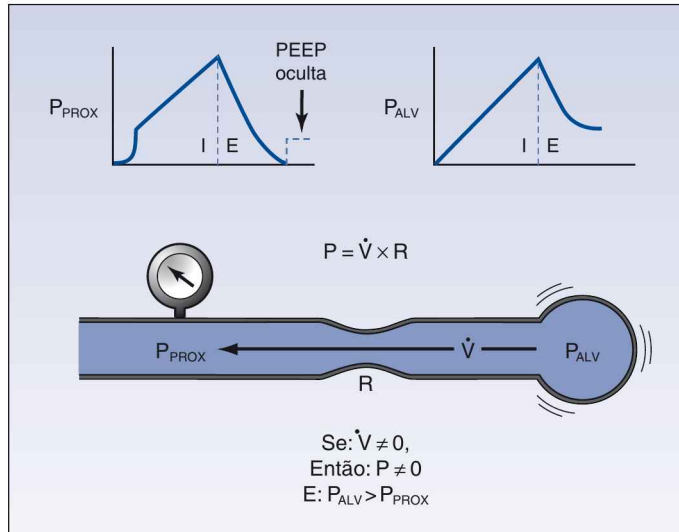


FIGURA 28.9 Características de PEEP intrínseca resultante da exalação incompleta. A presença de um fluxo de ar (\dot{V}) no final da expiração indica uma queda de pressão a partir do alvéolo (P_{ALV}) para as vias aéreas proximais (P_{PROX}). Como mostrado na parte superior da figura, a pressão proximal das vias aéreas retorna a zero ao final da expiração, enquanto a pressão alveolar permanece positiva, daí o termo PEEP oculta. O painel superior esquerdo ilustra o método de oclusão ao final da expiração para medir a PEEP oculta.

Efeitos adversos

A PEEP intrínseca tem vários efeitos adversos, que são resumidos a seguir (24). Assim como ocorre com a PEEP aplicada, muitos desses efeitos adversos não são o resultado do nível de PEEP, mas são devidos à influência da PEEP sobre a pressão alveolar ao final da inspiração e a pressão intratorácica média.

1. A PEEP intrínseca aumenta a pressão intratorácica média, que compromete o retorno venoso e pode diminuir o débito cardíaco (DC).
2. A hiperinsuflação que produz a PEEP intrínseca em pacientes com obstrução grave ao fluxo de ar pode aumentar o trabalho respiratório quando a região da respiração corrente se move para a porção superior achatada da curva de pressão-volume (ver Figura 24.4, Capítulo 24). (Para apreciar esse efeito, fazer uma respiração profunda e depois tentar inspirar ainda mais.)
3. A PEEP intrínseca aumenta a pressão alveolar ao final da inspiração, que aumenta o risco de volutrauma e ruptura alveolar.
4. Quando a PEEP intrínseca passa despercebida, o aumento na pressão alveolar ao final da inspiração (pressão de platô) é interpretada erroneamente como uma redução na complacência dos pulmões e da parede torácica. Quando a complacência torácica é calculada (ver Capítulo 25), o nível total da PEEP (PEEP aplicada mais PEEP intrínseca) deve ser subtraído da pressão alveolar ao final da inspiração (platô).

5. A PEEP intrínseca pode ser transmitida para dentro da veia cava superior (VCS), resultando na impressão equivocada de que a pressão diastólica final (transmural) tenha aumentado.

Monitoração da pressão positiva ao final da expiração intrínseca

A PEEP intrínseca é fácil de detectar, mas difícil de quantificar. O método mais fácil de detecção é a inspeção de uma onda de fluxo expiratório pela presença de fluxo aéreo ao final da expiração (ver Figura 24.5, Capítulo 24). Se a PEEP intrínseca for evidente na onda de fluxo expiratório, o nível de PEEP intrínseca pode ser medido com o método de oclusão expiratória final.

Oclusão expiratória final

A oclusão do circuito expiratório ao final da expiração irá “desmascarar” a PEEP intrínseca, como mostrado na Figura 28.9. A acurácia requer que a oclusão ocorra ao final da expiração, e isso não pode ser cronometrado de modo adequado se o paciente estiver respirando espontaneamente. Portanto, o método de oclusão expiratória final só pode ser realizado em pacientes que não estejam deflagrando respirações no ventilador.

Manejo

As manobras usadas para prevenir ou reduzir a hiperinsuflação e a PEEP intrínseca são todas dirigidas à promoção de esvaziamento alveolar durante a expiração. Essas manobras incluem a redução do volume corrente, o aumento da velocidade de fluxo inspiratório, a redução do tempo inspiratório (na ventilação controlada por pressão) e a redução da frequência respiratória (FR), se possível. Algumas dessas manobras irão reduzir o volume-minuto, o que pode não ser desejável.

Pressão positiva ao final da expiração aplicada

A adição de PEEP extrínseca pode reduzir a hiperinsuflação (e a PEEP intrínseca) por manter as pequenas vias aéreas abertas ao final da expiração. O nível de PEEP aplicada deve ser suficiente para contrabalançar a pressão que leva ao colapso das pequenas vias aéreas (a pressão de fechamento), mas não deve exceder o nível de PEEP intrínseca (de modo que não comprometa o fluxo expiratório) (28). Para se obter isso, o nível de PEEP aplicada deve ser compatível com o de PEEP intrínseca. Como a PEEP intrínseca é difícil de se determinar em pacientes respirando espontaneamente, um método alternativo nestes pacientes é monitorar a resposta do fluxo expiratório final à PEEP aplicada; ou seja, se a PEEP aplicada reduzir ou eliminar o fluxo expiratório final, então ela está reduzindo o nível de PEEP intrínseca. Embora o resultado final ainda seja PEEP (PEEP aplicada, em vez de PEEP intrínseca), a PEEP aplicada ajudará a reduzir o risco de atelectrauma por abertura e fechamento repetitivo das pequenas vias aéreas ao final da expiração.

PALAVRA FINAL

O curso clínico do paciente nos primeiros dias de VM dará uma indicação razoavelmente acurada do que está por vir. Se o paciente não estiver melho-

rando, deve ser realizada uma traqueostomia tão logo ela possa ser feita com segurança. A maior parte do manejo diário na UTI é dirigido à prevenção de outros efeitos adversos (como pneumotórax) e à vigilância desses efeitos, de modo que eles possam ser tratados ou corrigidos rapidamente. Assim, pode-se aprender que, em muitos casos, não se está no controle do curso da doença do paciente.

REFERÊNCIAS

Tubos endotraqueais

1. Gray AW. Endotracheal tubes. *Crit Care Clin* 2003; 24:379–387.
2. Goodman LR. Pulmonary support and monitoring apparatus. In: Goodman LR, Putman CE, eds. *Critical care imaging*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 35–59.
3. Owen RL, Cheney FW. Endotracheal intubation: a preventable complication. *Anesthesiology* 1987; 67:255–257.
4. Gallagher TJ. Endotracheal intubation. *Crit Care Clin* 1992; 8:665–676.
5. Colice GL. Resolution of laryngeal injury following translaryngeal intubation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:361–364.
6. Muscedere J, Rewa O, Mckechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:1985–1991.

Traqueostomia

7. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early vs. late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients. *JAMA* 2010; 303:1483–1489.
8. Trouillet JL, Luyt CE, Guiguet M, et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154:373–383.
9. Freeman BD, Morris PE. Tracheostomy practice in adults with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2012; 40:2890–2896.
10. Ciaglia P. Technique, complications, and improvements in percutaneous dilatational tracheostomy. *Chest* 1999; 115:1229–1230.
11. Freeman BD, Isabella K, Lin N, Buchman TG. A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients. *Chest* 2000; 118:1412–1418.
12. Tracheotomy: application and timing. *Clin Chest Med* 2003; 24:389–398.
13. Heffner JE, Hess D. Tracheostomy management in the chronically ventilated patient. *Clin Chest Med* 2001; 22:5; 10:561–568.
14. Kearl RA, Hooper RG. Massive airway leaks: an analysis of the role of endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1993; 21:518–521.

Cuidado das vias aéreas

15. Adair CC, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25:1072–1076.
16. Gil-Perontin S, Ramirez P, Marti V, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator associated pneumonia response: a state of concept. *Crit Care* 2012; 16:R93 (available at ccforum.com/content/16/3/R93).
17. AARC Clinical Practice Guideline. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respir Care* 2010; 55:758–764.
18. Hagler DA, Traver GA. Endotracheal saline and suction catheters: sources of lower airways contamination. *Am J Crit Care* 1994; 3:444–447.

19. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20:123–134.

Ruptura alveolar

20. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. *Chest* 1992; 102:568–572.
21. Marcy TW. Barotrauma: detection, recognition, and management. *Chest* 1993; 104: 578–584.
22. Tocino IM, Miller MH, Fairfax WR. Distribution of pneumothorax in the supine and semirecumbent critically ill adult. *Am J Radiol* 1985; 144:901–905.
23. Kam AC, O'Brien M, Kam PCA. Pleural drainage systems. *Anesthesia* 1993; 48: 154–161.

Pressão positiva ao final da expiração intrínseca (oculta)

24. Marini JJ. Dynamic hyperinflation and auto-positive end expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:756–762.
25. Blanch L, Bernabe F, Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2005; 50:110–123.
26. Shapiro JM. Management of respiratory failure in status asthmaticus. *Am J Respir Med* 2002; 1:409–416.
27. Hough CL, Kallet RH, Ranieri M, et al. Intrinsic positive end-expiratory pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Network subjects. *Crit Care Med* 2005; 33:527–532.
28. Tobin MJ, Lodato RF. PEEP, autoPEEP, and waterfalls. *Chest* 1989; 96:449–451.

PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Tudo depende da materialidade da evidência.

Carl Sagan

A abordagem às pneumonias que se desenvolvem durante a ventilação mecânica (VM) se caracteriza por uma palavra: *problemática*. Os problemas se estendem desde a falta de um método “padrão-ouro” para identificar infecções pulmonares parenquimatosas em pacientes que dependem de VM até a falta de métodos padronizados para a coleta e cultura de secreções respiratórias e, finalmente, às dificuldades para erradicar organismos resistentes a vários medicamentos que estão se tornando prevalentes nas pneumonias associadas à VM.

Este capítulo apresenta o estado atual dos conhecimentos aplicáveis às pneumonias associadas à VM e inclui as recomendações das orientações mais recentes para a prática clínica, assim como as revisões sobre esse tópico (1-4).

INFORMAÇÕES GERAIS

As afirmações a seguir incluem algumas informações básicas sobre pneumonias associadas à ventilação mecânica (PAVM).

1. Infecções que envolvem os pulmões são as infecções nosocomiais mais comuns em pacientes de UTIs e correspondem a 65% de todas as infecções nosocomiais nessa população de pacientes (5). No entanto, essa pre-

- valência é sobrestimada, porque muitos casos de suspeita de pneumonia adquirida em UTIs não são confirmados nas autópsias (ver mais adiante).
- Mais de 90% das pneumonias adquiridas em UTI ocorrem durante a VM, e 50% dessas pneumonias associadas à ventilação mecânica ocorrem nos primeiros quatro dias após a intubação (2).
 - Ao contrário das pneumonias adquiridas na comunidade, em que os patógenos predominantes são pneumococos, organismos atípicos e vírus, três quartos dos isolados nos casos de PAVM são bacilos aeróbios Gram-negativos (a *Pseudomonas aeruginosa* é a mais comum) e *Staphylococcus aureus* (ver Tabela 29.1).
 - A taxa bruta de mortalidade associada à PAVM varia entre 5 a 65% (3). Entretanto, não há evidências fortes ligando diretamente a PAVM a resultados fatais (4,6), sendo que diversos estudos mostram que não há nenhuma relação direta entre PAVM e taxa de mortalidade (7 a 9). Como resultado, há um consenso cada vez maior de que a PAVM não seja uma enfermidade com risco de vida, porém prolonga o tempo de duração da VM e aumenta o tempo de permanência em UTIs e em hospitais (4).

MEDIDAS PREVENTIVAS

Acredita-se que a aspiração de organismos patogênicos da orofaringe seja o evento causal na maioria dos casos de PAVM (10). Os patógenos que mais frequentemente colonizam a orofaringe em pacientes de UTIs são os bacilos aeróbios Gram-negativos (ver Figura 5.5, Capítulo 5), o que explica a predo-

Tabela 29.1 Isolados patogênicos em casos de pneumonia associada à ventilação mecânica

Organismos	Frequência (%)
Bacilos Gram-negativos	56,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,9
<i>Escherichia coli</i>	9,2
<i>Hemophilus</i> sp.	7,1
<i>Enterobacter</i> sp.	3,8
<i>Proteus</i>	3,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,2
Outros	10,5
Cocos Gram-positivos	42,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	18,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13,2
<i>Hemophilus</i> sp.	1,4
Outros	8,6
Isolados fúngicos	1,3

minância desses patógenos na PAVM. Os casos de PAVM que surgem dentro de quatro dias após a intubação são mais provavelmente causados por micróbios que foram arrastados para dentro das vias aéreas durante o procedimento de intubação.

Descontaminação oral

A consciência de que a PAVM inicia com a colonização patogênica na orofaringe ensejou a adoção de medidas para descontaminação orofaríngea como ação preventiva contra PAVM. O Capítulo 5 apresenta os métodos de descontaminação oral (i.e, com agentes antissépticos e antibióticos não absorvíveis), e a Figura 5.6 mostra os benefícios da descontaminação oral para reduzir a colonização traqueal e a PAVM (Capítulo 5). Atualmente, a descontaminação oral (em geral, com o agente antisséptico *clorhexidina*) é a medida-padrão aplicada em todos os pacientes que dependem de VM.

Cuidados rotineiros das vias aéreas

(Nota: este tópico é descrito com mais detalhes no Capítulo 28). Os tubos traqueais são verdadeiros ninhos para colonizações patogênicas e formação de biofilmes. Esses biofilmes protegem os patógenos colonizados e permitem sua proliferação (ver Figura 28.4, Capítulo 28). A aspiração endotraqueal pode romper os biofilmes e deslocar os micróbios que estiverem colonizando a superfície interna dos tubos traqueais, introduzindo os patógenos nas vias aéreas inferiores. Por essa razão, *não se recomenda uso de aspiração endotraqueal como procedimento de rotina* (11), a não ser nos casos em que for necessário remover as secreções das vias aéreas.

Eliminação das secreções subglóticas

Ao contrário do que afirma a crença popular, *a insuflagem do balonete dos tubos traqueais para criar uma vedação não evita a aspiração das secreções bucais para o interior das vias aéreas inferiores*. A aspiração de saliva e de líquido de dieta por sondas foram documentadas em aproximadamente 50% de pacientes com traqueostomias que dependem de VM. Essa aspiração é clinicamente silenciosa em cerca de três quartos dos casos (12).

A preocupação sobre aspiração apesar de balonetes insuflados resultou no lançamento no mercado (em 1992) de tubos endotraqueais especiais equipados com um dispositivo de sucção logo acima do balonete (p. ex., Mallinckrodt TaperGuard Evac Tube, Covidien, Boulder, CO). O dispositivo de sucção conecta-se a uma fonte de aspiração contínua (em geral não excede -20 cm H₂O) para remover as secreções que se acumulam na região subglótica, conforme ilustra a Figura 29.1.

Alguns estudos clínicos revelaram que há *uma redução significativa na incidência de PAVM nas situações em que as secreções subglóticas forem removidas por meio de tubos endotraqueais especiais* (13). Como resultado, recomenda-se a remoção de secreções subglóticas por aspiração como medida preventiva de PAVM (3). Apesar dessa recomendação, a aspiração de secreções subglóticas ainda não recebeu aceitação geral.

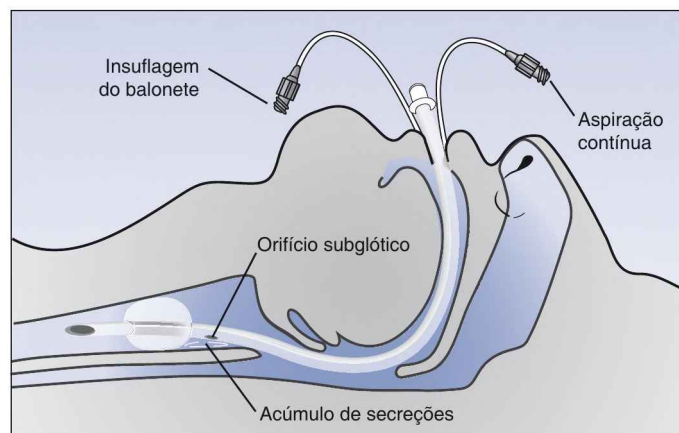


FIGURA 29.1 Tubo endotraqueal com um dispositivo de sucção colocado logo acima do balonete, para remoção de secreções que se acumulam na região subglótica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Precisão diagnóstica

Os critérios clínicos tradicionais para diagnóstico de PAVM incluem: (a) febre ou hipotermia; (b) leucocitose ou leucopenia; (c) aumento no volume das secreções respiratórias ou alterações nas características das secreções; e (d) presença de um infiltrado novo ou progressivo na radiografia torácica (4). Infelizmente, em pacientes com suspeita ou confirmação de PAVM com base nesses critérios clínicos, a incidência de pneumonia nas autópsias é de apenas 30 a 40% (14). A Tabela 29.2 demonstra a precisão diagnóstica de PAVM com base nos critérios clínicos tradicionais. Esta tabela mostra os dois estudos que utilizaram evidências de pneumonia em autópsias para avaliar o diagnóstico de PAVM antes do óbito com respaldo em achados clínicos (15,16). Nos dois estudos, os critérios clínicos usados para identificar a ocorrência de PAVM ocorreram tanto na presença quanto na ausência de pneumonia. Esses estudos comprovam que *o diagnóstico de PAVM não é possível usando apenas os critérios clínicos*.

Especificidade das radiografias do tórax

A precisão diagnóstica limitada nos casos de PAVM se deve principalmente à natureza inespecífica dos infiltrados pulmonares. A pneumonia é responsável por somente um terço de todos os infiltrados pulmonares em pacientes de UTI (17, 18), o que indica que *outras condições que não a pneumonia são a causa mais frequente de infiltrados pulmonares nos pacientes de UTI*. As causas não infecciosas de infiltrados pulmonares em UTI incluem edema pulmonar, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e atelectasia.

A Figura 29.2 mostra um exemplo ilustrando como a redução no volume pulmonar pode produzir alterações falsas nas radiografias portáteis do tórax. As imagens nesta figura foram obtidas com um intervalo de minutos

Tabela 29.2		Valor preditivo dos critérios clínicos no diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica
Estudo	Crítérios clínicos	Razão de verossimilhança para pneumonia em autópsias†
Fagon et al. (15)	Infiltrado radiográfico + escarro purulento + febre ou leucocitose	1,03
Timset et al. (16)	Infiltrado radiográfico + 2 entre as seguintes condições: febre, leucocitose ou escarro purulento	0,96

† De acordo com a Referência 14. Razão de verossimilhança é a probabilidade de pacientes com pneumonia apresentarem os achados clínicos em comparação com a probabilidade de pacientes sem pneumonia apresentarem os mesmos achados. A razão de verossimilhança de 1 indica que pneumonia tem a mesma chance de estar presente ou ausente com base nos achados clínicos.

entre uma e outra, no mesmo paciente. A imagem à esquerda, que foi obtida durante a expiração na posição em supina (posição normal do corpo de pacientes de UTIs), mostra uma redução acentuada no volume pulmonar, acompanhada de um agrupamento de marcas pulmonares na base do pulmão direito (triângulo pontilhado). Em pacientes febris, essa alteração radiográfica pode ser confundida com pneumonia de base.

SARA: a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é a causa não infecciosa mais comum de infiltrados pulmonares em pacientes de UTIs (18). Essa condição – descrita no Capítulo 23 – é um distúrbio pulmonar inflama-

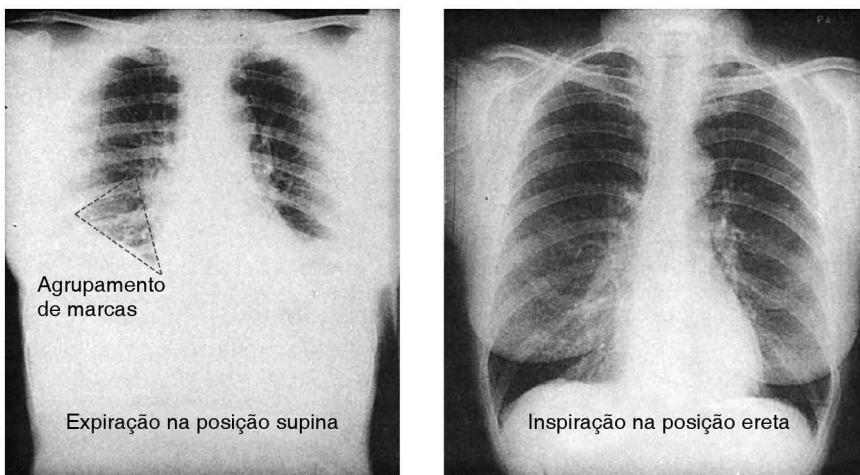


FIGURA 29.2 Efeito de uma redução no volume pulmonar em uma radiografia torácica portátil. Ambas as imagens foram obtidas com um intervalo de minutos entre uma e outra, no mesmo paciente. O triângulo pontilhado descreve uma área de agrupamento de marcas pulmonares que poderiam ser confundidas com pneumonia de base em pacientes febris. A imagem à esquerda foi intensificada por meios digitais.

tório que produz infiltrados bilaterais nas radiografias do tórax (ver Figura 23.2, Capítulo 23). Como, de maneira geral, a SARA é acompanhada de febre, a distinção de pneumonia multilobar é muito difícil.

Sensibilidade das radiografias torácicas

A outra limitação das radiografias torácicas é a baixa sensibilidade para detecção de infiltrados pulmonares. Esta situação é demonstrada na Figura 29.3, em que a radiografia torácica portátil de um paciente com tosse e febre não mostra infiltrados aparentes e a imagem por TC do mesmo paciente mostra um padrão fino de infiltração na região posterior de ambos os pulmões. Levando-se em consideração que as varreduras por TC não são procedimentos rotineiros em pacientes com suspeita de pneumonia e com radiografias torácicas não reveladoras, não está suficientemente claro qual é a frequência em que ocorre o exemplo ilustrado na Figura 29.3. No entanto, este exemplo demonstra claramente que *o diagnóstico de pneumonia não poderá ser excluído com radiografias portáteis do tórax.*

Novos critérios clínicos?

A rede National Healthcare Safety Network (NHSN) publicou recentemente um algoritmo para o diagnóstico de PAVM que não inclui achados em radiografias do tórax (1). Esse algoritmo é apresentado na Figura 29.4. Nesse algoritmo, a suspeita de PAVM é desencadeada por uma deterioração na oxigenação arterial (complicação associada à VM) em combinação com uma alteração na temperatura corporal ou na contagem de leucócitos no sangue (complicação associada à VM relacionada à infecção). Embora ainda não tenha sido validado, esse algoritmo reconhece as limitações das radiografias torácicas no diagnóstico de PAVM.



FIGURA 29.3 Demonstração da sensibilidade limitada das radiografias portáteis do tórax na detecção de infiltrados pulmonares. A radiografia torácica portátil de um paciente com febre não mostra infiltrados pulmonares aparentes, ao passo que a imagem por TC do mesmo paciente revela a presença de infiltrados na região posterior de ambos os pulmões (indicada pelas setas).

AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA

O diagnóstico de PAVM se apoia fortemente na identificação de um patógeno responsável, embora não haja consenso sobre o método ideal de coleta ou de cultura de secreções respiratórias. O valor das hemoculturas é bastante limitado no diagnóstico de PAVM, tendo em vista que, com frequência, os organismos isolados do sangue em casos de suspeita de PAVM são provenientes de sítios extrapulmonares (14). O algoritmo da NHSN na Figura 29.4 se baseia em culturas quantitativas de secreções respiratórias ou em biópsias do pulmão para obtenção do diagnóstico de PAVM, embora as culturas quantitativas não sejam a prática-padrão na avaliação diagnóstica de suspeita de PAVM. Apresenta-se, a seguir, uma breve revisão dos métodos utilizados para coleta e cultura de secreções respiratórias na abordagem diagnóstica de PAVM.

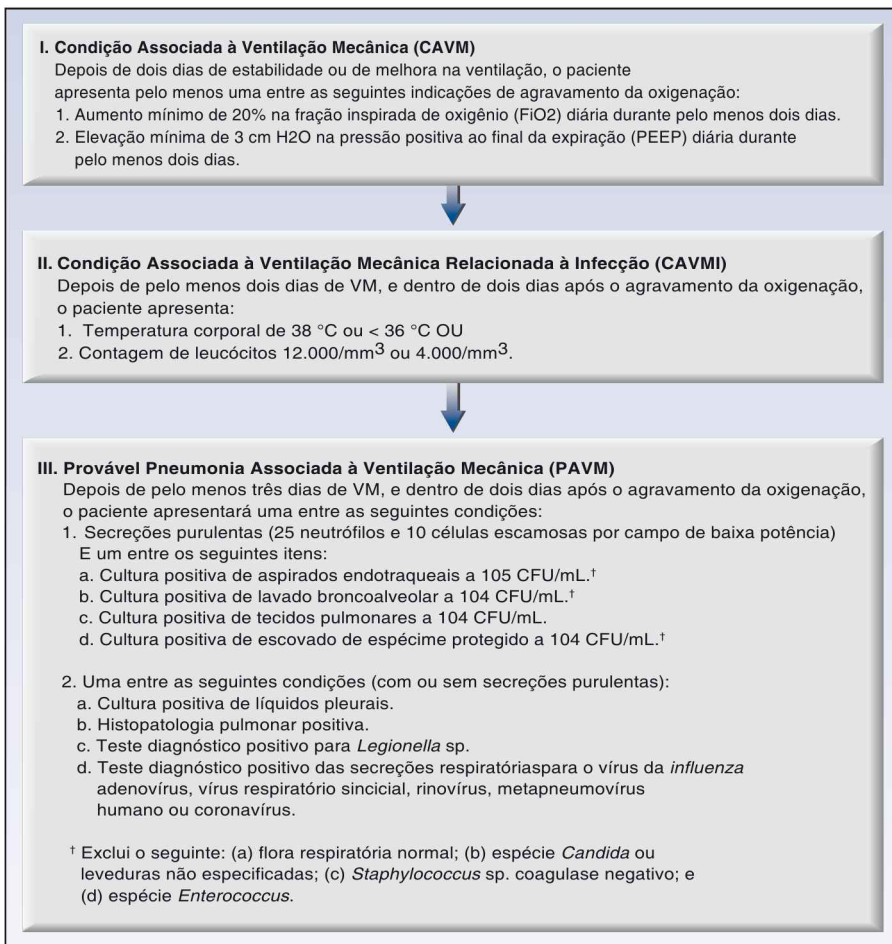


FIGURA 29.4 Algoritmo da National Health Safety Network para o diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica. Da Referência 1.

Aspirados traqueais

A abordagem tradicional para suspeitas de PAVM envolve a aspiração de secreções respiratórias por meio de um tubo endotraqueal ou de um tubo de traqueostomia. Essas amostras poderão ser contaminadas com as secreções bucais que são aspiradas pela via aérea superior. Apresenta-se, a seguir, um método de rastreamento para identificar espécimes contaminados e não contaminados (este método deverá ser executado rotineiramente no laboratório de microbiologia).

Análise microscópica

As células identificadas na Figura 29.5 ajudam a determinar se as secreções coletadas pela aspiração por meio de tubos traqueais estão contaminadas por secreções bucais e se há evidências de infecção. Cada tipo de célula pode ser identificado e interpretado como segue.

1. As células epiteliais escamosas que revestem a cavidade oral são grandes e achatadas, com citoplasma abundante e um núcleo pequeno. A presença de *mais de 10 células epiteliais escamosas por campo de pequeno aumento (x 100)* indica que o espécime está contaminado com secreções da boca e não é adequado para cultura (1).
2. Os macrófagos pulmonares são grandes células ovaladas, com um citoplasma granular e um núcleo pequeno e excêntrico. O tamanho do núcleo em um macrófago é grosseiramente do mesmo tamanho que o de um neutrófilo. Embora os macrófagos possam habitar as vias aéreas (20), o lar predominante dos macrófagos são os espaços aéreos distais.

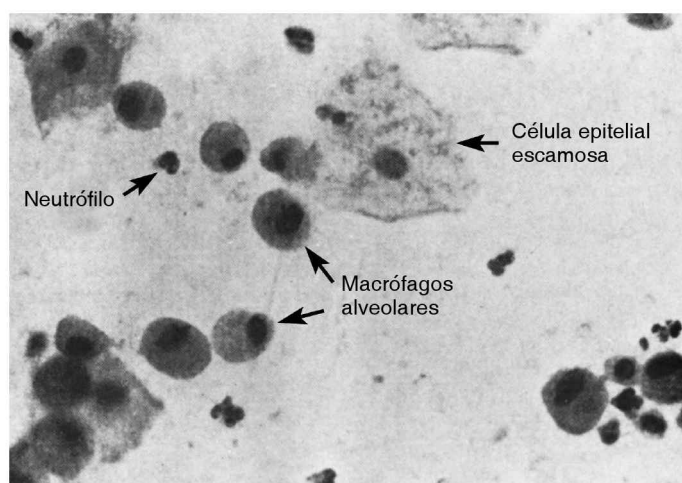


FIGURA 29.5 Aparência microscópica (ampliação x 400) de escovações brônquicas de um paciente que depende de ventilação mecânica. O nível insignificante de células epiteliais escamosas e a presença de macrófagos alveolares é evidência de que o espécime tem origem nas vias aéreas distais (e, conseqüentemente, seria um espécime adequado para cultura em caso de suspeita de pneumonia associada à ventilação mecânica [PAVM]).

Assim, a presença de macrófagos, independentemente do número, indica que o espécime é do trato respiratório inferior.

3. A presença de neutrófilos nas secreções respiratórias não é evidência de infecção, pois os neutrófilos podem constituir até 20% das células recuperadas de um lavado bucal de rotina (20). Os neutrófilos devem estar presentes em abundância para indicar infecção. Mais de 25 neutrófilos por campo de baixa potência ($\times 100$) podem ser usados como evidência de infecção (21).

Culturas qualitativas

A prática-padrão é preparar culturas qualitativas em aspirados endotraqueais (em que há registro do crescimento de organismos, porém não há nenhuma avaliação da densidade do crescimento). Essas culturas possuem alta sensibilidade (em geral $> 90\%$) e uma especificidade muito baixa (15 a 49%) para o diagnóstico de PAVM (22). Isso significa que para culturas qualitativas de aspirados traqueais, as culturas negativas poderão ser usadas para excluir o diagnóstico de PAVM, mas as culturas positivas não poderão ser usadas para confirmar a sua presença. O baixo valor preditivo das culturas positivas se deve à contaminação dos aspirados traqueais com secreções provenientes da boca e das vias aéreas superiores.

Culturas quantitativas

Para as culturas quantitativas de aspirados traqueais (em que se registra a densidade de crescimento na placa da cultura), o limiar de crescimento para o diagnóstico de PAVM é de 10^5 unidades formadoras de colônias por mL (CFU/mL). Esse limite tem sensibilidade e especificidade de 76 e 75%, respectivamente, para o diagnóstico de PAVM (ver Tabela 29.3). A comparação entre esses resultados com a sensibilidade e especificidade de culturas qualitativas (i.e., sensibilidade $> 90\%$ e especificidade $\leq 40\%$) mostra que, nos casos de culturas de aspirados traqueais, as culturas quantitativas são menos sensíveis, porém mais específicas do que as culturas qualitativas para o diagnóstico de PAVM.

Lavado broncoalveolar

O lavado broncoalveolar (LBA) é realizado inserindo-se o broncoscópio em cunha em uma via aérea distal e se realizando a lavagem com solução salina

Culturas quantitativas para o diagnóstico de pneumonia em pacientes que dependem de ventilação mecânica

	AT	EEP	LBA
Limiar diagnóstico (CFU/mL)	10^5	10^3	10^4
Sensibilidade (média)	76%	66%	73%
Especificidade (média)	75%	90%	82%
Desempenho relativo	Mais sensível	Mais específica	Mais precisa

AT, aspirados traqueais; EEP, escovados em espécimes protegidos; LBA, lavado broncoalveolar. Das Referências 2, 22 e 24.

isotônica estéril. Um volume mínimo de lavado de 120 mL é recomendado para a amostragem adequada do segmento pulmonar submetido ao lavado (23). Isso é obtido realizando-se uma série de seis lavados, usando-se 20 mL para cada uma. A mesma seringa é usada para introduzir o líquido e aspirar o espécime de lavado (somente 25% ou menos do volume instilado será retornado por aspiração). O primeiro lavado, em geral, é descartado e o restante do líquido do lavado é agrupado e enviado ao laboratório de microbiologia para análise microscópica e cultura quantitativa.

Culturas quantitativas

O limiar para uma cultura de LBA positiva é de 10^4 CFU/mL (1). A Tabela 29.3 mostra a sensibilidade e a especificidade documentadas de culturas de LBA. O LBA não possui sensibilidade e especificidade mais elevadas em comparação com os outros métodos diagnósticos apresentados na Tabela 29.3, *mas quando a sensibilidade e a especificidade são consideradas em conjunto, as culturas de LBA têm a maior acurácia geral para o diagnóstico de pneumonia.*

Organismos intracelulares

A inspeção dos espécimes de LBA para organismos intracelulares pode ajudar a orientar a antibioticoterapia inicial até os resultados da cultura estarem disponíveis. *Quando organismos intracelulares estão presentes em mais de 3% das células no líquido do lavado, a probabilidade de pneumonia fica acima de 90% (25).* Infelizmente, isso não é feito na coloração de Gram de rotina, mas requer processamento e coloração especial no laboratório de microbiologia.

Lavado broncoalveolar sem broncoscopia

O LBA pode também ser feito sem o auxílio da broncoscopia usando-se um cateter com bainha, como a ilustração apresentada na Figura 29.6. Este cateter (COMBICATH, KOL Bio-Medical, Chantilly, VA) é inserido por meio de um tubo traqueal e avançado "às cegas" até se apoiar em uma via aérea distal. O tampão de polietileno absorvível que se localiza na ponta do cateter evita a ocorrência de contaminações durante o processo de introdução. Após o acunhamento, coloca-se uma cânula interior para o LBA, o qual é realizado com 20 mL de solução salina estéril. É necessário apenas 1 mL de aspirado de LBA para cultura e análise microscópica.

O LBA sem broncoscopia (também conhecido por mini-LBA devido ao baixo volume de lavado) é um procedimento seguro que poderá ser executado por fisioterapeutas (26). Independente do grau de incerteza sobre a localização da ponta do cateter em relação à região com suspeita de infecção, o resultado das culturas quantitativas com mini-LBA equivale ao resultado das culturas com LBA broncoscópico (2, 27).

Escovado com espécime protegido

A aspiração de secreções por meio de um broncoscópio produz uma alta taxa de culturas falso-positivas, pois o broncoscópio capta contaminantes à medida que avança por tubos traqueais e passa pelo trato respiratório superior (23). Para eliminar esse problema, um escovado especializado deno-

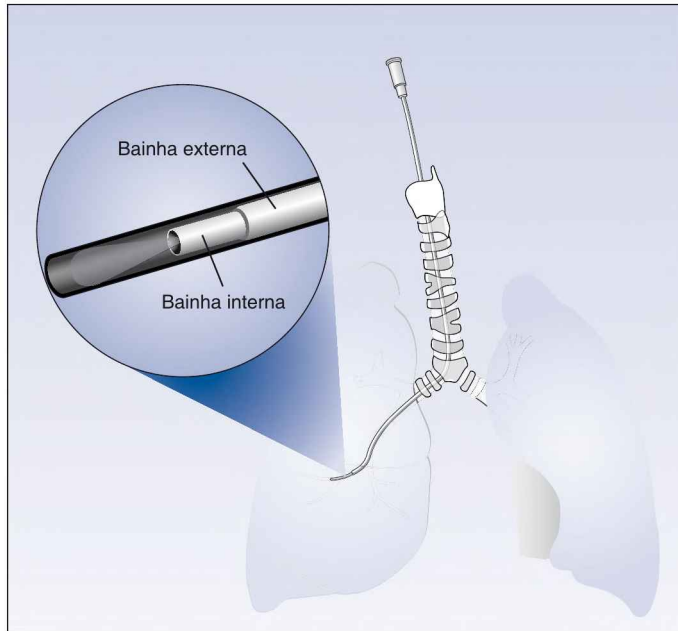


FIGURA 29.6 Cateter protegido para execução de lavado broncoalveolar sem o auxílio da broncoscopia. Ver explicação no texto.

minado *escovado com espécime protegido* (EEP) foi desenvolvido para coletar secreções não contaminadas das vias aéreas distais durante a broncoscopia. O desenho do cateter para EEP assemelha-se ao desenho do cateter apresentado na Figura 29.6, sendo que o avanço da cânula interna permite fazer a coleta de amostras nas vias aéreas distais.

Culturas quantitativas

O limiar para o diagnóstico de PAVM com culturas EEP é de 10^3 CFU/mL (1,2). A Tabela 29.3 mostra o resultado das culturas EEP (2). As culturas positivas têm baixa sensibilidade (66%) e especificidade elevada (90%) para o diagnóstico de PAVM. Portanto, *culturas EEP negativas não excluem a presença de PAVM, embora as culturas EEP positivas sejam consideradas evidências de PAVM.*

Qual o método preferido?

Apesar das recomendações feitas nas orientações de prática clínica, ainda não há um consenso sobre o método microbiológico a ser utilizado no diagnóstico de PAVM, sendo que as culturas qualitativas de aspirados traqueais ainda são os procedimentos mais populares. As seguintes recomendações merecem atenção especial:

1. O resultado diagnóstico de todos os métodos de cultura é afetado adversamente pela antibioticoterapia em andamento (2). Assim, quando possível, as culturas devem ser obtidas antes que os antibióticos sejam iniciados.

2. A maior parte dos estudos mostra que a mortalidade nos casos de PAVM não é influenciada pelo método microbiológico utilizado para identificar infecções (2, 28), sendo que essa observação dá suporte ao uso continuado de aspirados traqueais e de culturas quantitativas na avaliação de PAVM. No entanto, pode haver baixa mortalidade diretamente atribuível à PAVM, conforme mencionado, de modo que talvez essa observação não seja relevante para o processo de seleção do método microbiológico mais adequado para o seu diagnóstico.
3. Nas situações em que os aspirados traqueais forem utilizados para avaliar casos de suspeita de PAVM, é necessário fazer o rastreamento dos espécimes por meio de exames microscópicos e descartar aqueles que apresentarem evidências de contaminação por secreções bucais.
4. As culturas quantitativas de aspirados traqueais são preferíveis às culturas qualitativas, pois possuem uma especificidade maior e, assim, têm mais probabilidade de identificar a PAVM e o patógeno responsável. O tratamento à base de culturas qualitativas de aspirados traqueais poderá resultar no uso excessivo de antibióticos.
5. O LBA sem broncoscopia é um método seguro e relativamente eficaz para detectar a presença de PAVM e identificar os patógenos responsáveis.

DERRAMES PARAPNEUMÔNICOS

Os derrames pleurais estão presentes em até 50% das pneumonias bacterianas (29). De maneira geral, esses *derrames parapneumônicos* não exigem nenhum tipo de intervenção, a menos que sejam identificadas as condições que serão descritas a seguir.

Indicações para toracocentese

As indicações típicas para avaliação de derrames parapneumônicos incluem o seguinte:

1. Derrames grandes ou que estiverem aumentando de tamanho.
2. Presença de um nível ar-líquido no derrame ou de hidropneumotórax (indicando a presença de uma fístula broncopleural e de um possível empiema).
3. Desenvolvimento de sepse grave ou de choque séptico.
4. O paciente não estiver respondendo à antibioticoterapia.

Além da contagem de células, do nível de glicose e do pH, a avaliação do líquido pleural deve focar em bacterioscopia e culturas apropriadas. Os testes para identificar exsudatos e transudatos não são necessários, tendo em vista que não ajudam a identificar a presença de infecções.

Indicações para drenagens

As indicações para drenagem imediata de derrames parapneumônicos incluem o seguinte:

1. Evidências de vazamento de ar broncopleural (i.e., hidropneumotórax).
2. Aspirado pleural grosseiramente purulento.
3. Nível do pH do líquido pleural inferior a 7,0.
4. Nível de glicose no líquido pleural inferior a 40 mg/dL (< 2,4 µmol/L).

Os derrames parapneumônicos complicados (i.e., cultura positiva do líquido pleural sem evidências de empiema) não precisam, necessariamente, de drenagem, a não ser que a condição do paciente não melhore ou se deteriore com a antibioticoterapia.

ANTIBIOTICOTERAPIA

A antibioticoterapia para pneumonia é responsável pela metade do uso de antibióticos em UTIs, sendo que 60% são utilizados em casos de suspeita de pneumonia que não são confirmados por estudos bacteriológicos (30). O uso agressivo de antibióticos em casos de suspeita de PAVM é estimulado por estudos que mostram que houve um aumento na taxa de mortalidade devido à demora em iniciar a antibioticoterapia adequada (31). Entretanto, há poucas evidências fortes que associam a PAVM a resultados fatais (4, 6) e vários estudos mostram que não há nenhuma relação direta entre PAVM e taxa de mortalidade (7-9). (Ver a última seção deste capítulo para um comentário sobre essa situação.)

Antibioticoterapia empírica

A antibioticoterapia empírica para PAVM deve incluir cobertura contra bacilos aeróbios Gram-negativos e *Staphylococcus aureus* (i.e., a lista de patógenos principais apresentada na Tabela 29.1), a menos que a coloração Gram do escarro ou o espécime do LBA indicar a presença de um tipo relevante de organismo. Os regimes aceitos incluem *piperacilina/tazobactam* ou *um carbapenêmico* (imipeném ou meropeném) ou *cefalosporinas antipseudomonas* (ceftazidima ou cefepima) mais vancomicina ou linezolid (2) (ver os regimes de dosagem recomendados para esses antibióticos no Capítulo 52).

Há uma tendência em continuar usando antibióticos empíricos independente de as culturas apresentarem resultados negativos se os pacientes estiverem melhorando, embora isso não se justifique, a menos que haja alguma outra evidência da presença de uma infecção tratável (i.e., coloração Gram no escarro mostrando a existência de uma população densa de organismos) (32).

Tratamento de pneumonia documentada

A antibioticoterapia de PAVM documentada deverá se basear nos patógenos responsáveis e nas suscetibilidades antibióticas dos organismos patogênicos do hospital (i.e., antibiograma).

Duração da antibioticoterapia

O tempo de duração tradicional das antibioticoterapias para PAVM varia entre 14 e 21 dias (2). No entanto, algumas evidências indicam que oito dias de

antibioticoterapia é tão eficaz quanto uma terapia de 15 dias (33), sendo que, atualmente, na opinião popular, *uma semana de antibioticoterapia é suficiente para a maioria dos pacientes com PAVM.*

PALAVRA FINAL

A escassez de evidências ligando diretamente as PAVMs a uma taxa de mortalidade (4, 6-9) sugere um ou mais entre os seguintes cenários:

1. Os médicos são realmente eficientes para tratar PAVM.
2. As PAVMs não apresentam risco de vida.
3. As PAVMs são superdiagnosticadas e muitos casos representam colonização ou traqueobronquite.

Aparentemente, o primeiro cenário é improvável e o segundo cenário é a escolha aceita. Porém, é bastante provável que o terceiro cenário seja a melhor resposta, com base nos estudos de autópsias mencionados na Tabela 29.2.

REFERÊNCIAS

Orientações da prática clínica

1. Centers for Disease Control, National Healthcare Safety Network. Device-associated Module: Ventilator-Associated Event Protocol. January 2013. Available on the National Healthcare Safety Network website (www.cdc.gov/nhsn).
2. American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
3. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al. for the VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group. Comprehensive evidencebased clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention. *J Crit Care* 2008; 23:126–137.

Informações gerais

4. Kollef MH. Ventilator-associated complications, including infection-related complications: The way forward. *Crit Care Clin* 2013; 29:33–50.
5. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323–2329.
6. Nguile-Makao M, Zahar JR, Francois A, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 2010; 36:781–789.
7. Rello J, Quintana E, Ausina A, et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100:439–444.
8. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:91–97.
9. Bregeon F, Cias V, Carret V, et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology* 2001; 94:554–560.

Medidas preventivas

10. Estes RJ, Meduri GU. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. *Intensive Care Med* 1995; 21:365–383.
11. AARC Clinical Practice Guideline. Endotracheal suctioning of mechanically ventilated patients with artificial airways 2010. *Respir Care* 2010; 55:758–764.
12. Elpern EH, Scott MG, Petro L, Ries MH. Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest* 1994; 105:563–566.
13. Muscedere J, Rewa O, Mckechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:1985–1991.

Características clínicas

14. Wunderink RG. Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:191S–194S.
15. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:110–116.
16. Timsit JF, Misset B, Goldstein FW, et al. Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108:1632–1639.
17. Louthan FB, Meduri GU. Differential diagnosis of fever and pulmonary densities in mechanically ventilated patients. *Semin Resp Infect* 1996; 11:77–95.
18. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, et al. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU. *Chest* 1998; 114:1129–1136.

Avaliação microbiológica

19. Luna CM, Videla A, Mattera J, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116:1075–1084.
20. Rankin JA, Marcy T, Rochester CL, et al. Human airway macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:928–933.
21. Wong LK, Barry AL, Horgan S. Comparison of six different criteria for judging the acceptability of sputum specimens. *J Clin Microbiol* 1982; 16:627–631.
22. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:195S–197S.
23. Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102:557S–564S.
24. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:198S–202S.
25. Veber B, Souweine B, Gachot B, et al. Comparison of direct examination of three types of bronchoscopy specimens used to diagnose nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 2000; 28:962–968.
26. Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122:743–748.
27. Campbell CD, Jr. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:207S–211S.
28. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33:46–53.
29. Light RW, Meyer RD, Sahn SA, et al. Parapneumonic effusions and empyema. *Clin Chest Med* 1985; 6:55–62.

Antibioticoterapia

30. Bergmanns DCJJ, Bonten MJM, Gaillard CA, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 111: 676–685.
31. Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262–268.
32. Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505–511.
33. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. *JAMA* 2003; 290:2588–2598.

DESCONTINUAÇÃO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

*Olhe, e depois pense e compare e controle.
Mas primeiro olhe.*

Sir William Osler

A descontinuação da ventilação mecânica (VM) (também conhecida como desmame da VM) é um processo rápido e sem intercorrências na maioria dos pacientes, mas, para um em cada quatro ou cinco pacientes, a transição para a respiração espontânea é um processo prolongado que pode consumir quase metade do tempo gasto em um ventilador. Este capítulo descreve o processo de descontinuação da VM e as dificuldades que podem ocorrer na transição para respiração não assistida (1-4).

PREOCUPAÇÕES PRELIMINARES

Estratégias de suporte ventilatório

A duração da VM é determinada primariamente pela gravidade do distúrbio cardiopulmonar que é responsável pelo suporte ventilatório. As medidas descritas nesta seção também podem contribuir para menor permanência no ventilador por facilitar as tentativas de descontinuar a VM quando o momento chegar.

Ventilação deflagrada pelo paciente

Embora o diafragma seja um músculo involuntário que se contrai automaticamente com cada insuflação pulmonar, a VM “retira a carga” do diafragma e pode promover fraqueza do músculo (5). Essa *disfunção do diafragma induzida pelo ventilador* é particularmente proeminente quando as contrações do diafragma são suprimidas (p. ex., durante a VM controlada) e é atenu-

ada quando o diafragma pode contrair e iniciar uma respiração no ventilador (i.e., durante ventilação deflagrada pelo paciente). Isso é demonstrado na Figura 30.1, que mostra que a ventilação controlada (na qual as contrações diafragmáticas são suprimidas) está associada com uma redução significativa (~ 40%) na emissão de força do diafragma, ao passo que a VM assistida (na qual é permitido que o diafragma inicie a respiração do ventilador) está associada com uma diminuição muito menor e não significativa (~ 20%) na potência diafragmática (6)

Observações como as da Figura 30.1 indicam que permitir que os pacientes deflagrem as respirações do ventilador (p. ex., evitando a ventilação controlada e a paralisia neuromuscular) irá ajudar a preservar a força do diafragma, facilitando a transição do suporte ventilatório para respiração espontânea. (O papel da fraqueza diafragmática no desmame do ventilador é descrito mais adiante no capítulo.)

Reabilitação física

O repouso no leito e a inatividade física prolongados durante a VM frequentemente levam a descondição e fraqueza muscular generalizada, e isso é considerado um fator contribuinte em pacientes dependentes do ventilador que têm dificuldade na transição para respiração não assistida. Apoiando essa argumentação há estudos mostrando que a reabilitação física precoce, incluindo a deambulação, está associada com uma menor duração da VM (7). Portanto, a reabilitação física precoce e regular (incluindo a deambulação em pacientes que estão acordados e hemodinamicamente

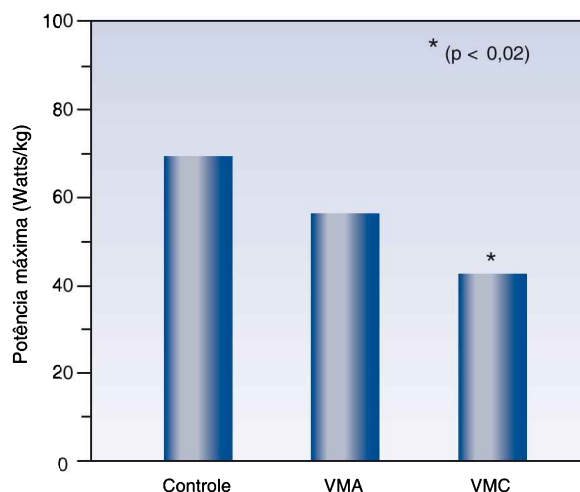


FIGURA 30.1 A potência das contrações diafragmáticas (equivalente ao produto da força contrátil e velocidade) durante a respiração espontânea (controle) e após três dias de ventilação mecânica assistida (isto é, deflagrada pelo paciente) (VMA) ou ventilação mecânica controlada (VMC). Observa-se que a VMC (mas não a VMA) foi associada com uma redução significativa na potência emitida pelo diafragma. Dados da Referência 5.

estáveis) é encorajada em pacientes selecionados para facilitar a transição para respiração espontânea.

Práticas de sedação

Vários estudos têm mostrado que a sedação profunda (na qual o paciente não é acordado) e o uso sustentado de benzodiazepínicos (midazolam e lorazepam) para sedação estão associados com atrasos na descontinuação da VM (8). Como resultado desses estudos, as diretrizes mais recentes sobre sedação em pacientes dependentes do ventilador (8) incluem as seguintes recomendações:

1. Manter um leve nível de sedação, no qual os pacientes sejam facilmente acordados.
2. Evitar ou minimizar o uso de benzodiazepínicos para sedação. Os sedativos não benzodiazepínicos incluem o propofol e a dexmedetomidina, que são descritos no Capítulo 51.

Critérios de aptidão

O manejo dos pacientes dependentes de ventilador requer a vigilância constante dos sinais que indiquem que o suporte respiratório não é mais necessário. Esses sinais estão listados na Tabela 30.1. Os candidatos à remoção da VM devem ter troca gasosa pulmonar adequada (isto é, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150\text{-}200$ mmHg e uma PaCO_2 normal ou basal) enquanto respira concentrações não tóxicas de oxigênio ($\text{FiO}_2 < 50\%$) e em baixos níveis de PEEP (< 8 cm H_2O). Além disso, não deve haver evidência de isquemia miocárdica, taquicardia grave (> 140 bpm/min), choque circulatório, ou seps em evolução (p. ex., febre).

Lista de verificação para identificação de candidatos para um teste de respiração espontânea

Critérios respiratórios

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150\text{-}200$ mmHg com $\text{FiO}_2 \leq 50\%$ e $\text{PEEP} \leq 8$ cm H_2O .
- PaCO_2 normal ou em níveis basais.
- Paciente é capaz de iniciar um esforço inspiratório.

Critérios cardiovasculares

- Sem evidência de isquemia miocárdica.
- Frequência cardíaca ≤ 140 bpm.
- PA adequada com pouco ou nenhum vasopressor.

Estado mental adequado

- O paciente é despertável, ou Escore de Coma de Glasgow ≥ 13 .

Ausência de comorbidades corrigíveis

- Ausência de febre.
- Ausência de anormalidades eletrolíticas significativas.

PaO_2 , pressão parcial arterial de oxigênio; FiO_2 , fração inspirada de oxigênio; PEEP, pressão positiva ao final da expiração; PaCO_2 , pressão parcial arterial de gás carbônico; PA, pressão arterial. Das Referências 1 e 2.

Quando os critérios na Tabela 30.1 forem atendidos, o paciente deve ser removido do ventilador brevemente para obter as medidas listadas na Tabela 30.2. Essas medidas (que são chamadas “parâmetros de desmame”) são usadas para prever a probabilidade de sucesso ou falha de um teste de respiração espontânea ou respiração não assistida. Contudo, como indicado pela faixa de razão de verossimilhança, cada um desses parâmetros pode ser um mau preditor de sucesso ou falha em pacientes individuais. (A monitoração de alterações seriadas nesses parâmetros durante um teste de respiração espontânea pode ter um maior valor preditivo do que as medidas obtidas imediatamente após a remoção do suporte ventilatório [9].) Devido ao valor preditivo variável dos parâmetros de desmame na Tabela 30.2, o consenso emergente é que *testes de respiração espontânea podem começar quando os critérios de aptidão na Tabela 30.1 forem satisfeitos.*

TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA

A abordagem tradicional à descontinuação da VM enfatizou uma redução gradual no suporte ventilatório (durante horas ou dias), criando, assim, retardos desnecessários na remoção do suporte ventilatório em pacientes que eram capazes de respiração não assistida. (Essa abordagem tardia ainda é evidente na prática de colocar pacientes de volta no ventilador à noite para “descansá-los”.) Em contraste, testes de respiração espontânea (TREs) são conduzidos sem suporte ventilatório, de modo que pacientes capazes de respirar sem assistência podem ser identificados rapidamente. Há dois métodos de conduzir um TRE, como descrito a seguir.

Usando o circuito do ventilador

Os TREs geralmente são conduzidos enquanto o paciente respira por meio do circuito do ventilador. A vantagem desse método é a capacidade de monitorar o volume corrente (V_C) e a frequência respiratória (FR), uma vez que a respiração rápida e superficial (indicada por um aumento no coeficiente FR/V_C) é um padrão respiratório comum em pacientes que falham no TRE (9).

Tabela 30.2 Medidas usadas prever um teste de respiração espontânea bem-sucedido		
Medida*	Limiar de sucesso	Faixa da razão de verossimilhança†
Volume corrente (V_C)	4-6 mL/kg	0,7-3,8
Frequência respiratória (FR)	30-38 rpm	1,0-3,8
Razão FR/V_C	60-105 rpm/L	0,8-4,7
Pressão inspiratória máxima (P_{Imax})	-15 a -30 cm H_2O	1,0-3,0

*Todas as medidas devem ser obtidas durante os primeiros um a dois minutos de respiração espontânea.

†A razão de verossimilhança é a probabilidade de que a medida irá prever o sucesso, dividida pela probabilidade de que a medida irá prever a falha. Da Referência 2.

A desvantagem desse método é a resistência à respiração por meio do circuito do ventilador, que pode aumentar o trabalho respiratório (particularmente em pacientes que estão respirando rapidamente).

Pressão de suporte

Para contrabalançar a resistência à respiração por meio do circuito ventilatório, baixos níveis de pressão de suporte (5 cm H₂O) são usados rotineiramente quando os TREs são conduzidos pelo circuito do ventilador (para uma descrição da pressão de suporte, ver Capítulo 26). Todavia, como demonstrado na Figura 30.2, o uso de *pressão de suporte resulta apenas em uma redução pequena e insignificante no trabalho respiratório* (10). Tais resultados sugerem que o benefício de uma pressão de suporte de baixo nível é mínimo e clinicamente irrelevante.

Desconectando o ventilador

Os TREs também podem ser conduzidos com o paciente desconectado do ventilador usando o circuito em forma de T mostrado na Figura 30.3. Uma fonte de O₂ (geralmente de uma saída na parede) é fornecida ao paciente com elevada velocidade de fluxo (maior do que a velocidade de fluxo inspiratório do paciente). Isso não apenas facilita a inalação de O₂, mas também transporta o CO₂ expirado para a atmosfera para impedir a reinalação do CO₂.

O trabalho respiratório é considerado menor quando respirando por meio de um circuito em "T" comparado com um circuito do ventilador

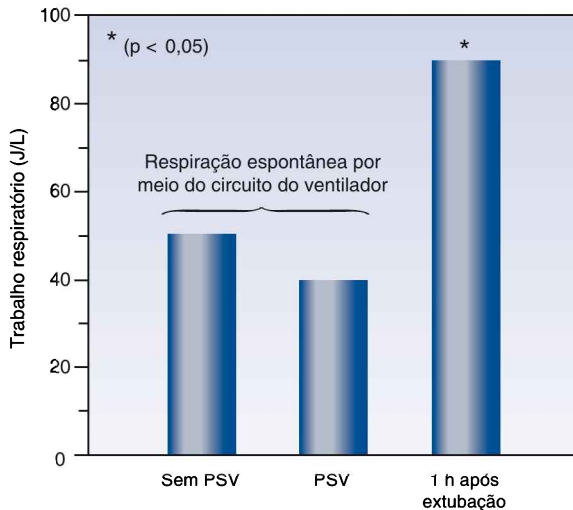


FIGURA 30.2 O trabalho respiratório (em joules por litro) durante testes de respiração espontânea conduzidos com e sem o auxílio de ventilação com pressão de suporte (PSV, do inglês *pressure support ventilation*) em 5 cm H₂O e uma hora após a extubação. O asterisco indica uma diferença significativa no nível $p = 0,05$. Dados da Referência 10.

(embora isso não seja comprovado). A principal desvantagem dos testes com o equipamento T é a incapacidade de monitorar o (V_C) e a FR do paciente.

Qual o método preferido?

Não há vantagem clínica comprovada com nenhum método de TRE (3). Todavia, o método com a peça-T tem as seguintes vantagens teóricas: (a) é mais adequado para pacientes com demandas ventilatórias aumentadas (que é uma causa comum de dificuldade durante um TRE), e (b) é uma melhor aproximação das condições normais de respiração do que respirar por meio de um circuito de ventilador com pressão de suporte de baixo nível como um adjunto.

Sucesso vs. falha

O sucesso ou falha de um teste de respiração não assistida é julgado por um ou mais dos seguintes parâmetros:

1. Sinais de sofrimento respiratório; por exemplo, agitação, diaforese, respiração rápida e uso de músculos acessórios da respiração.
2. Sinais de fraqueza dos músculos respiratórios; por exemplo, movimentação paradoxal para dentro da parede abdominal durante a inspiração.
3. Adequação das trocas gasosas pulmonares; por exemplo, saturação arterial de oxigênio (SaO_2), coeficiente PaO_2/FiO_2 e gradiente entre $PaCO_2$ e pressão parcial de gás carbônico ao final da expiração ($P_{ET}CO_2$, do inglês *pressure end-tidal carbono dioxide*).
4. Adequação da oxigenação sistêmica: por exemplo, saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$).

A maioria dos pacientes (~80%) que tolera os TREs por duas horas pode ser removida permanentemente do ventilador (1, 2). Para pacientes com períodos prolongados de dependência do ventilador (p. ex., três ou mais semanas), testes mais longos de respiração espontânea podem ser necessários antes de proclamar o sucesso. Para pacientes que falham nas tentativas iniciais

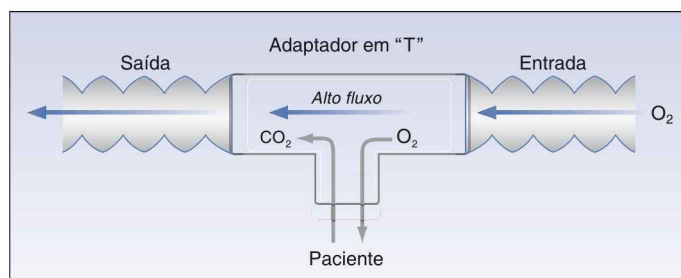


FIGURA 30.3 Circuito respiratório simples para testes de respiração espontânea que são independentes do ventilador. O adaptador em forma de "T" no circuito é responsável pelo termo popular peça-T que é usado para esse circuito.

de respiração não assistida, TRES diárias são aconselhados para garantir a remoção do suporte ventilatório no momento correto.

Abordagem à respiração rápida

A respiração rápida durante os TRES pode ser o resultado de dispneia provocada por ansiedade, em vez de falência ventilatória (12). A monitoração do V_C pode ser útil para distinguir ansiedade de falência ventilatória; isto é, a ansiedade produz hiperventilação, na qual a FR e o V_C estão ambos aumentados, ao passo que a falência respiratória geralmente produz respirações rápidas e superficiais, nas quais a FR está aumentada, mas o V_C é diminuído. Portanto, *para o paciente que desenvolve respirações rápidas durante um teste de respirações não assistidas, um aumento no V_C sugere ansiedade como o problema subjacente e a redução no V_C sugere falência ventilatória*. A piora das trocas gasosas pode não distinguir entre ansiedade e falência ventilatória pelos motivos descritos a seguir.

Efeitos adversos

Independentemente da causa, a respiração rápida durante os TRES pode ser prejudicial em várias formas, como resumido a seguir.

1. Em pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a respiração rápida promove hiperinsuflação e PEEP intrínseca, que podem: (a) reduzir o débito cardíaco (DC), (b) aumentar a ventilação do espaço morto, (c) diminuir a complacência pulmonar e (d) produzir disfunção diafragmática pelo achatamento do diafragma.
2. Para pacientes com doença pulmonar infiltrativa (p. ex., SARA), a respiração rápida reduz a ventilação nas regiões do pulmão doente (nas quais as constantes de tempo para ventilação alveolar são prolongadas), e isso promove colapso alveolar e hipoxemia.
3. Para todos os pacientes com insuficiência respiratória aguda, a respiração rápida pode aumentar o consumo de O_2 corporal total, que coloca uma carga adicional no transporte sistêmico de O_2 .

Manejo

Se a falência ventilatória for suspeitada como causa da respiração rápida, o paciente deve ser colocado de volta no ventilador. Se a ansiedade for suspeitada como culpada, a administração de um sedativo deve ser considerada. Os opiáceos podem ser preferidos nessa situação porque são particularmente eficazes em conter a sensação de dispneia (13). Independente do medo do uso de opiáceos em pacientes com DPOC, estes medicamentos têm sido usados com segurança para o alívio de dispneia em pacientes com DPOC grave ou terminal (13).

Uma falha no teste de respiração espontânea geralmente é um sinal de que a condição patológica requerendo suporte ventilatório necessita melhorar ainda mais. Contudo, há outras condições que criam dificuldades para a descontinuação da VM, e as principais são descritas a seguir.

Disfunção cardíaca

A disfunção cardíaca pode se desenvolver durante um teste de respiração espontânea e esta condição foi identificada em 40% dos testes de desmame que falharam (14). As fontes potenciais de disfunção cardíaca nesta situação incluem: (a) pressões intratorácicas negativas, que aumentam a pós-carga ventricular esquerda (ver Capítulo 9), (b) hiperinsuflação e PEEP intrínseca, que comprometem o retorno venoso e restringem a complacência ventricular e (c) isquemia miocárdica silenciosa (15). Os efeitos adversos da disfunção cardíaca incluem congestão pulmonar e uma redução na força contrátil do diafragma (16). Este último efeito é explicado pelo fato do diafragma (como o coração) ter uma extração máxima de O_2 sob condições normais, e assim ser altamente dependente do DC para seu suprimento de O_2 .

Monitoração

As abordagens seguintes podem ser usadas para detectar a disfunção cardíaca em pacientes que falham em tentativas repetidas de descontinuar a VM.

ECOCARDIOGRAFIA: a ecocardiografia é a ferramenta mais útil para detectar alterações na função sistólica e diastólica durante testes falhos de respiração não assistida. De fato, a ecocardiografia é responsável pela descoberta recente de que a disfunção diastólica é um determinante importante na incapacidade de desmame da VM (17).

SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL DE OXIGÊNIO: uma diminuição no DC é acompanhada por um aumento compensatório na extração periférica de O_2 e uma diminuição subsequente na saturação venosa de oxigênio (SvO_2) (Ver Capítulo 10 para uma descrição dos fatores que influenciam a SvO_2). Portanto, uma diminuição na saturação venosa central de Oxigênio ($S_{vc}O_2$) durante TRES falhos podem sinalizar o aparecimento de disfunção cardíaca. As alterações na saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2) durante testes bem-sucedidos e falhos de respiração espontânea são apresentados na Figura 30.4 (18). A SvO_2 diminuiu durante os testes falhos, mas não durante os testes bem-sucedidos, sugerindo que a disfunção cardíaca pode ser responsável pela falha em sustentar a respiração espontânea. A $S_{vc}O_2$ simula o comportamento da SvO_2 e é obtida mais facilmente (ver Capítulo 10).

PEPTÍDEO NATRIURÉTICO TIPO B: estudos clínicos têm mostrado que os níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos tipo B estão significativamente aumentados quando a disfunção cardíaca se desenvolve durante um teste de respiração espontânea (14, 19). Portanto, é possível que medidas seriadas dos peptídeos natriuréticos tipo B possam prover um método simples e não invasivo de detecção de disfunção cardíaca durante testes falhos de respiração espontânea. (Ver Capítulo 13 para mais informações sobre o uso de peptídeos natriuréticos tipo B como biomarcadores de insuficiência cardíaca.)

Manejo

Surpreendentemente, há pouca informação sobre os métodos para corrigir a disfunção cardíaca que se desenvolve durante os testes de respiração espontânea. Os pacientes que desenvolvem disfunção sistólica devem se beneficiar

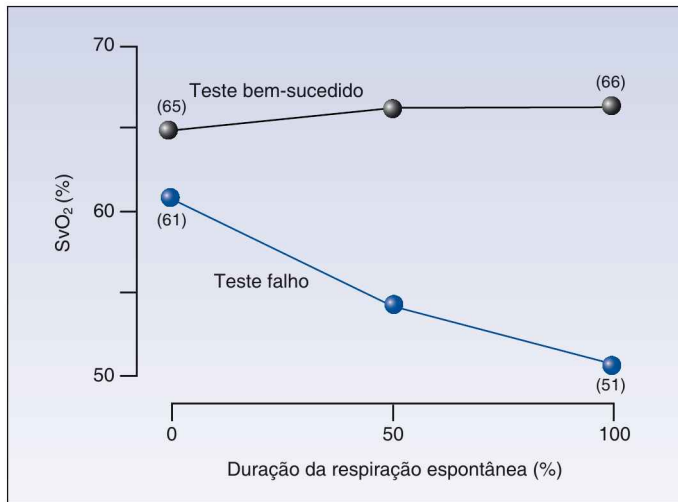


FIGURA 30.4 Saturação venosa mista de Oxigênio (SvO₂) durante testes bem-sucedidos e falhos de respiração espontânea. Dados da Referência 17.

de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), que promove o DC por cancelar o efeito de aumento na pós-carga da pressão intratorácica negativa (20, 21). Como a CPAP é fornecida de forma não invasiva, ela não irá impedir a remoção da VM, incluindo a extubação.

Fraqueza dos músculos respiratórios

A fraqueza dos músculos respiratórios está sempre próxima ao topo da lista das causas potenciais de dificuldade na remoção do suporte ventilatório. Contudo, o papel da fraqueza dos músculos respiratórios em pacientes difíceis de descontinuar a VM não é claro. As seguintes são algumas fontes potenciais de fraqueza dos músculos respiratórios em pacientes dependentes do ventilador.

Fontes potenciais

VENTILAÇÃO MECÂNICA: como citado (e mostrado na Figura 30.1), a VM é uma causa reconhecida de fraqueza do diafragma (5), primariamente quando os pacientes não têm permissão para deflagrar uma respiração do ventilador (6). Contudo, a percepção de que a paresia do diafragma associada ao ventilador pode ser uma fonte de falha dos TRES não é apoiada por um estudo clínico que mostrou que a força do diafragma pode, na verdade, *aumentar* durante os testes falhos de respiração espontânea (22). Além disso, a noção de que a fraqueza do diafragma pode ser uma fonte de ventilação inadequada não é suportada por observações em *pacientes que não têm diafragmas funcionantes* (por paralisia ou lesão), que *não mostram evidência de ventilação inadequada* e têm níveis normais de O₂ e CO₂ no sangue (23). Esses achados indicam que a fraqueza do diafragma não está fazendo jus à sua reputação como um fator importante no prolongamento da dependência do ventilador.

NEUROMIOPATIA DA DOENÇA CRÍTICA: as condições conhecidas coletivamente como polineuropatia e miopatia da doença crítica são condições inflamatórias envolvendo nervos periféricos e musculoesqueléticos que aparecem geralmente em pacientes com sepse grave e falência múltipla de órgãos (FMO), sendo reconhecidas apenas quando os pacientes falham no desmame da VM(24). Não há tratamento específico para essas condições, e a fraqueza pode persistir por meses. Uma descrição mais detalhada dessas condições está incluída no Capítulo 45.

DEPLEÇÃO ELETROLÍTICA: a depleção de magnésio e fósforo pode promover fraqueza dos músculos respiratórios (24, 25), mas a relevância clínica desse efeito não foi provada. Todavia, as deficiências nesses eletrólitos devem ser corrigidas em pacientes que falham repetidas tentativas de descontinuar a VM.

Monitoração

A incerteza sobre o papel da fraqueza dos músculos respiratórios na falha em remover o suporte respiratório é, parcialmente, um reflexo da falta de medidas confiáveis e prontamente obtidas da força dos músculos respiratórios.

PRESSÃO INSPIRATÓRIA MÁXIMA: a medida clínica-padrão da força dos músculos respiratórios é a pressão inspiratória máxima ($P_{I_{max}}$), que é a pressão negativa gerada por um esforço inspiratório máximo contra uma via aérea fechada (27, 28). Os valores normais de $P_{I_{max}}$ variam amplamente, mas valores médios de -120 cm H₂O e -84 cm H₂ foram relatados em homens e mulheres adultos respectivamente (28). A ventilação em repouso é ameaçada quando a $P_{I_{max}}$ cai a -15 a -30 cm H₂O, que são os valores limites para prever testes bem-sucedidos de respiração espontânea (ver Tabela 30.2). Infelizmente, pacientes com insuficiência respiratória aguda têm dificuldade de realizar as manobras envolvidas na medida de $P_{I_{max}}$. Como resultado, a $P_{I_{max}}$ não é medida regularmente em pacientes que necessitam suporte ventilatório.

ULTRASSONOGRRAFIA: a ultrassonografia surgiu recentemente como um método potencial de avaliar a força do diafragma. As medidas por ultrassom da força do diafragma incluem a espessura do músculo e a duração da excursão do diafragma durante a inspiração (29). Em um estudo preliminar que usou avaliações ultrassonográficas da força do diafragma em pacientes que foram desmamados da VM, houve uma correlação significativa entre os TRES falhos e fraqueza do diafragma identificada por ultrassonografia (29).

A confiabilidade das medidas por ultrassonografia para detecção de fraqueza do diafragma é incerta no momento, porque os critérios para fraqueza do diafragma são arbitrários e não foram validados. (Isso irá requerer medições ultrassonográficas em grande número de indivíduos normais para determinar a faixa de normalidade das medidas.)

Manejo

Quando a fraqueza dos músculos respiratórios é fortemente suspeitada, testes de respiração espontânea devem continuar, mas devem ser finalizados

antes que o paciente mostre evidência de sofrimento respiratório (para evitar agravar a fraqueza). As estratégias desenvolvidas para promover a força muscular, como a ventilação deflagrada pelo paciente e reabilitação física (já descrita), são consideradas particularmente importantes em pacientes com fraqueza muscular documentada.

EXTUBAÇÃO

Quando há evidência de que o suporte ventilatório não é mais necessário, o próximo passo é retirar as vias aéreas artificiais. Esta seção se concentra na remoção dos tubos endotraqueais, embora alguns princípios também se apliquem à remoção dos tubos de traqueostomia. (A remoção dos tubos de traqueostomia é um processo mais gradual e frequentemente ocorre após o paciente deixar a UTI.)

A extubação nunca deve ser realizada para reduzir o trabalho respiratório, porque o trabalho respiratório pode na verdade *aumentar* após a extubação, como demonstrado na Figura 30.2. (O aumento do trabalho respiratório pode ser o resultado de uma FR aumentada ou respiração por uma glote estreitada, mas ocorre em pacientes que toleram a extubação, logo não é sempre causa de preocupação.) As considerações que precisam ser abordadas antes da extubação incluem: (a) a capacidade do paciente de eliminar secreções das vias aéreas e (b) o risco de edema sintomático da laringe após a extubação.

Reflexos protetores das vias aéreas

A capacidade de proteger as vias aéreas das secreções aspiradas é determinada pela força dos reflexos de vômito e da tosse. A força da tosse pode ser avaliada com a colocação de um cartão ou papel a 1 a 2 cm da ponta do tubo traqueal e pedindo ao paciente que tussa. Se aparecer umidade no cartão, a força da tosse é considerada adequada (30). A diminuição da força ou mesmo a ausência de reflexo de vômito e de tosse não irá impedir a extubação, mas irá identificar os pacientes que precisarão de cuidados especiais para prevenir aspiração.

Edema de laringe

A obstrução das vias aéreas superiores por edema de laringe é a principal causa de falha nas extubações e é relatado em 5 a 22% dos pacientes que foram intubados por mais de 36 horas (3, 31, 32). Os fatores contribuintes incluem intubação difícil e prolongada, diâmetro do tubo endotraqueal e autoextubação.

Teste de escape do balonete

O teste de escape do balonete mede o volume do gás inalado que escapa pela laringe quando o balonete do tubo endotraqueal é desinflado. Esse teste é projetado para determinar o risco de obstrução sintomática das vias aéreas superiores por edema de laringe após a remoção do tubo endotraqueal.

De acordo com análise recente do teste de escape do balonete (33), a ausência de um escape de ar indica um alto risco de obstrução das vias aéreas superiores após extubação, mas a presença de escape de ar não indica um baixo risco de obstrução das vias aéreas superiores após extubação, independentemente do volume do escape.

O valor do teste de escape do balonete tem sido debatido há anos, e o teste não é aceito universalmente. Como os resultados do teste não alteram o manejo do paciente, incluindo a decisão de extubar, a relevância clínica do teste não é comprovada.

Pré-tratamento com esteroides?

Dois estudos clínicos mostraram que o pré-tratamento com corticosteroides intravenosos (metilprednisolona, 20-40 mg a cada quatro a seis horas) por 12 a 24 horas antes da extubação resulta em menos casos de edema de laringe e obstrução das vias aéreas superiores após a extubação e menos reintubações (33,34). Os resultados de um desses estudos é mostrado na Figura 30.5. O pré-tratamento com esteroides neste estudo consistiu em três doses de metilprednisolona (20 mg a cada quatro horas), com a primeira dose administrada 12 horas antes de uma extubação planejada. Observa-se que esse pré-tratamento foi associado com uma diminuição de sete vezes da incidência de edema de laringe sintomático após extubação, e uma queda de 50% na taxa de reintubação.

Embora o uso de corticosteroide para “qualquer coisa edemaciada” seja questionável (35), os resultados do estudo apresentado na Figura 30.5 são convincentes o suficiente para considerar um breve período (12-24 horas) de terapia com corticosteroide antes da extubação planejada, particularmente em pacientes que têm um alto risco de edema de laringe pós-extubação (p. ex., por autoextubações prévias). Uma única dose de metilprednisolona (40 mg IV) administrada uma hora antes da extubação não reduziu a incidência de edema de laringe pós-extubação em um estudo (36), de modo que não há motivo para administrar esteroides apenas no momento da extubação.

Estridor pós-extubação

O primeiro sinal de obstrução significativa da laringe pode ser a respiração estridulosa (ruidosa), também chamada de *estridor*. Os sons podem ser de alta frequência e sibilantes, ou de baixa frequência e ásperos, mas sempre são audíveis sem um estetoscópio, e sempre são mais aparentes durante a inspiração. Essa proeminência inspiratória é devida à localização extratorácica da obstrução laríngea, porque a pressão intratorácica negativa gerada durante a inspiração é transmitida às vias aéreas superiores fora do tórax, e isso resulta em estreitamento das vias aéreas extratorácicas durante a inspiração. Portanto, obstruções extratorácicas são sempre ampliadas durante a inspiração.

O estridor pós-extubação é aparente dentro de 30 minutos da extubação em uma grande maioria (~80%) dos casos (30), mas podem ocorrer atrasos no aparecimento de até duas horas (observação pessoal). A reintubação nem sempre é necessária, mas a observação de perto é necessária porque não há um método comprovado de redução do edema de laringe após a extubação.

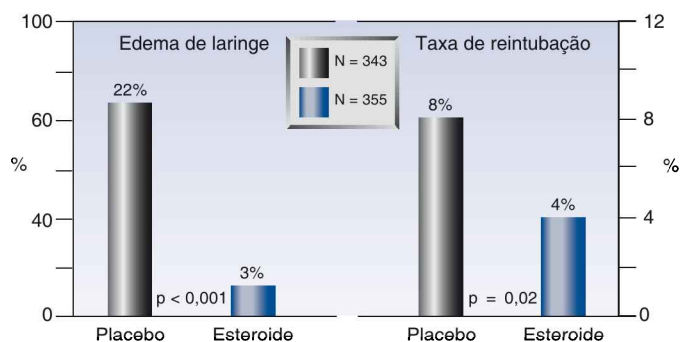


FIGURA 30.5 Resultado de um grande estudo multicêntrico mostrando os efeitos do pré-tratamento com um corticosteroide (metilprednisolona, 20 mg IV a cada quatro horas para as 12 horas antes da extubação) na incidência de edema de laringe pós-extubação e a taxa de reintubação. Dados da Referência 30.

Adrenalina aerossolizada

A inalação de um aerossol de adrenalina (2,5 mL de adrenalina a 1%) é uma prática popular para o estridor pós-extubação. Contudo, embora seja eficaz em crianças (36), essa prática não foi provada em adultos. A aerossolterapia com uma mistura racêmica de adrenalina (que tem quantidades iguais de levo-isômeros e dextro-isômeros) também é popular para o estridor pós-extubação, mas estudos clínicos em crianças não mostraram vantagem com a adrenalina racêmica em relação à adrenalina-padrão (isômero-l) (37).

Ventilação não invasiva

A ventilação não invasiva (VNI) (que é descrita no Capítulo 27) é eficaz na redução da taxa de reintubação quando usada imediatamente após a extubação em pacientes com alto risco de edema de laringe (38), mas sucesso similar não foi demonstrado em pacientes que desenvolvem falência respiratória pós-extubação (39). Assim, o benefício da VNI ocorre quando é usada como medida preventiva precocemente após a extubação.

PALAVRA FINAL

Estar atento

O princípio fundamental da VM é não mais precisar dela, e a citação introdutória de Sir William Osler pretende enfatizar que a vigilância é necessária para identificar quando essa meta foi atingida de forma oportuna. A vigilância envolve o reconhecimento precoce dos candidatos aos testes de respiração não assistida (com avaliações diárias usando os critérios de aptidão da Tabela 30.1) e o reconhecimento precoce de que os candidatos podem sustentar a ventilação espontânea (com testes de respiração espontânea).

Essa abordagem libertará os pacientes da VM sem atraso, e o final da infelicidade de estar amarrado a uma máquina.

REFERÊNCIAS

Diretrizes de prática clínica

1. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians, the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001; 120(Suppl):375S–395S.

Revisões

2. MacIntyre NR. Evidence-based assessments in the ventilator discontinuation process. *Respir Care* 2012; 57:1611–1618.
3. McConville JF, Kress JP. Weaning patients from the ventilator. *New Engl J Med* 2012; 367:2233–2239.
4. Thille AW, Cortes-Puch I, Esteban A. Weaning from the ventilator and extubation in ICU. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:57–64.

Preocupações preliminares

5. Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16:19–25.
6. Sassoon CSH, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 626–632.
7. Mendez-Tellez PA, Needham DM. Early physical rehabilitation in the ICU and ventilator liberation. *Respir Care* 2012; 57:1663–1669.
8. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306.
9. Kreiger BP, Isber J, Breitenbucher A, et al. Serial measurements of the rapidshallow breathing index as a predictor of weaning outcome in elderly medical patients. *Chest* 1997; 112:1029–1034.

Testes de respiração espontânea

10. Mehta S, Nelson DL, Klinger JR, et al. Prediction of post-extubation work of breathing. *Crit Care Med* 2000; 28:1341–1346.
11. Ely W, Baker AM, Dunagen DP, et al. Effect of duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335: 1864–1869.
12. Bouley GH, Froman R, Shah H. The experience of dyspnea during weaning. *Heart Lung* 1992; 21:471–476.
13. Raghavan N, Webb K, Amornputtisathaporn N, O'Donnell DE. Recent advances in pharmacotherapy for dyspnea in COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11:204–210.

Falha da respiração espontânea

14. Grasso S, Leone A, De Michele M, et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 2007; 35:96–105.

15. Srivastava S, Chatila W, Amoateng-Adjepong Y, et al. Myocardial ischemia and weaning failure in patients with coronary artery disease: an update. *Crit Care Med* 1999; 27:2109–2112.
16. Nishimura Y, Maeda H, Tanaka K, et al. Respiratory muscle strength and hemodynamics in heart failure. *Chest* 1994; 105:355–359.
17. Papanickolaou J, Makris D, Saranteas T, et al. New insights into weaning from mechanical ventilation: left ventricular diastolic dysfunction is a key player. *Intensive Care Med* 2011; 37:1976–1985.
18. Jubran A, Mathru M, Dries D, Tobin MJ. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1998; 158:1763–1769.
19. Zapata L, Vera P, Roglan A, et al. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med* 2011; 37:477–485.
20. Naughton MT, Raman MK, Hara K, et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91:1725–1731.
21. Bradley TD, Holloway BM, McLaughlin PR, et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1992; 145:377–382.
22. Swartz MA, Marino PL. Diaphragm strength during weaning from mechanical ventilation. *Chest* 1985; 88:736–739.
23. LaRoche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:862–866.
24. Hudson LD, Lee CM. Neuromuscular sequelae of critical illness. *N Engl J Med* 2003; 348:745–747.
25. Benotti PN, Bistran B. Metabolic and nutritional aspects of weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989; 17:181–185.
26. Malloy DW, Dhingra S, Solren F, et al. Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:427–431.
27. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Geen M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:877–883.
28. Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, et al. Reference values for maximum respiratory mouth pressures: A population-based study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:790–793.
29. Kim WY, Suh HJ, Hong S-S, et al. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: Influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2011; 39:2627–2630.

Extubação

30. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, et al. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* 2001; 120:1262–1270.
31. François B, Bellissant E, Gissot V, et al, for the Association des Réanimateurs du Centre-Quest (ARCO). 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomized double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1083–1089.
32. Jaber S, Chanques G, Matecki S, et al. Post-extubation stridor in intensive care unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff test. *Intensive Care Med* 2003; 29:63–74.
33. Ochoa ME, del Carmen Marín M, Frutos-Vivar F, et al. Cuff-leak test for the diagnosis of upper airway obstruction in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2009; 35:1171–1179.
34. Cheng K-C, Hou C-C, Huang H-C, et al. Intravenous injection of methylprednisolone reduces the incidence of post-extubation stridor in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1345–1350.

35. Shemie, S. Steroids for anything that swells: Dexamethasone and postextubation airway obstruction. *Crit Care Med* 1996; 24:1613–1614.
36. Gaussorgues P, Boyer F, Piperno D, et al. Do corticosteroids prevent postintubation laryngeal edema? A prospective study of 276 adults. *Crit Care Med* 1988; 16:649–652.
37. Nutman J, Brooks LJ, Deakins K, et al. Racemic versus l-epinephrine aerosol in the treatment of postextubation laryngeal edema: results from a prospective, randomized, doubleblind study. *Crit Care Med* 1994; 22:1591–1594.
38. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med* 2005; 33:2465–2470.
39. Hess D. The role of noninvasive ventilation in the ventilator discontinuation process. *Respir Care* 2012; 57:1619–1625.

DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS

*A vida é uma luta, não contra o pecado, não contra o poder do dinheiro,
mas contra os íons de hidrogênio.*

H.L. Mencken

INTERPRETAÇÕES ACIDOBÁSICAS

Busque a simplicidade e desconfie dela.

Alfred North Whitehead

O tratamento de pacientes de UTI sem conhecimentos específicos sobre os distúrbios acidobásicos é como tentar bater palmas sem ter mãos, ou seja, simplesmente não funciona. Este capítulo apresenta uma abordagem estruturada para identificar distúrbios acidobásicos com base nas relações tradicionais entre pH, PCO_2 e a concentração de bicarbonato (HCO_3) no plasma. Incluiu-se também uma seção sobre avaliação de acidose metabólica usando o hiato aniônico (*anion gap*) e uma medição conhecida como “razão entre hiatos” (*gap-gap ratio*). Abordagens alternativas para a interpretação acidobásica, como o “método de Stewart”, não foram incluídas neste trabalho, tendo em vista que, no momento atual, é pouco provável que esses métodos substituam a abordagem tradicional.

CONCEITOS BÁSICOS

Concentração iônica de hidrogênio e pH

Tradicionalmente, a concentração iônica de hidrogênio $[H^+]$ em soluções aquosas é expressa pelo pH que, aparentemente, significa a *potência do hidrogênio* e é uma função logarítmica de $[H^+]$, isto é:

$$pH = \log (1 / [H^+] = - \log [H^+] \quad (31.1)$$

A Tabela 31.1 mostra a faixa fisiológica de pH e a $[H^+]$ correspondente. O pH normal do plasma é indicado como 7,40 que corresponde a uma $[H^+]$ de 40 nEq/L.

Características do pH

As relações apresentadas na Tabela 31.1 ilustram três características lamentáveis do pH: (a) é um número que, além de não ser dimensionável, não tem

nenhuma relevância em eventos químicos ou fisiológicos, (b) varia na direção oposta às alterações na $[H^+]$, e (c) as alterações no pH não são lineares em relação às alterações na $[H^+]$. Observa-se que, na medida em que o pH diminui, as alterações na $[H^+]$ se tornam gradualmente maiores em cada alteração no pH. Isso significa que as alterações no pH têm implicações diferentes no equilíbrio acidobásico em pontos distintos ao longo do espectro do pH. Embora seja improvável que o pH deixe de ser usado, não se trata de uma medida representativa dos eventos acidobásicos no organismo.

Íons de hidrogênio como microelementos

A Tabela 31.1 evidencia também o fato de que a $[H^+]$ é expressa em nanoequivalentes por litro (nEq/L). Um nanoequivalente corresponde a *um milionésimo* de um miliequivalente ($1 \text{ nEq} = 1 \times 10^{-6} \text{ mEq}$), de forma que os íons de hidrogênio são cerca de um milhão de vezes menos densos do que os íons principais do líquido extracelular (sódio e cloreto), cuja concentração é expressa em mEq/L. Essa característica dá aos íons de hidrogênio o *status* de microelementos. Como pode uma quantidade tão pequena de um íon produzir todos os efeitos atribuídos à acidose e à alcalose? Outros microelementos têm efeitos biológicos importantes, embora seja possível também que as alterações na $[H^+]$ seja uma entre as várias alterações fisiológicas que ocorrem no líquido extracelular. Esse fato explicaria porque o mesmo grau de acidose causa mais risco de vida na acidose láctica do que na cetoacidose (conforme se descreverá no próximo capítulo), isto é, a acidose não é o problema.

Classificação dos distúrbios acidobásicos

De acordo com os conceitos tradicionais de fisiologia acidobásica a $[H^+]$ no líquido extracelular é determinada pelo equilíbrio entre a pressão parcial do dióxido de carbono (PCO_2) e a concentração de bicarbonato (HCO_3) no líquido. Esta relação é expressa como segue (1):

$$[H^+] = 24 \times (PCO_2 / HCO_3) \quad (31.2)$$

A razão PCO_2 / HCO_3 identifica os distúrbios acidobásicos primários e as respostas secundárias, que são apresentadas na Tabela 31.2.

Tabela 31.1		pH e concentração iônica de hidrogênio	
pH	$[H^+]$ (nEq/L)	pH	$[H^+]$ (nEq/L)
6,9	1,26	7,4	40
7,0	100	7,5	32
7,1	80	7,6	26
7,2	64	7,7	20
7,3	50	7,8	16

Distúrbios acidobásicos primários

De acordo com a equação 31.2, qualquer alteração na PCO_2 ou em HCO_3 irá provocar uma alteração na $[\text{H}^+]$ do líquido extracelular. Nas situações em que uma alteração na PCO_2 for responsável por uma alteração na $[\text{H}^+]$ a condição denomina-se distúrbio acidobásico *respiratório*: uma elevação na PCO_2 é uma acidose *respiratória*, e uma queda na PCO_2 é uma alcalose *respiratória*. Quando uma alteração em HCO_3 for responsável por uma alteração na $[\text{H}^+]$, a condição denomina-se distúrbio acidobásico *metabólico*: uma queda em HCO_3 é uma acidose *metabólica* e um aumento em HCO_3 é uma alcalose *metabólica*.

Respostas secundárias

O objetivo das respostas secundárias é limitar alterações na $[\text{H}^+]$ produzidas por distúrbios acidobásicos primários, sendo que, para tanto, é necessário alterar o outro componente da razão $\text{PCO}_2 / \text{HCO}_3$ na mesma direção. Por exemplo, se o problema primário for uma elevação na PaCO_2 (acidose respiratória), a resposta secundária irá envolver um aumento em HCO_3 , limitando, conseqüentemente, a alteração na $[\text{H}^+]$ produzida pela elevação na PaCO_2 . As respostas secundárias não devem ser chamadas de "respostas compensatórias", tendo em vista que não corrigem totalmente a alteração na $[\text{H}^+]$ produzida pelo distúrbio acidobásico primário (2). As características específicas das respostas secundárias serão descritas a seguir. As equações apresentadas na seção seguinte fazem parte da Figura 31.1.

Respostas aos distúrbios acidobásicos metabólicos

A resposta a qualquer distúrbio acidobásico metabólico envolve alterações no volume-minuto mediada por quimiorreceptores que se localizam no corpo carotídeo da bifurcação da carótida no pescoço.

Acidose metabólica

A resposta secundária à acidose metabólica é uma intensificação no volume-minuto (volume corrente e frequência respiratória) e uma queda subse-

Tabela 31.2		Distúrbios acidobásicos primários e respostas secundárias	
Distúrbio Primário	$\Delta[\text{H}^+] = \Delta\text{PCO}_2 / \Delta\text{HCO}_3$		
	Alteração primária	Resposta secundária [†]	
Acidose respiratória	↑ PCO_2	↑ HCO_3	
Alcalose respiratória	↓ PCO_2	↓ HCO_3	
Acidose metabólica	↓ HCO_3	↓ PCO_2	
Alcalose metabólica	↑ HCO_3	↑ PCO_2	

[†] As respostas secundárias sempre ocorrem na mesma direção da alteração primária.

quente na PaCO_2 . Essa resposta se manifesta dentro de 30 a 120 minutos e se completa no período de 12 a 24 horas (2). A magnitude da resposta é definida pela equação a seguir (2).

$$\Delta\text{PaCO}_2 = 1,2 \times \Delta\text{HCO}_3 \quad (31.3)$$

Usando-se uma PaCO_2 normal de 40 mmHg e um HCO_3 normal 24 mEq/L, a equação anterior poderá ser reescrita como segue:

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperada} = 40 - (1,2 \times [24 - \text{HCO}_3 \text{ atual}]) \quad (31.4)$$

EXEMPLO: para uma acidose metabólica com HCO_3 plasmático de 14 mEq/L, a ΔHCO_3 será de $24 - 14 = 10$ mEq/L, a ΔPaCO_2 será de $1,2 \times 14 = 17$ mmHg e a PaCO_2 esperada será de $40 - 17 = 23$ mmHg. Se a PaCO_2 for superior a 23 mmHg, trata-se de acidose respiratória secundária. Se a PaCO_2 for inferior a 23 mmHg, trata-se de alcalose respiratória secundária.

Alcalose metabólica

Reduções no volume-minuto e elevações subsequentes na PaCO_2 são respostas secundárias à alcalose metabólica. As respostas não são tão vigorosas como na acidose metabólica, porque os quimiorreceptores periféricos não permanecem muito ativos em condições normais, de maneira que é mais fácil estimular do que inibir. A magnitude da resposta à alcalose metabólica é definida pela equação a seguir (2).

$$\Delta\text{PaCO}_2 = 0,7 \times \Delta\text{HCO}_3 \quad (31.5)$$

Usando-se uma PaCO_2 normal de 40 mmHg e um HCO_3 normal de 24 mEq/L, a equação anterior poderá ser reescrita como segue:

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperada} = 40 + (0,7 \times [\text{HCO}_3 \text{ atual} - 24]) \quad (31.6)$$

EXEMPLO: para uma alcalose metabólica com HCO_3 plasmático de 40 mEq/L, a ΔHCO_3 será de $40 - 24 = 16$ mEq/L, a ΔPaCO_2 será de $0,7 \times 16 = 11$ mmHg e a PaCO_2 esperada será de $40 + 11 = 51$ mmHg. Esse é apenas um limiar para elevação na PaCO_2 e mostra a fraqueza relativa da resposta à alcalose metabólica.

Respostas aos distúrbios acidobásicos respiratórios

A resposta secundária a alterações na PaCO_2 ocorre nos rins, sendo necessário ajustar a absorção de HCO_3 nos tubos proximais para produzir alteração adequada no HCO_3 plasmático. Essa resposta renal é relativamente lenta e poderá se completar dentro de um período de dois ou três dias. A resposta secundária tardia separa os distúrbios acidobásicos respiratórios em agudos e crônicos.

Distúrbios respiratórios agudos

Alterações agudas na PaCO_2 produzem pouco efeito sobre o HCO_3 plasmático, como mostram as duas equações a seguir (2):

Para acidose respiratória aguda:

$$\Delta\text{HCO}_3 = 0,1 \times \Delta\text{PaCO}_2 \quad (31.7)$$

Para alcalose respiratória aguda:

$$\Delta\text{HCO}_3 = 0,2 \times \Delta\text{PaCO}_2 \quad (31.8)$$

EXEMPLO: para uma elevação aguda na PaCO₂ para 60 mmHg, ΔHCO₃ será 0,1 × 20 = 2 mEq/L para acidose respiratória aguda, e 0,2 × 20 = 4 mEq/L para alcalose respiratória aguda. Nenhuma dessas alterações seria reconhecida como significativa.

Distúrbios respiratórios crônicos

A resposta renal a uma elevação na PaCO₂ é um aumento na reabsorção de HCO₃ nos túbulos renais proximais, elevando a concentração plasmática de HCO₃. A resposta renal a uma queda na PaCO₂ é uma redução na reabsorção de HCO₃, diminuindo sua concentração plasmática. A magnitude

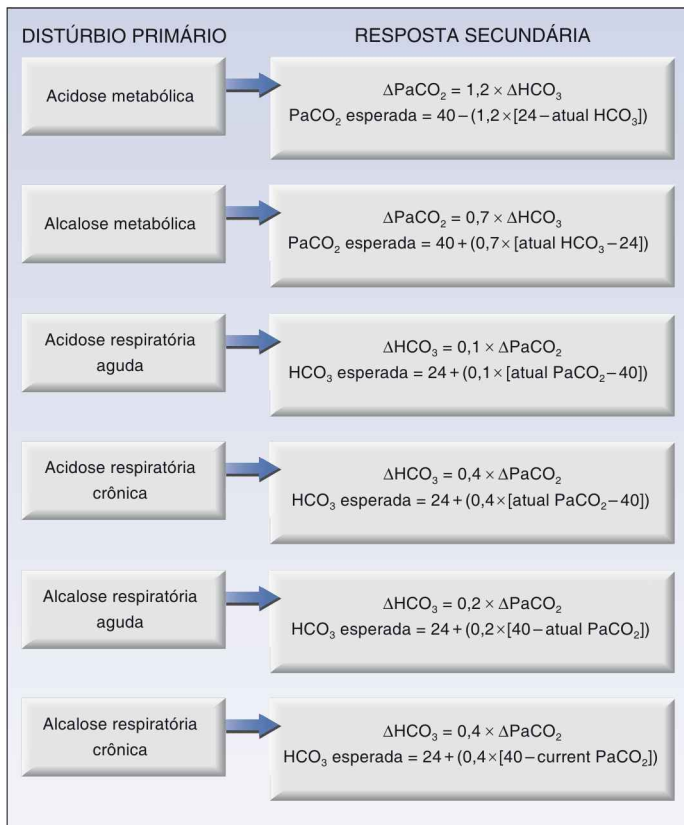


FIGURA 31.1 Equações preditivas para avaliação de respostas secundárias a distúrbios ácido-básicos primários. Todas as equações foram extraídas da Referência 2.

dessa resposta é semelhante, independentemente da alteração direcional na PaCO_2 , de modo que a equação a seguir se aplica tanto na acidose como na alcalose respiratória crônica.

$$\Delta\text{HCO}_3 = 0,4 \times \Delta\text{PaCO}_2 \quad (31.9)$$

Usando-se uma PaCO_2 normal de 40 mmHg e um HCO_3 normal de 24 mEq/L, a equação anterior poderá ser reescrita como segue:

Para acidose respiratória crônica:

$$\text{HCO}_3 \text{ esperado} = 24 + (0,4 \times [\text{PaCO}_2 \text{ atual} - 40]) \quad (31.10)$$

Para alcalose respiratória crônica:

$$\text{HCO}_3 \text{ esperado} = 24 + (0,4 \times [40 - \text{PaCO}_2 \text{ atual}]) \quad (31.11)$$

EXEMPLO: para uma elevação na PaCO_2 para 60 mmHg, persistindo durante pelo menos alguns dias, a ΔPaCO_2 será $60-40 = 20$ mmHg, ΔHCO_3 será $0,4 \times 20 = 8$ mEq/L, e a HCO_3 esperada será $24 + 8 = 32$ mEq/L.

INTERPRETAÇÃO ACIDOBÁSICA EM ETAPAS

Apresenta-se, a seguir, uma abordagem estruturada, fundamentada em regras, ao diagnóstico de distúrbios acidobásicos primário, secundário e misto usando as relações entre $[\text{H}^+]$, PCO_2 e a concentração de HCO_3 descritas. Diversos exemplos foram incluídos para auxiliar o aprendizado. As faixas de referência dos valores de pH, PCO_2 e HCO_3 são as seguintes:

$$\text{pH} = 7,36 \text{ a } 7,44$$

$$\text{PCO}_2 = 36 \text{ a } 44 \text{ mmHg}$$

$$\text{HCO}_3 = 22 \text{ a } 26 \text{ mEq/L}$$

Estágio 1: identificação do distúrbio acidobásico primário

No primeiro estágio da abordagem, a PaCO_2 e o pH são usados para identificar o distúrbio acidobásico primário.

Regra 1: se a PaCO_2 ou o pH estiver fora da faixa normal, significa que há um distúrbio acidobásico.

Regra 2: se o pH e a PaCO_2 estão anormais, compara-se a alteração direcional.

2a. Se as alterações na PaCO_2 e no pH ocorrerem na mesma direção, significa que há um distúrbio acidobásico metabólico primário.

2b. Se as alterações na PaCO_2 e no pH ocorrerem em direções opostas, significa que há um distúrbio acidobásico respiratório primário.

EXEMPLO: considera-se um caso em que o pH arterial = 7,23 e a PaCO₂ = 23 mmHg. Tanto o pH como a PaCO₂ estão reduzidos (indicando a presença de um distúrbio metabólico primário) e o pH é baixo (indicando a presença de acidose) e, portanto, o diagnóstico é de acidose metabólica primária.

Regra 3: se apenas o pH ou a PaCO₂ for anormal, a condição é um distúrbio misto metabólico e respiratório (i.e., distúrbios iguais e opostos).

3a. Se a PaCO₂ for anormal, a alteração direcional na PaCO₂ indica o tipo de distúrbio respiratório (p. ex., PaCO₂ elevada indicando a presença de acidose respiratória) e o distúrbio metabólico oposto.

3b. Se o pH for anormal, a alteração direcional identifica o tipo de distúrbio metabólico (p. ex., pH baixo indica a presença de acidose metabólica) e o distúrbio respiratório oposto.

EXEMPLO: considera-se um caso em que o pH arterial = 7,38 e a PaCO₂ = 55 mmHg. Somente a PaCO₂ é anormal, de forma que há um distúrbio misto metabólico e respiratório. A PaCO₂ é elevada indicando a presença de acidose respiratória, de forma que o distúrbio metabólico deve ser uma alcalose metabólica. Portanto, essa condição é *um misto de acidose respiratória e de alcalose metabólica*. Ambos os distúrbios se equivalem em gravidade porque o pH é normal.

Estágio II: avaliação das respostas compensatórias

O segundo estágio da abordagem é para casos em que um distúrbio acidobásico primário foi identificado no Estágio I. (Se um distúrbio acidobásico misto foi identificado no Estágio I, vá diretamente ao Estágio III.) O objetivo do Estágio II é determinar se há desequilíbrios acidobásicos adicionais.

Regra 4: no caso de um distúrbio metabólico primário, se a PaCO₂ medida for mais elevada do que o valor esperado, significa que há uma acidose respiratória secundária, e, se a PaCO₂ medida for inferior ao valor esperado, significa que há uma alcalose respiratória secundária.

EXEMPLO: considera-se um caso em que a PaCO₂ = 23 mmHg, o pH = 7,32 e o HCO₃ = 16 mEq/L. O pH e a PaCO₂ alteram na mesma direção, indicando a presença de um distúrbio metabólico primário, e o pH é acidêmico, de modo que o distúrbio é uma acidose metabólica primária. Aplicando-se as equações 31.3 e 31.4, $\Delta PaCO_2$ será $1,2 \times (24-16) = 10$ mmHg (valor arredondado), e a PaCO₂ esperada será $40-10 = 30$ mmHg. A PaCO₂ medida (23 mmHg) é mais baixa que a PaCO₂ esperada, de maneira que há uma alcalose respiratória adicional. Portanto, essa condição é *uma acidose metabólica primária com uma alcalose respiratória secundária*.

Regra 5: no caso de distúrbios respiratórios primários, níveis normais ou quase normais de HCO₃ indicam que o distúrbio é agudo.

Regra 6: no caso de distúrbios respiratórios primários em que o nível de HCO_3 for anormal é necessário determinar o HCO_3 esperado para um distúrbio respiratório crônico.

- 6a. No caso de acidose respiratória crônica, se o HCO_3 for inferior ao nível esperado, a resposta renal será incompleta, e, se o HCO_3 for superior ao nível esperado, indica a presença de alcalose metabólica secundária.
- 6b. No caso de alcalose respiratória crônica, se o HCO_3 for superior ao nível esperado, a resposta renal será incompleta, e, se o HCO_3 for inferior ao nível esperado, indica a presença de acidose metabólica secundária.

EXEMPLO: considera-se um caso em que a $\text{PaCO}_2 = 23$ mmHg, o $\text{pH} = 7,54$ e $\text{HCO}_3 = 38$ mEq/L. A PaCO_2 e o pH alteram em direções opostas indicando a presença de um distúrbio respiratório primário, e o pH é alcalino, de modo que o distúrbio é uma alcalose respiratória primária. O HCO_3 é anormal indicando que não se trata de uma alcalose respiratória aguda. Usando-se as equações 31.9 e 31.11 para alcalose respiratória crônica, ΔPCO_2 será $40-23 = 17$ mmHg, ΔHCO_3 será $0,4 \times 17 = 7$ mEq/L e o HCO_3 esperado será $24 + 7 = 31$ mEq/L. O HCO_3 medido é o mesmo que o esperado para alcalose respiratória crônica, de maneira que esta condição é alcalose respiratória crônica com uma resposta adequada (completa). Se o HCO_3 medido fosse inferior a 31 mEq/L, essa condição seria *alcalose respiratória crônica* com resposta renal incompleta, e se o HCO_3 medido fosse superior a 31 mEq/L, indicaria a presença de alcalose metabólica secundária.

Estágio III: utilização de “hiatos” para avaliar a acidose metabólica

O estágio final desta abordagem aplica-se aos pacientes com acidose metabólica nos quais o uso de medições conhecidas como *hiatos* (*gaps*) ajuda a localizar a causa subjacente da acidose. Esses hiatos serão descritos na seção seguinte.

HIATOS

Existem diversas fontes potenciais de acidose metabólica em pacientes críticos. O objetivo das medições descritas nesta seção é facilitar a busca do culpado.

Hiato aniônico

O hiato aniônico (*anion gap*) é uma estimativa grosseira da abundância relativa de ânions que não foram medidos e tem a finalidade de determinar se a acidose metabólica foi causada por um acúmulo de ácidos não voláteis (p. ex., ácido láctico) ou pela perda primária de bicarbonato (p. ex., diarreia) (6, 7).

Determinantes

Para se atingir o equilíbrio eletroquímico, a concentração de ânions com carga negativa deve ser igual à concentração de cátions com carga positiva.

Esse equilíbrio eletroquímico é expresso pela equação a seguir, com base nos eletrólitos que são medidos rotineiramente, incluindo sódio (Na), cloreto (CL) e bicarbonato (HCO₃), assim como nos cátions não mensurados (UC, do inglês *unmeasured cations*) e ânions não mensurados (UA, do inglês *unmeasured anions*).

$$\text{Na} + \text{UC} = (\text{CL} + \text{HCO}_3) + \text{UA} \quad (31.12)$$

O remanejamento dos termos da equação produz as seguintes relações:

$$\text{Na} - (\text{CL} + \text{HCO}_3) = \text{UA} - \text{UC} \quad (31.13)$$

A diferença (UA-UC) é uma medida da abundância relativa de ânions não medidos e denomina-se *hiato aniônico* (HA).

$$\text{HA} = \text{Na} - (\text{CL} + \text{HCO}_3) \quad (31.14)$$

FAIXA DE REFERÊNCIA: o valor de referência original para o hiato aniônico era de 12 ± 4 mEq/L (faixa = 8 a 16 mEq/L) (7). Com o aprimoramento subsequente dos sistemas automatizados que medem os eletrólitos séricos, o valor de referência para o hiato aniônico diminuiu para 7 ± 4 mEq/L (faixa = 3 a 11 mEq/L) (8).

Influência da albumina

A Tabela 31.3 mostra os ânions e cátions não mensurados que normalmente contribuem para o hiato aniônico. Observa-se que a albumina é o principal ânion não medido, além de ser o principal determinante do hiato aniônico. A albumina é um ácido fraco (i.e., pouco dissociado) que contribui com aproximadamente 3 mEq/L para o hiato aniônico para cada 1 g/dL de albumina no plasma (a um pH normal) (3). Níveis baixos de albumina no plasma reduzem o hiato aniônico, possivelmente mascarando a presença de algum ânion não mensurado (p. ex., lactato) que estiver contribuindo para a acidose metabólica. Considerando-se a presença de hipoalbuminemia em cerca de 90% de pacientes de UTI (9), a fórmula a seguir para “hiato aniônico corrigido” (HAc) foi proposta para incluir a contribuição da albumina:

$$\text{HAc} = \text{HA} + 2,5 \times (4,5 - [\text{albumina em g/dL}]) \quad (31.15)$$

Determinantes do hiato aniônico	
Ânions não Mensurados	Cátions não mensurados
Albumina (15 mEq/L)*	Cálcio (5 mEq/L)
Ácidos orgânicos (5 mEq/L)	Potássio (4,5 mEq/L)
Fosfato (2 mEq/L)	Magnésio (1,5 mEq/L)
Sulfato (1 mEq/L)	
UA totais: (23 mEq/L)	UM totais: (11 mEq/L)
Hiato aniônico = UA – UM = 12 mEq/L	

(4,5 representa a concentração normal de albumina no plasma). Um paciente com hiato aniônico de 10 mEq/L e albumina plasmática de 2 g/dL, a HAC será $10 + (25 \times 2,5) = 16$ mEq/L que corresponde a um aumento de 60% no hiato aniônico.

Usando o hiato aniônico

O hiato aniônico pode ser usado para identificar o mecanismo subjacente da acidose metabólica que, por sua vez, ajuda a identificar a condição clínica subjacente. Hiato aniônico elevado ocorre sempre que houver acúmulo de ácidos fixos ou não voláteis (p. ex., acidose láctica), ao passo que o hiato aniônico normal ocorre nas situações em que houver perda primária de bicarbonato (p. ex., diarreia) (7). A Tabela 31.4 mostra as causas de acidose metabólica, agrupadas de acordo com o hiato aniônico.

HIATO ANIÔNICO ELEVADO: as causas mais comuns de acidose metabólica com hiato aniônico elevado são acidose láctica, cetoacidose diabética e insuficiência renal em estado avançado (em que há perda de secreção de H^+ nos túbulos distais dos rins). Além disso, incluem-se condições como ingestão tóxica de metanol (produzindo ácido fórmico), de etilenoglicol (produzindo ácido oxálico) e de salicilatos (produzindo ácido salicílico) (10).

HIATO ANIÔNICO NORMAL: as causas mais comuns de acidose metabólica com hiato aniônico normal são diarreia, infusão de solução salina (ver Figura 12.3, Capítulo 12) e insuficiência renal precoce (com perda de reabsorção de bicarbonato nos túbulos proximais). A perda de HCO_3^- é contrabalançada por um ganho de íons de cloreto para manter a neutralidade da carga elétrica. Por essa razão, utiliza-se o termo *acidose metabólica hiperclorêmica* para indicar acidoses metabólicas com hiato aniônico normal (em acidoses metabólicas com hiato aniônico elevado, os ânions remanescentes dos ácidos dissociados contrabalançam a perda de HCO_3^- , de modo que não ocorre hipercloremia associada).

CONFIABILIDADE: a capacidade do hiato aniônico para detectar a presença de ácidos não voláteis é limitada, sendo que em diversos relatos o hiato aniônico era normal em pacientes com acidose láctica (11, 12). O mau desempenho do hiato aniônico possivelmente seja a confusão causada pela

Classificação da acidose metabólica com hiato aniônico

Hiato aniônico elevado	Hiato aniônico normal
Acidose láctica	Diarreia
Cetoacidose	Infusão de salina isotônica
Insuficiência renal em estágio final	Insuficiência renal inicial
Ingestão de metanol	Acidose tubular renal
Ingestão de etilenoglicol	Acetazolamida
Toxicidade por salicilatos	Ureteroenterostomia

influência da albumina, que não chegou a ser considerada nos estudos iniciais. Um estudo recente mostra que o hiato aniônico corrigido (HAc) pela albumina permite fazer avaliações mais precisas da acidose metabólica que o hiato aniônico (13).

Relação hiato-hiato

Na presença de acidose metabólica com hiato aniônico elevado, é possível detectar outro distúrbio acidobásico metabólico (acidose metabólica com hiato aniônico normal ou alcalose metabólica) comparando-se o excesso de hiato aniônico (diferença entre o hiato aniônico medido e normal) em relação ao déficit de HCO_3 (diferença entre o HCO_3 medido e normal no plasma). Isso poderá ser feito com auxílio da equação abaixo, que inclui 12 mEq/L para o hiato aniônico normal e 24 mEq/L para o HCO_3 normal no plasma.

$$\text{Excesso de HA/Déficit de HCO}_3 = (\text{HA}-12) / (24-\text{HCO}_3) \quad (31.16)$$

Às vezes, essa relação é conhecida por *razão hiato-hiato*, tendo em vista que envolve dois hiatos (excesso de hiato aniônico e déficit de HCO_3). Apresenta-se, a seguir, algumas aplicações da razão entre hiatos.

Acidoses metabólicas mistas

Em acidoses metabólicas causadas por ácidos não voláteis (acidose metabólica com hiato aniônico elevado), a redução no nível sérico de HCO_3 é equivalente ao aumento no hiato aniônico, e a razão entre os hiatos (excesso de hiato aniônico e déficit de HCO_3) é unitária ou igual a um. Entretanto, se houver uma segunda acidose com hiato aniônico normal, a redução no nível de HCO_3 será maior do que o aumento no hiato aniônico e a razão entre hiatos cairá para um valor abaixo da unidade (< 1). Portanto, *na presença de acidose metabólica com hiato aniônico elevado, razões entre hiatos abaixo de um indicam a coexistência de acidose metabólica com hiato aniônico normal (hiperclorêmica) (6, 14).*

CETOACIDOSE DIABÉTICA: uma pergunta muito comum nos exames para os concursos de medicina relaciona-se a um caso em que o tratamento de um paciente com cetoacidose diabética (CAD) está associado a melhoras no nível glicêmico e na condição clínica, porém a acidose persiste, e a pergunta é: "O que fazer?" (mais insulina, mais líquidos, etc.). A resposta se baseia na razão hiato-hiato, isto é, a CAD se apresenta com acidose metabólica com hiato aniônico elevado, porém a infusão agressiva de solução salina isotônica durante a fase inicial do tratamento cria uma acidose metabólica hiperclorêmica (hiato aniônico normal), em substituição à acidose com hiato aniônico elevado, durante a excreção dos cetoácidos. Nessa situação, o nível sérico de bicarbonato permanece baixo, mas a razão entre hiatos cai para um valor abaixo de um, na medida em que a acidose muda de acidose com hiato aniônico elevado para acidose com hiato aniônico normal (15). Portanto, a monitoração apenas do nível sérico do HCO_3 poderá criar a falsa impressão de que a CAD não está melhorando, ao passo que a razão hiato-hiato fornece a medida exata do *status* acidobásico do paciente.

Acidose e alcalose metabólica

Ao adicionar um álcali na presença de acidose com hiato aniônico elevado, a redução no nível sérico de bicarbonato é menor do que o aumento no hiato aniônico e a razão hiato-hiato é maior do que a unidade (> 1). Portanto, *na presença de acidose metabólica com hiato aniônico, razões entre hiato maiores que um indicam a coexistência de alcalose metabólica*. Esta observação é muito importante, considerando-se que a alcalose metabólica é comum em pacientes de UTI (devido ao uso frequente de sucção nasogástrica e de diuréticos).

PALAVRA FINAL

Por mais de cem anos, a avaliação do equilíbrio acidobásico se baseou em uma única reação (ver a seguir) e em um único determinante do pH plasmático (a razão $\text{PCO}_2/\text{HCO}_3$).



Esta abordagem é extremamente atraente por sua simplicidade, porém, como aconselha Whitehead na citação introdutória, a simplicidade desta abordagem é também motivo de “desconfiança”. Apresentam-se, a seguir, algumas razões para desconfiar da visão tradicional do equilíbrio acidobásico.

1. O uso da relação $\text{PCO}_2\text{-HCO}_3$ para identificar distúrbios acidobásico apresenta duas falhas:
 - a) A PCO_2 e o HCO_3 são variáveis dependentes e, conseqüentemente, não é possível detectar condições acidobásicas que operam de forma independente em relação a essas variáveis.
 - b) Levando-se em consideração que o CO_2 está presente no plasma principalmente como HCO_3 , é difícil estabelecer uma identidade independente para o bicarbonato.
2. O bicarbonato não age como tampão na faixa de pH fisiológico (isso será demonstrado no próximo capítulo). A $[\text{H}^+]$ plasmática é uma função da equivalência da carga aniônica das proteínas do plasma (que agem como tampões) e não está relacionada diretamente ao $[\text{HCO}_3]$ do plasma (16).

Uma visão nova do equilíbrio acidobásico que desafia os conceitos tradicionais foi introduzida por Peter Stewart (fisiologista canadense que trabalha no Brown) há cerca de 30 anos e, por isso, foi incluído um livro e um dos trabalhos originais de Stewart (17), por se tratar de assunto de interesse.

REFERÊNCIAS**Livros**

Rose BD, Post T, Stokes J. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 6th ed. New York:McGraw-Hill, 2013.

Kellum JA, Elbers WG, ed. *Stewart's Textbook of Acid-Base*. 2nd ed. Amsterdam: AcidBase.org, 2009.

Gennari FJ, Adrogoe HJ, Galla JH, Maddias N, eds. *Acid-Base Disorders and Their Treatment*. Boca Raton: CRC Press, 2005.

Revisões

1. Adrogoe HJ, Gennari J, Gala JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009; 76:1239–1247.
2. Adrogoe HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: The rules of engagement. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:920–923.
3. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007; 35:2630–2636.
4. Whittier WL, Rutecki GW. Primer on clinical acid-base problem solving. *Dis Mon* 2004; 50:117–162.
5. Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993; 91:1–16.
6. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine* 1980; 59:161–187.

Referências selecionadas

7. Emmet M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977; 56:38–54.
8. Winter SD, Pearson JR, Gabow PA, et al. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 1990; 150:311–313.
9. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26:1807–1810.
10. Judge BS. Metabolic acidosis: differentiating the causes in the poisoned patient. *Med Clin N Am* 2005; 89:1107–1124.
11. Iberti TS, Liebowitz AB, Papadakos PJ, et al. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1990; 18:275–277.
12. Schwartz-Goldstein B, Malik AR, Sarwar A, Brandtsetter RD. Lactic acidosis associated with a normal anion gap. *Heart Lung* 1996; 25:79–80.
13. Mallat J, Barrailleur S, Lemyze M, et al. Use of sodium chloride difference and corrected anion gap as surrogates of Stewart variables in critically ill patients. *PLoS ONE* 2013; 8:e56635. (Open access journal, accessed at www.plosone.org on 4/11/2013.)
14. Haber RJ. A practical approach to acid-base disorders. *West J Med* 1991; 155:146–151.
15. Paulson WD. Anion gap-bicarbonate relationship in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1986; 81:995–1000.
16. Stewart PA. Whole-body acid-base balance. In :Kellum JA, Elbers PWG, eds. *Stewart's Textbook of Acid Base*. 2nd ed. Amsterdam: AcidBase.org, 2009:181–197.
17. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1444–1461.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

ACIDOSES ORGÂNICAS

*É típico dos médicos, mais do que quaisquer outros homens,
confundir subsequência com consequência.*

Samuel Johnson

Este capítulo descreve as condições clínicas associadas ao acúmulo de ácidos orgânicos, isto é, ácido láctico e cetoácidos (cetoacidose diabética e alcoólica). Inclui também a apresentação de alguns temas relacionados à terapia alcalina para tratamento de acidose metabólica. Um dos objetivos principais deste capítulo é introduzir a noção de que o problema com as acidoses metabólicas não é a acidose propriamente dita, mas o desarranjo metabólico que produz a acidose.

ACIDOSE LÁCTICA

Metabolismo do lactato

O lactato é o produto final do metabolismo da glicose no citoplasma (glicólise) e é formado pela redução de piruvato em uma reação catalisada pela desidrogenase láctica (LDH, do inglês *lactate dehydrogenase*) (ver Figura 32.1). Em condições aeróbias, a produção diária de lactato é de aproximadamente 1.500 mmol (1, 2) sendo que os principais sítios produtores são os músculos esqueléticos, (25%), a pele (25%), os eritrócitos (20%), o cérebro (20%) e o intestino (10%). Em condições inflamatórias, como a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), os neutrófilos ativados são fontes adicionais de lactato (3,4). Em geral, a concentração de lactato no plasma é igual ou inferior a 1 mmol/L, com uma razão de 10 por 1 entre lactato e piruvato (1, 2). A remoção de lactato do plasma é feita pelo fígado (60%), pelos rins (30%) e pelo coração (10%).

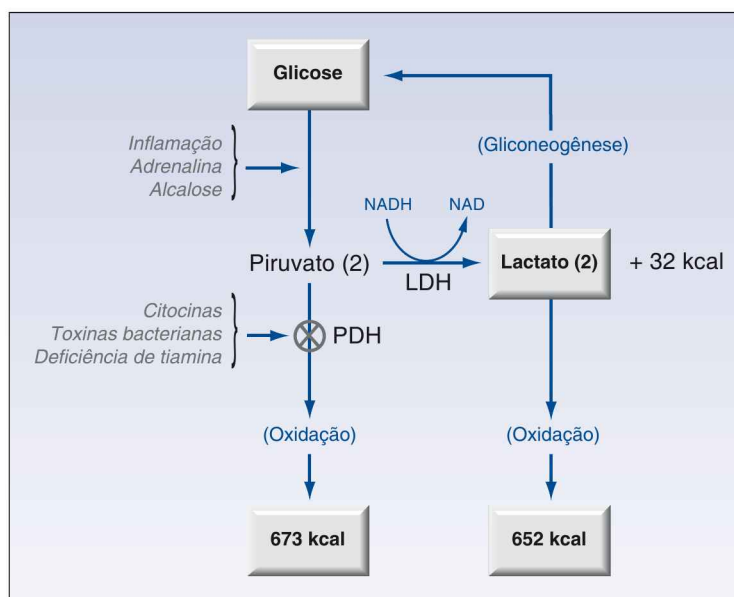


FIGURA 32.1 Produção de energia a partir do metabolismo oxidativo da glicose e do lactato e ações de fatores selecionados que promovem a acidose láctica. PDH, piruvato desidrogenase; LDH, desidrogenase láctica.

Lactato como combustível

O diagrama da Figura 32.1 mostra a produção de energia a partir do metabolismo da glicose e do lactato. A glicólise anaeróbia gera 32 quilocalorias (kcal) por mol de glicose, que corresponde a apenas 5% da produção energética do metabolismo oxidativo da glicose (673 kcal/mol) (3). O déficit energético da produção anaeróbia de lactato é corrigido pelo metabolismo oxidativo do lactato, que gera 326 kcal/mol (5), ou $326 \times 2 = 652$ kcal por mol de glicose (levando-se em consideração que 1 mol de glicose produz 2 moles de lactato). Na realidade, o lactato é classificado como um combustível orgânico cuja densidade calórica (3,62 kcal/g) é equivalente à da glicose (3,74 kcal/g) (5).

TRANSPORTE BIDIRECIONAL DE LACTATO: o lactato é utilizado como fonte de combustível durante os exercícios físicos (*transporte bidirecional de lactato*) (6) e, possivelmente, tenha uma função semelhante em pacientes críticos (7). Esse fato é consistente com a observação de que a reabsorção de lactato pelo miocárdio aumenta em pacientes com choque séptico (8). A possibilidade de existir um transporte bidirecional de lactato em pacientes críticos sugere que a intensificação na produção de lactato nesta população de pacientes poderia ser uma resposta adaptativa que ajuda a manter o metabolismo energético em órgãos vitais como o coração. Esse ponto de vista difere radicalmente da percepção tradicional de que o lactato é uma fonte de resultados fatais em pacientes críticos.

Lactato como biomarcador

No Capítulo 10, apresenta-se a descrição do papel desempenhado pelo lactato como biomarcador, cujo resumo é o seguinte:

1. Nas síndromes de choque clínico, a magnitude da elevação no nível de lactato no sangue tem relação direta com a taxa de mortalidade, sendo que níveis iniciais iguais ou superiores a 4 mmol/L estão associados a uma elevação na taxa de mortalidade nas 72 horas seguintes (ver Figura 10.6, Capítulo 10).
2. O valor prognóstico do tempo necessário para os níveis de lactato retornarem aos valores normais (*clearance* do lactato) é maior do que o valor prognóstico dos níveis iniciais. A normalização dos níveis de lactato dentro de 24 horas está associada a taxas mais baixas de mortalidade (ver Figura 10.6, Capítulo 10).
3. A fonte de níveis elevados de lactato em casos de sepse grave e de choque séptico é uma combinação de produção elevada de piruvato (9) e de algum defeito na utilização de O₂ nas mitocôndrias, conhecida também por *hipóxia citopática* (10). O último fenômeno pode ser resultado da inibição da piruvato desidrogenase induzida por toxinas bacterianas (11,12), enzima responsável pela penetração do piruvato nas mitocôndrias (ver Figura 32.1). Portanto, a oxigenação tecidual não chega a se alterar em casos de sepse grave e de choque séptico (ver Figura 14.3, Capítulo 14).

Lactato e acidose

O ácido láctico é o produto final da glicólise que age como ácido forte (i.e., perde o H⁺) na faixa fisiológica de pH e existe como um íon de lactato com carga negativa (1). *A fração de lactato liberada pelas células é o íon de lactato, e não o ácido láctico.* Portanto, como a hiperlactatemia produz acidose? Este fato não se explica pelo conceito tradicional de equilíbrio acidobásico de Bronsted-Lowry (i.e., os ácidos são doadores de H⁺), porém poderá ser explicado pelo conceito de Peter Stewart da diferença de *íons fortes* e seu papel no equilíbrio entre ácido e base (13-15).

Diferença de íons fortes

Diferença de íons fortes (SID, do inglês *strong ion difference*) é a diferença na soma das concentrações de ânions e cátions fortes (dissociados prontamente) no líquido extracelular (13, 14). Os íons fortes contidos no líquido extracelular são sódio (Na), cloro (Cl), potássio (K), magnésio (Mg), cálcio (Ca) e lactato, de maneira que a SID pode ser calculada como segue (15):

$$\text{SID} = (\text{Na} + \text{K} + \text{Mg} + \text{Ca}) - (\text{Cl} + \text{Lactato}) \quad (32.1)$$

O princípio da eletroneutralidade requer a seguinte relação entre SID e os íons que se dissociam da água (H⁺ + OH⁻):

$$\text{SID} + [\text{H}^+] + [\text{OH}^-] \quad (32.2)$$

Considerando-se que OH^- tem influência irrelevante sobre $[\text{H}^+]$ na faixa fisiológica de pH, a equação anterior poderá ser simplificada como segue:

$$\text{SID} + [\text{H}^+] = 0 \text{ ou } \text{SID} = -[\text{H}^+] \quad (32.3)$$

De acordo com essa relação, qualquer alteração na SID será acompanhada de uma alteração oposta em $[\text{H}^+]$ e, caso o pH seja utilizado, em vez de $[\text{H}^+]$, a SID e o pH irão se alterar na mesma direção (ver Figura 12.4, Capítulo 12).

Portanto, resumindo as Equações 32.2 a 32.4, qualquer elevação na concentração plasmática de lactato diminuirá a SID, reduzindo, conseqüentemente, o pH do plasma. Normalmente, a diferença de íons fortes do plasma é de cerca de 40 mEq/L (14).

Causas de hiperlactatemia

Síndromes de choques clínicos

As fontes mais importantes e mais temidas de hiperlactatemia são as *síndromes de choques clínicos*, isto é, choques hipovolêmicos, cardiogênicos e sépticos. Embora os mecanismos da hiperlactatemia sejam diferentes, o nível plasmático de lactato tem valor prognóstico significativo nessas síndromes, conforme mencionado.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

Inflamações sistêmicas (febre, leucocitose, etc.) podem ser acompanhadas de pequenas elevações no nível de lactato no sangue (2 a 5 mEq/L), mantendo uma proporção normal entre lactato e piruvato e um nível normal de pH plasmático. Essa condição é conhecida por *hiperlactatemia por estresse*, que é o resultado de um aumento na produção de piruvato sem nenhum defeito na oxigenação tecidual ou na utilização de oxigênio (10). De maneira geral, elevações no nível de lactato em casos de sepse grave e de choque séptico estão associadas a um aumento na proporção entre lactato e piruvato e a uma redução no nível do pH plasmático.

Deficiência de tiamina

As manifestações de deficiência de tiamina incluem insuficiência cardíaca com alto débito (beribéri úmido), encefalopatia de Wernicke, neuropatia periférica (beribéri seco) e acidose láctica. A acidose láctica pode ser grave (17), sendo causada por uma deficiência na tiamina pirofosfatase, que atua como cofator para a piruvato desidrogenase (ver Figura 32.1). A deficiência de tiamina pode ser mais comum em pacientes críticos do que se acredita, devendo ser considerada em todos os casos inexplicáveis de acidose láctica (o Capítulo 47 apresenta uma descrição mais detalhada da deficiência de tiamina).

Agentes farmacológicos

Uma grande variedade de medicamentos pode produzir hiperlactatemia, incluindo metformina, agentes antirretrovirais, adrenalina, nitroprussiato e linezolida. A maior parte dos casos (exceto a adrenalina) resulta de alguma alteração

no metabolismo oxidativo e poderá ser letal se passar despercebida. A hiperlactatemia produzida pela adrenalina se deve a um aumento na produção de piruvato e não está associada a algum desarranjo no metabolismo oxidativo.

METFORMINA: a metformina é um agente hipoglicêmico oral que poderá produzir acidose láctica mesmo em dose terapêutica. Embora não seja claro, o mecanismo da acidose láctica ocorre principalmente em pacientes com insuficiência renal e a taxa de mortalidade é superior a 45% (18, 19). Os testes para verificar os níveis plasmáticos de metformina não estão disponíveis rotineiramente e o diagnóstico se baseia na exclusão de outras causas de acidose láctica. A hemodiálise é o tratamento preferido (18, 19), cuja finalidade é a remoção de metformina e lactato.

AGENTES ANTIRRETROVIRAIS: os relatos de hiperlactatemia abrangem 8 a 18% de pacientes que recebem terapia antirretroviral para infecções por HIV (20). Os medicamentos responsáveis são os análogos de nucleosídeos (p. ex., didanosina, estavudina) e o mecanismo provável é a inibição da DNA polimerase mitocondrial (21). Na maioria dos casos, a hiperlactatemia é branda e não está associada à acidemia, embora a taxa de mortalidade documentada varie de 33 a 57% (21) em níveis de lactato acima de 10 mmol/L.

LINEZOLIDA: existem relatos de acidose láctica nas terapias com linezolida (22, 23). Quase todos os casos são brandos e sem consequências adversas, apesar de os níveis documentados de lactato atingirem 10 mmol/L (23). O mecanismo é desconhecido e os níveis de lactato normalizam após a descontinuação do uso do medicamento.

Síndromes tóxicas não farmacológicas

A acidose láctica pode resultar de intoxicações com cianeto, monóxido de carbono e propileno glicol. O propilenoglicol é usado como solvente em medicamentos intravenosos e poderá passar despercebido como causa de acidose láctica.

PROPILENOGLICOL: os medicamentos intravenosos que utilizam o propilenoglicol como solvente incluem lorazepam, diazepam, esmolol, nitroglicerina e fenitoína. Em torno de 55 a 75% do propilenoglicol são metabolizados pelo fígado, e os metabólitos primários são o lactato e o piruvato (24). A toxicidade pelo propilenoglicol (i.e., agitação, coma, convulsões, hipotensão e acidose láctica) *foi relatada em 19 a 66% dos pacientes recebendo altas doses de lorazepam ou diazepam por mais de dois dias* (24, 25). Em casos de suspeita, é necessário interromper a infusão do medicamento com a subsequente escolha de outro agente sedativo (o midazolam e o propofol não utilizam o propilenoglicol como solvente). Existe no mercado um teste específico para verificar o nível de propilenoglicol no sangue, embora ainda não tenha sido definida a faixa aceitável.

Alcalose láctica

A alcalose grave (respiratória ou metabólica) pode elevar os níveis séricos de lactato, como resultado da atividade aumentada de enzimas dependen-

tes do pH na via glicolítica (26). Quando a função hepática está normal, o fígado elimina o lactato extra gerado durante a alcalose, e a *alcalose láctica* torna-se evidente somente quando o pH do sangue é de 7,6 ou mais. Porém, em pacientes com função hepática diminuída, a hiperlactatemia pode ser vista com graus menos graves de alcalemia.

Outras causas

Outras causas possíveis de hiperlactatemia nos pacientes de UTI são *convulsões generalizadas* (causadas por hipermetabolismo) (27), *insuficiência hepática* (pela depuração reduzida do lactato) (28) e *asma aguda* (possivelmente pela produção aumentada de lactato pelos músculos respiratórios) (29) e *neoplasias hematológicas (condição rara)* (30). A hiperlactatemia associada à insuficiência hepática frequentemente é leve (28). A hiperlactatemia que acompanha as convulsões generalizadas pode ser grave (com níveis de lactato de 15 mmol/L), mas é transitória (27).

Considerações diagnósticas

A concentração normal de lactato no sangue deve ser igual ou inferior a 2 mmol/L, embora elevações na concentração não tenham nenhum valor prognóstico até atingir 4 mmol/L (1), de maneira que o limiar mais elevado de 4 mmol/L é utilizado para definir hiperlactatemia “significativa sob o ponto de vista clínico”. As medições podem ser feitas a partir de amostras de sangue arterial ou venoso. Nas situações em que não for possível fazer medições imediatas, a amostra de sangue deverá ser conservada em gelo para retardar a produção de lactato pelos eritrócitos.

O hiato aniônico (*anion gap*) (descrito no Capítulo 31) deve ser elevado nos casos de acidose láctica, embora existam diversos relatos de níveis normais em pacientes portadores dessa condição (31). Consequentemente, recomenda-se não utilizar o *hiato aniônico como teste de rastreamento de acidose láctica*.

Acidose d-láctica

O lactato produzido pelos tecidos dos mamíferos é um levo-isômero (L-lactato), e um dextro-isômero do lactato (D-lactato) é produzido por certas cepas de bactérias que podem povoar o intestino (32). O D-lactato gerado pela fermentação bacteriana no intestino pode obter acesso à circulação sistêmica e produzir acidose metabólica, frequentemente combinada com encefalopatia metabólica (33). A maioria dos casos de acidose D-láctica foi relatada após ressecção extensa do intestino delgado ou após cirurgia de *bypass* jejunoileal para obesidade classe 3 (32-34).

DIAGNÓSTICO: a acidose D-láctica pode produzir um hiato aniônico elevado, mas o ensaio laboratorial padrão para medir o lactato no sangue mede somente o L-lactato. Se uma acidose D-láctica é suspeitada, deve-se solicitar que o laboratório realize dosagem de D-lactato.

ALCALINOTERAPIA

O objetivo primário da terapia na acidose láctica é corrigir a anormalidade metabólica subjacente. A terapia com álcali dirigida à correção do pH é de valor questionável (35). A seguir, fornece-se um breve resumo dos aspectos pertinentes sobre a terapia com álcali para a acidose láctica.

A acidose não é nociva

O principal temor da acidose é o risco de depressão da contratilidade miocárdica (36). Porém, no organismo intacto, a acidemia frequentemente é acompanhada por aumento no débito cardíaco (DC) (37). Isso é explicado pela capacidade da acidose de estimular a liberação de catecolaminas pelas suprarrenais e de produzir vasodilatação. Assim, a contratilidade diminuída da acidose não é uma preocupação tão grande no organismo intacto. A acidose pode ter um papel protetor em casos de choque clínico. Por exemplo, demonstrou-se que a acidose extracelular protege as células depletadas de energia da morte celular (38).

O bicarbonato não é um tampão efetivo

O bicarbonato de sódio é um tampão-padrão usado para a acidose láctica, mas tem sucesso limitado em elevar o pH sérico (39). Isso pode ser explicado pela curva de titulação do sistema tampão do ácido carbônico-bicarbonato, que é mostrada na Figura 32.2. Um pool de tampão HCO_3^- é gerado pela dissociação do ácido carbônico (H_2CO_3):

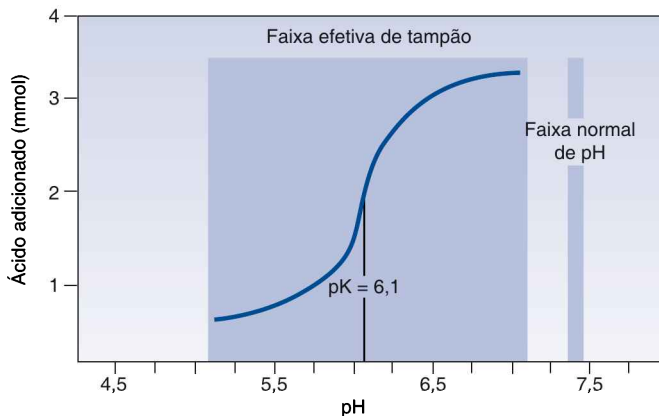
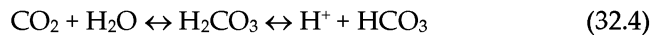


FIGURA 32.2 Curva de titulação para o sistema tampão de ácido carbônico-bicarbonato. A área grande sombreada indica a faixa de pH efetiva para o sistema de tampão bicarbonato, que não coincide com a faixa de pH normal do líquido extracelular. Adaptada da Referência 40.

A constante de dissociação (pK) do ácido carbônico (i. e., o pH em que o ácido está 50% dissociado) é de 6,1, como indicado na curva de titulação. Os tampões são mais efetivos dentro de uma unidade de pH de cada lado do pK (40), de modo que a faixa efetiva do sistema de tampão bicarbonato deveria ser um pH extracelular entre 5,1 e 7,1 unidades de pH (indicado pela área sombreada na curva de titulação). Assim, *não se espera que o bicarbonato seja um tampão efetivo na faixa de pH comum do líquido extracelular*. O bicarbonato não é realmente um tampão, em vez disso, é uma forma de transporte para o dióxido de carbono no sangue.

O bicarbonato pode ser nocivo

Uma série de efeitos indesejáveis está associada à terapia com bicarbonato de sódio. Um destes é a capacidade de gerar CO_2 e, na realidade, baixar o pH intracelular e do líquido cerebrospinal (41, 42). De fato, considerando que a PCO_2 é 200 mmHg nas soluções de bicarbonato-padrão (ver Tabela 32.1), o bicarbonato é realmente uma carga de CO_2 (uma carga ácida!) que deve ser removida pelos pulmões.

Finalmente, as infusões de bicarbonato têm sido associadas a um aumento nos níveis de lactato no sangue (42). Embora esse efeito seja atribuído ao aumento de produção de lactato induzido pela alcalose, ele não é um efeito desejável para uma terapia da acidose láctica.

Carbicarb

O Carbicarb é uma solução tampão disponível comercialmente e consiste em uma mistura 1:1 de bicarbonato de sódio e carbonato dissódico. Como mostrado na Tabela 32.1, o Carbicarb tem menos bicarbonato e uma PCO_2 muito menor do que a solução-padrão de bicarbonato de sódio a 7,5%. Como resultado, o Carbicarb não produz o aumento na PCO_2 visto com as infusões de bicarbonato de sódio (41).

Recomendação

A alcalinoterapia não tem papel no manejo rotineiro da acidose metabólica. Porém, no caso de acidemia grave (pH < 7,0), em que o paciente está se deteriorando rapidamente, um teste de infusão de bicarbonato pode ser tentado,

Soluções-tampão contendo bicarbonato		
	NaHCO ₃ a 7,5%	Carbicarb
Sódio	0,9 mEq/mL	0,9 mEq/mL
Bicarbonato	0,9 mEq/mL	0,3 mEq/mL
Dicarbonato	–	0,3 mEq/mL
PCO ₂	> 200 mmHg	3 mmHg
Osmolalidade	1.461 mOsm/kg	1.667 mOsm/kg
pH (25 °C)	8,0	9,6

como último recurso, administrando a metade do déficit estimado de bicarbonato (42).

$$\text{Déficit de HCO}_3 \text{ (mEq)} = 0,6 \times \text{peso (kg)} \times (15 - \text{HCO}_3 \text{ medido}) \quad (32.5)$$

(em que 15 mEq/L é o HCO_3 plasmático desejado). Se ocorrer melhora cardiovascular, a terapia com bicarbonato pode ser continuada para manter o HCO_3 plasmático em 15 mEq/L. Se não houver melhora ou ocorrer mais deterioração, a administração subsequente de bicarbonato não se justifica.

CETOÁCIDOS

Cetogênese

Nas situações em que não houver carboidratos disponíveis para produção de energia metabólica, os triglicerídeos se decompõem em tecido adiposo (lipólise) para gerar ácidos graxos, que são transportados e metabolizados no fígado formando três corpos cetônicos, isto é, acetoacetato, β -hidroxibutirato e acetona. A Figura 32.3 ilustra essa reação. Essas cetonas são liberadas pelo fígado e podem ser usadas como combustíveis oxidativos por órgãos vitais, como o coração e o sistema nervoso central (SNC). O metabolismo oxidativo das cetonas produz 4 kcal/g, que é uma produção de energia maior do que as 3,4 kcal/g produzidas pelo metabolismo da glicose.

Cetoácidos no sangue

A concentração normal de cetonas no sangue é desprezível (0,1 mmol/L), mas os níveis sanguíneos de cetonas aumentam dez vezes (para 1 mmol/L)

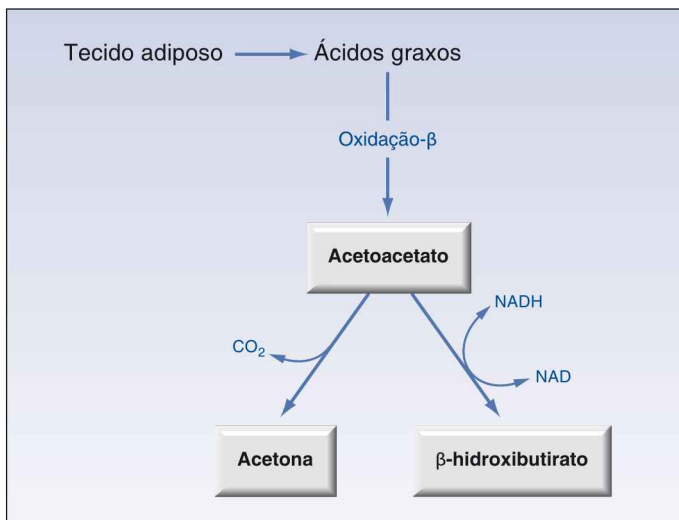
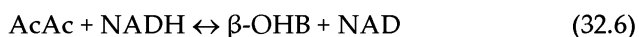


FIGURA 32.3 Cetogênese no fígado, que ocorre em resposta à disponibilidade diminuída de glicose. Embora seja uma cetona, a acetona não é um cetoácido.

depois de apenas três dias de jejum. A acetona não é um cetoácido, mas provoca um hálito com “odor de frutas” em pacientes com cetoacidose. O acetoacetato (AcAc) e o β -hidroxibutirato (β -OHB) são ácidos fortes (i.e., se dissociam rapidamente) e reduzem o nível do pH no plasma nas situações em que as respectivas concentrações plasmáticas atingirem 3 mmol/litro (43). O equilíbrio entre AcAc e β -OHB no sangue é determinado pela seguinte reação redox (ver Figura 32.3):



O equilíbrio dessa reação favorece a formação do β -OHB. Em condições de produção aumentada de cetonas, a relação β -OHB/AcAc varia de 3:1 na cetoacidose diabética a até 8:1 na cetoacidose alcoólica. A concentração de cetoácidos no sangue na cetoacidose diabética e alcoólica é mostrada na Figura 32.4. Nota-se a preponderância do β -hidroxibutirato em ambas as condições. Devido a essa preponderância, a cetoacidose é mais acuradamente denominada *acidose β -hidroxibutírica*.

A reação do nitroprussiato

A reação do nitroprussiato é um método colorimétrico para detectar o acetoacetato e a acetona no sangue e na urina. O teste pode ser realizado com tabletes (Acetest) ou tiras reagentes (Ketostix, Labstix, Multistix). Uma reação detectável requer uma concentração mínima de acetoacetato de 3 mmol/L. Como essa reação *não detecta o cetoácido predominante β -hidroxibutirato* (43), é um método insensível para monitorar a gravidade da cetoacidose. Isso é ilustrado na Figura 32.4. Na cetoacidose alcoólica, a concentração total de cetoácidos no sangue é 13 mmol/L, que representa um aumento de mais de 100 vezes em relação à concentração normal das cetonas no sangue; contudo, a reação do nitroprussiato será negativa, pois a concentração de acetoacetato está abaixo de 3 mmol/L.

Testes de β -hidroxibutirato

Existem “medidores de cetona” portáteis que fazem medições confiáveis das concentrações do β -hidroxibutirato em testes capilares que apresentam os resultados em 10 segundos (44) (os dispositivos disponíveis no mercado incluem os medidores Precision Xtra dos Laboratórios Abbot e Nova Max PLUS da Nova Biomedical). A American Diabetes Association considera as medições plasmáticas do β -OHB com esses medidores o método de escolha para monitorar pacientes com cetoacidose diabética (45).

CETOACIDOSE DIABÉTICA

A cetoacidose diabética (CAD) é, em geral, vista em pacientes diabéticos insulino-dependentes, embora em 27 a 37% dos casos não há história prévia de diabetes melito (46). Os fatores precipitantes mais comuns de cetoacidose diabética são dosagem inadequada de insulina e presença de alguma enfermidade concorrente (p. ex., infecção). A taxa de mortalidade em casos de CAD varia de 1 a 5% (46).

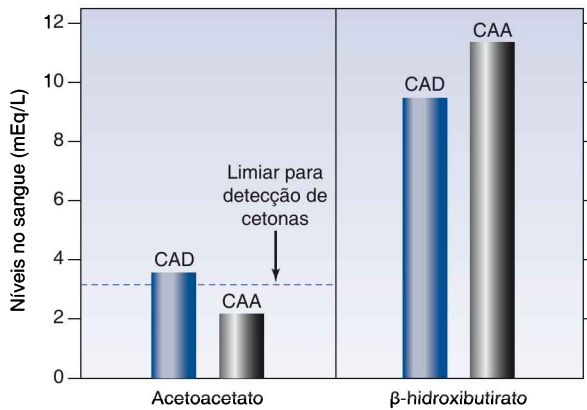


FIGURA 32.4 Concentrações de acetoacetato e de β -hidroxiacetato no sangue em cetoacidose diabética (CAD) e cetoacidose alcoólica (CAA). A linha tracejada representa a concentração mínima de acetoacetato necessária para produzir uma reação positiva ao nitroprussiato.

Características clínicas

A definição de CAD proposta pela American Diabetes Association inclui níveis glicêmicos acima de 250 mg/dL, $[\text{HCO}_3^-]$ plasmático inferior a 18 mEq/L, pH plasmático igual ou inferior a 7,30, hiato aniônico elevado e evidências da presença de cetonas no sangue ou na urina (45). No entanto, existem algumas exceções:

1. A glicemia é apenas ligeiramente elevada (< 250 mg/dL) em aproximadamente 20% de casos de CAD (47).
2. O hiato aniônico pode ser normal na cetoacidose diabética (48). A excreção renal de cetonas é acompanhada de um aumento na reabsorção de cloreto nos túbulos renais, sendo que a hiperclorêmia resultante limita a elevação no hiato aniônico.

Resume-se, a seguir, as características adicionais de interesse em casos de CAD.

1. A leucitose não é um marcador confiável de infecção em casos de cetoacidose diabética, porque a cetonemia produz um tipo de leucitose proporcional à concentração das cetonas no plasma (45). Entretanto, aumentos em neutrófilos imaturos (bastões) podem ser marcadores confiáveis de infecção em pacientes com CAD (49).
2. Níveis elevados de troponina I, sem evidências de evento coronariano agudo, foram documentados em 27% de pacientes com CAD (50).
3. A desidratação é quase universal na cetoacidose diabética, embora, possivelmente, não se reflita na concentração plasmática de sódio considerando-se que a hiperglicemia tem um efeito dilucional sobre o sódio no plasma, isto é, a concentração plasmática de sódio diminui entre 1,6 e 2 mEq/L para cada elevação de 100 mg/dL na concentração plasmática da glicose (51, 52).

Tratamento

O tratamento da CAD é resumido na Tabela 32.2. A seguir, são descritos alguns dos detalhes.

Líquidos intravenosos

Os déficits de volume são em média de 50 a 100 mL/kg (ou 4 a 8 L para um adulto de 80 kg) (45). A ressuscitação volêmica inicia com a infusão de solução salina isotônica (0,9%), a uma taxa de um litro por hora (ou 15 a 20 mL/kg/h) (45). Quando o paciente estiver estável (p. ex., a pressão arterial [PA] retornar ao nível normal), a taxa de infusão poderá ser reduzida para 250 a 500 mL/h (4 a 14 mL/kg/h). Quando o nível de glicemia cair para 250 mg/dL, deve-se substituir o líquido intravenoso para dextrose a 5% em solução salina a 0,45% e diminuir a taxa de infusão para 150 a 250 mL por hora.

Insulina

A insulino terapia é dada por via intravenosa, começando com uma dose em bólus de 0,15 unidades por quilo de peso corporal, seguido por infusão contínua a 0,1 U/kg/hora. Como a insulina é adsorvida no equipo intravenoso, os 50 mL iniciais de infusão devem ser corridos pelo equipo IV antes do gotejo de insulina ser iniciado. O objetivo é a redução da glicemia em 50 a 75 mg/dL/h (46), sendo necessário ajustar a infusão de insulina para que seja possível atingir essa meta. Deve-se reduzir a infusão de insulina para

Manejo da cetoacidose diabética

I. Líquidos Intravenosos

1. Iniciar com solução salina isotônica a 1 L/h (15 a 20 mL/kg/h). Reduzir a taxa de infusão para 250 a 500 mL/h após a normalização da PA.
2. Alterar para dextrose a 5% em solução salina a 0,45% depois que a glicemia cair para 250 mg/dL e infundir a 150 a 250 mL/h.
3. Em geral, o déficit de volume na CAD varia de 50 a 100 mL/kg (4 a 8 litros em adultos com 80 kg).

II. Insulina

1. Insulina regular: 0,15 unidades/kg em bólus intravenoso e, a seguir, infundir a 0,1 unidades/kg/h.
2. Ajustar a infusão de maneira que o nível glicêmico diminua para 50 a 75 mg/dL.
3. Diminuir a taxa de infusão para 0,1 a 0,5 unidades/kg/h a partir do momento em o nível glicêmico atingir 250 mg/dL, mantendo o nível de glicemia entre 150 e 200 mg/dL.
4. Iniciar a aplicação de insulina subcutânea após a resolução da CAD (pH = 7,3) e se o paciente tolerar o uso de líquidos orais, porém continuar a administração de insulina IV durante algumas horas depois de iniciar a aplicação de insulina SC.

III. Potássio

1. Interromper a infusão de insulina se o $[K^+]$ sérico for inferior a 3,3 mEq/L e administrar 40 mEq de K^+ por hora até o nível de potássio atingir um valor igual ou superior a 3,3 mEq/L.
2. Se o $[K^+]$ sérico permanecer entre 3,3 a 4,9 mEq/L, deve-se administrar entre 20 a 30 mEq de K^+ em cada litro de líquido intravenoso para manter o $[K^+]$ sérico entre 4 a 5 mEq/L.
3. Se o $[K^+]$ sérico for igual ou superior a 5 mEq/L, não é necessário administrar K^+ , porém recomenda-se verificar o nível de $[K^+]$ em intervalos de 2 horas.
4. O déficit médio de K^+ em casos de CAD varia entre 3 a 5 mEq/L.

0,05 a 0,1 unidades/kg/h a partir do momento em que o nível glicêmico cair para 200 mg/dL, adicionando-se dextrose nos líquidos intravenosos. A partir de então, o nível glicêmico deve permanecer entre 150 e 200 mg/dL (45, 46). A euglicemia não é recomendável por causa do risco de hipoglicemia.

APÓS A RESOLUÇÃO DA CETOACIDOSE DIABÉTICA: a terapia com insulina subcutânea poderá ter início depois da resolução da cetoacidose diabética (i.e., glicose < 200 mg/dl, $[\text{HCO}_3^-]$ no plasma > 18 mEq/l, pH plasmático > 7,3) e o paciente conseguir tolerar a administração de líquidos orais. Os pacientes que eram dependentes de insulina antes da internação poderão receber o regime de tratamento ambulatorial comum. Os pacientes com início recente de terapia insulínica deverão receber entre 0,5 a 0,8 unidades/kg por dia em doses divididas (46).

Potássio

A depleção de potássio é quase universal na CAD, e o déficit médio é de 3 a 5 mEq/kg (47). Porém, o potássio sérico frequentemente está normal (74% dos pacientes) ou elevado (22% dos pacientes) (47). O potássio sérico cai durante a insulino-terapia (deslocamento transcelular), de maneira que se o nível sérico inicial for baixo (< 3,3 mEq/L), deve-se interromper a administração de insulina até a normalização do nível sérico de potássio (administrando-se 40 mEq de KCL por hora). Se o nível sérico inicial for elevado (≥ 5 mEq/L), não é necessário iniciar a administração de potássio e, depois da normalização do K^+ sérico, deve-se adicionar entre 20 a 30 mEq de KCL em cada litro de líquido intravenoso (45). Seja qual for o regime potássico inicial, é imprescindível verificar o nível sérico de K^+ em intervalos de uma a duas horas, no período inicial de quatro a seis horas.

Fosfato

A depleção de fosfato também é comum na CAD, sendo em média de 1 a 1,5 mmol/kg (47). Porém, a reposição de fosfato parece ter pouco impacto na evolução da CAD, e, assim, a reposição de fosfato não é recomendada rotineiramente, a não ser em casos de hipofosfatemia grave (45-47). Se o nível sérico de PO_4 for inferior a 1 mg/dL, recomenda-se administrar entre 20 a 30 mEq de fosfato de potássio em cada litro de líquido intravenoso (45).

Bicarbonato

A terapia com bicarbonato não melhora a evolução na CAD e não é recomendada como medida de rotina (45-47). Entretanto, em *casos extremos*, com pH inferior a 7,0, o regime com bicarbonato apresentado anteriormente poderá ser utilizado como último recurso.

Monitoração do estado acidobásico

O bicarbonato sérico pode não ser um parâmetro confiável para acompanhar as alterações acidobásicas na CAD, levando-se em conta que as soluções salinas isotônicas produzem acidose hiperclorêmica impedindo a elevação no nível de bicarbonato, apesar da resolução da cetoacidose. Nessa situação, a mo-

nitoração da razão entre hiatos é mais informativa. A razão entre hiatos é a relação entre o excesso de hiato aniônico e o déficit de bicarbonato, cuja descrição é apresentada no final do último capítulo (ver Capítulo 31). Essa razão é unitária (1,0) na cetoacidose pura e diminui na medida em que a cetoacidose melhora, sendo substituída pela acidose hiperclorêmica. Quando as cetonas são eliminadas da corrente sanguínea, a relação se aproxima de zero.

CETOACIDOSE ALCOÓLICA

A cetoacidose alcoólica (CAA) é um distúrbio acidobásico complexo, que ocorre em alcoólatras crônicos e em geral surge um a três dias após um período de ingestão intensiva de álcool (53, 54). Diversos mecanismos parecem estar envolvidos na cetose, incluindo a ingesta reduzida de nutrientes (que inicia a produção aumentada de cetonas), a oxidação hepática do etanol (que gera NADH e aumenta a formação de β -hidroxibutirato) e a desidratação (que reduz a excreção de cetonas na urina).

Características clínicas

Os pacientes com CAA tendem a ser cronicamente doentes e possuir diversas comorbidades. A apresentação geralmente inclui náuseas, vômitos e dor abdominal (53). As anormalidades dos eletrólitos são comuns, particularmente as *hipos* (p. ex., hiponatremia, hipocaliemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipoglicemia). Os distúrbios acidobásicos mistos também são comuns na CAA. Mais da metade dos pacientes pode ter acidose láctica (causada por outras condições), e a alcalose metabólica ocorre em pacientes com vômitos prolongados.

Diagnóstico

O diagnóstico da CAA é sugerido pela situação clínica (p. ex., após um período de ingestão intensiva de álcool), um hiato aniônico elevado e a presença de cetonas no sangue ou na urina. Porém, *a reação do nitroprussiato para detectar as cetonas pode ser negativa na CAA*. Isso é mostrado na Figura 32.4. A oxidação do etanol no fígado gera NADH, e isso favorece a conversão do acetoacetato em β -hidroxibutirato, resultando em baixa concentração de acetoacetato no sangue e na urina. Embora a maioria dos casos de CAA tenha uma reação do nitroprussiato positiva para cetonas (53), a intensidade da cetoacidose é significativamente subestimada.

Tratamento

O tratamento da CAA é notável por sua simplicidade. A infusão de soluções salinas contendo dextrose é a única terapia requerida. A glicose ajuda a retardar a produção hepática de cetonas, e o volume infundido promove a excreção renal das cetonas. A cetoacidose geralmente melhora dentro de 24 horas. Outras deficiências de eletrólitos são corrigidas conforme necessário, e a suplementação tiamínica é extremamente importante, tendo em vista que as infusões de glicose podem exaurir as reservas marginais de tiamina.

PALAVRA FINAL

Não é a acidose

Uma das mensagens mais importantes neste capítulo é o fato de que o problema clínico criado pela acidose láctica ou pela CAD não é a acidose propriamente dita, mas o desarranjo metabólico subjacente. O mesmo grau de acidose possivelmente esteja associado à CAD e à acidose láctica, embora a sobrevida seja muito melhor com a cetoacidose, porque o problema subjacente é o exagero de uma resposta adaptativa da privação de glicose intracelular, ao passo que o problema com a acidose láctica é o desarranjo generalizado no metabolismo da energia celular. O outro ponto que merece ênfase é o fato de que o bicarbonato não é um tampão verdadeiro na faixa de pH em que se vive. O bicarbonato pode ser considerado uma consequência do acúmulo de CO₂, principal ácido volátil do corpo humano.

REFERÊNCIAS

Ácidose láctica – revisão

1. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin* 2011; 27:299–326.
2. Vernon C, LeTourneau JL. Lactic acidosis: Recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin* 2010; 26:255–283.

Metabolismo do lactato

3. Borregaard N, Herlin T. Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. *J Clin Invest* 1982; 70:550–557.
4. De Backer D, Creteur J, Zhang H, et al. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1099–1104.
5. Lehninger AL. *Bioenergetics*. New York: WA Benjamin, 1965; 16.
6. Brooks GA. Lactate production under fully aerobic conditions: the lactate shuttle during rest and exercise. *Fed Proc* 1986; 45:2924–2929.
7. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004; 558.1:5–30.
8. Dhainaut J-F, Huyghebaert M-F, Monsallier JF, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75:533–541.

Lactato como biomarcador

9. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996; 224:97–102.
10. Fink MP. Cytopathic hypoxia. *Crit Care Clin* 2001; 17:219–238.
11. Vary TC, O'Neill P, Cooney RN, et al. Chronic infusion of interleukin-1 induces hyperlactatemia and altered regulation of lactate metabolism in skeletal muscle. *J Parenter Ent Nutr* 1999; 23:213–217.
12. Thomas GW, Mains CW, Slone DS, et al. Potential dysregulation of the pyruvate dehydrogenase complex by bacterial toxins and insulin. *J Trauma* 2009; 67:628–633.
13. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1444–1461.

14. Stewart PA. Strong ions and the strong ion difference. In Kellum JA, Elbers PWG, eds. *Stewart's Textbook of Acid Base 2009*: Amsterdam; Acidbase.org:55–70.
15. Adrogué HJ, Gennari J, Gala JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009; 76:1239–1247.

Causas da hiperlactatemia

16. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16:319–336.
17. Campbell CH. The severe lactic acidosis of thiamine deficiency: acute, pernicious or fulminating beriberi. *Lancet* 1984; 1:446–449.
18. Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009; 37:2191–2196.
19. Perrone J, Phillips C, Gaieski D. Occult metformin toxicity in three patients with profound lactic acidosis. *J Emerg Med* 2011; 40:271–275.
20. Ogedegbe AO, Thomas DL, Diehl AM. Hyperlactatemia syndromes associated with HIV therapy. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:329–337.
21. Falco V, Rodriguez D, Ribera E, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34:838–846.
22. Gould FK. Linezolid: safety and efficacy in special populations. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(Suppl 4):iv3–iv6.
23. Apodaca AA, Rakita RM. Linezolid-induced lactic acidosis. *New Engl J Med* 2003; 348:86–87.
24. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines. *Chest* 2005; 128:1674–1681.
25. Arrogliá A, Shehab N, McCarthy K, Gonzales JP. Relationship of continuous infusion lorazepam to serum propylene glycol concentration in critically ill adults. *Crit Care Med* 2004; 32:1709–1714.
26. Bersin RM, Arieff AI. Primary lactic alkalosis. *Am J Med* 1988; 85:867–871.
27. Orringer CE, Eusace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of anion-gap acidoses not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med* 1977; 297:796–781.
28. Kruse JA, Zaidi SAJ, Carlson RW. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med* 1987; 83:77–82.
29. Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC, Sahn SA. Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest* 1990; 98:651–655.
30. Friedenberg AS, Brnadoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication of lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:225–232.

Considerações diagnósticas

31. Iberti TS, Liebowitz AB, Papadakos PJ, et al. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1990; 18:275–277.
32. Anonymous. The colon, the rumen, and d-lactic acidosis. *Lancet* 1990; 336:599–600 (editorial).
33. Thurn JR, Pierpoint GL, Ludvigsen CW, Eckfeldt JH. D-lactate encephalopathy. *Am J Med* 1985; 79:717–720.
34. Bustos D, Ponce S, Pernas JC et al. Fecal lactate and the short bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2315–2319.

Alcalinoterapia

35. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117:260–267.
36. Sonnett J, Pagani FD, Baker LS, et al. Correction of intramyocardial hypercarbic acidosis with sodium bicarbonate. *Circ Shock* 1994; 42:163–173.
37. Mehta PM, Kloner RA. Effects of acid-base disturbance, septic shock, and calcium and phosphorous abnormalities on cardiovascular function. *Crit Care Clin* 1987; 3:747–758.
38. Gores GJ, Nieminen AL, Fleischman KE, et al. Extracellular acidosis delays onset of cell death in ATP-depleted hepatocytes. *Am J Physiol* 1988; 255:C315–C322.
39. Graf H, Arieff AI. The use of sodium bicarbonate in the therapy of organic acidoses. *Intensive Care Med* 1986; 12:286–288.
40. Comroe JH. *Physiology of respiration*. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1974; 203.
41. Rhee KY, Toro LO, McDonald GG, et al. Carbicarb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis. *Chest* 1993; 104:913–918.
42. Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1994; 590.

Cetoácidos

43. Cartwright MM, Hajja W, Al-Khatib S, et al. Toxicogenic and metabolic causes of ketosis and ketoacidotic syndromes. *Crit Care Clin* 2012; 601–631.
44. Plüdderman A, Hemeghan C, Price C, et al. Point-of-care blood test for ketones in patients with diabetes: primary care diagnostic technology update. *Br J Clin Pract* 2011; 61:530–531.
45. American Diabetes Association. Hyperglycemic crisis in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl):S94–S102.

Cetoacidose diabética

46. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2013; 87:337–346.
47. Charfen MA, Fernandez-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23:609–628.
48. Gamblin GT, Ashburn RW, Kemp DG, Beuttel SC. Diabetic ketoacidosis presenting with a normal anion gap. *Am J Med* 1986; 80:758–760.
49. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, Brain RP. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med* 1987; 5:1–5.
50. AlMallah M, Zuberi O, Arida M, Kim HE. Positive troponin in diabetic ketoacidosis without evident acute coronary syndrome predicts adverse cardiac events. *Clin Cardiol* 2008; 31:67–71.
51. Rose BD, Post TW. Hyperosmolal states: hyperglycemia. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 794–821.
52. Moran SM, Jamison RL. The variable hyponatremic response to hyperglycemia. *West J Med* 1985; 142:49–53.

Cetoacidose alcoólica

53. Wrenn KD, Slovis CM, Minion GE, Rutkowsli R. The syndrome of alcoholic ketoacidosis. *Am J Med* 1991; 91:119–128.
54. McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J* 2006; 23:417–420.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

ALCALOSE METABÓLICA

Fazer coisas comuns com perfeição vale mais o nosso esforço do que fazer coisas incomuns com respeito.

Harriet Beecher Stowe
1864

Embora o destaque, geralmente, seja dado à acidose metabólica, o distúrbio acidobásico mais comum em pacientes hospitalizados é a *alcalose* metabólica (1-3). Atribui-se a prevalência da alcalose metabólica a três fatores: (a) condições predisponentes comuns (p. ex., terapia diurética), (b) capacidade de autossustentabilidade da alcalose (devido ao cloreto), e (c) tendência de passar despercebida e não ser tratada. Este último fator revela que a alcalose metabólica *não é apenas um distúrbio comum, mas um distúrbio comum que frequentemente não é tratado.*

PATOGÊNESE

Define-se alcalose metabólica como elevações na concentração de bicarbonato (HCO_3) no líquido extracelular (> 26 mEq/L) que não são respostas adaptativas à hipercapnia. Essa condição pode resultar do seguinte: (a) perda de íons de hidrogênio (H^+) do líquido extracelular, (b) ganho em íons de bicarbonato no líquido extracelular, ou (c) redução no volume extracelular. Após ter sido desenvolvida, a alcalose metabólica é mantida por redução na excreção de HCO_3 na urina resultante de aumento na reabsorção de HCO_3 e de redução na secreção de HCO_3 no néfron distal. Esses ajustes renais são promovidos pela depleção de cloro, hipocaliemia e aldosterona, conforme será explicado a seguir.

Mecanismos renais

Os rins desempenham um papel importante na manutenção da alcalose metabólica, diminuindo a excreção de HCO_3 na urina, conforme mencionado. Será apresentada, na sequência, uma descrição dos mecanismos envolvidos.

Reabsorção de bicarbonato

O bicarbonato é filtrado imediatamente no glomérulo e quase que totalmente reabsorvido nos túbulos renais. A maior parte (90%) do HCO_3^- filtrado é reabsorvida nos túbulos proximais, sendo que o remanescente é reabsorvido por células especiais que se localizam nos ductos coletores. O sítio distal é o ponto principal onde ocorre o aumento na reabsorção de HCO_3^- na alcalose metabólica (4). A Figura 33.1 ilustra o mecanismo de reabsorção de HCO_3^- nos ductos coletores. Uma bomba de sódio movimenta o H^+ para o interior do lúmen tubular, onde reage com o bicarbonato para formar ácido carbônico, cuja dissociação dá origem ao CO_2 e à H_2O . O CO_2 se movimenta dentro da célula tubular, sendo, em seguida, hidratado para regenerar o HCO_3^- e o H^+ . O HCO_3^- move-se para a corrente sanguínea, e o H^+ é transportado de volta para o lúmen tubular para completar outro circuito. O cloro (Cl^-) se movimenta para fora dos capilares peritubulares fazendo a troca por HCO_3^- .

Secreção de bicarbonato

O bicarbonato pode também ser secretado por células especiais localizadas nos ductos coletores. Não é uma ocorrência normal, porém surge nas situa-

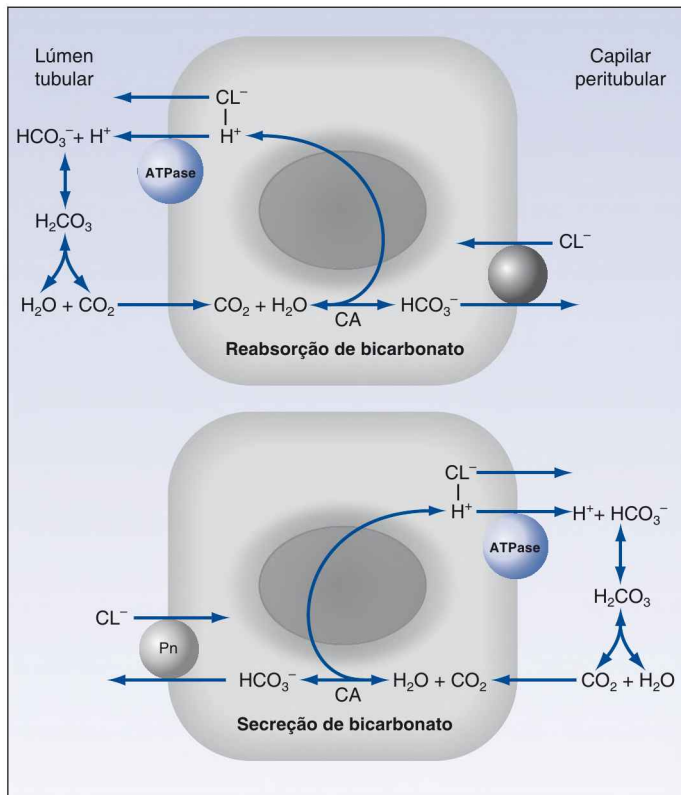


FIGURA 33.1 Mecanismos da reabsorção de bicarbonato e da secreção nos túbulos coletores renais. Ver explicações no texto. AC, anidrase carbônica; Pn, pendrina (trocaador de cloro-bicarbonato).

ções em que houver excesso de HCO_3 no plasma (i.e., alcalose metabólica). O mecanismo de secreção de HCO_3 é o inverso do mecanismo de reabsorção, com a bomba de H^+ permanecendo no lado das células tubulares (ver Figura 33.1). A diferença principal é a presença de uma proteína de troca de cloro-bicarbonato, conhecida por *pendrina*, que se localiza na superfície luminal das células. A proteína de troca aniônica desempenha um papel importante no processo de secreção de HCO_3 (5-8). O gene da pendrina é suprarregulado na alcalose metabólica (6) e sua atividade está relacionada diretamente à concentração luminal de cloro (7).

Depleção de cloro

A depleção de cloro desempenha um papel importante na promoção da alcalose metabólica, aumentando a reabsorção de HCO_3 e inibindo sua secreção. Os dois efeitos são mediados por uma redução na concentração luminal de cloro no néfron distal, que, por sua vez: (a) aumenta a reabsorção de HCO_3 , promovendo a movimentação de cloro e de H^+ no interior do lúmen tubular, e (b) altera a secreção de HCO_3 diminuindo a atividade da proteína de troca aniônica, pendrina. O efeito do cloro luminal sobre a secreção de HCO_3 é considerado o mecanismo principal da capacidade da depleção de cloro em promover alcalose metabólica e da capacidade da reposição de cloro para corrigir a alcalose metabólica (5).

Hipocaliemia

Assim como ocorre na depleção de cloro, a hipocaliemia promove alcalose metabólica aumentando a reabsorção de HCO_3 e inibindo sua secreção no néfron distal. O aumento na reabsorção de HCO_3 é causado pelo movimento simultâneo de K^+ para fora das células e H^+ para dentro das células, sendo que a resultante queda no nível do pH intracelular estimula a reabsorção de HCO_3 no néfron distal. Atribui-se a queda na secreção de HCO_3 nos casos de hipocaliemia à redução na atividade da pendrina (8).

Aldosterona

A aldosterona (mineralocorticoide produzido no córtex suprarrenal) promove a reabsorção de HCO_3 no néfron distal estimulando a bomba de H^+ que se localiza na superfície luminal das células tubulares renais secretoras de ácido (9).

Condições predisponentes

As três causas principais de alcalose metabólica sustentada são depleção de cloro, hipocaliemia e excesso de mineralocorticoides. As condições clínicas que produzem esses distúrbios em pacientes de UTI serão descritas a seguir.

Depleção de volume

Reduções no volume extracelular promovem alcalose metabólica. As descrições iniciais desse efeito levou à criação do termo "alcalose de contração", embora ele seja enganoso levando-se em conta que o mecanismo subjacente

é a depleção de cloro (i.e., não ocorre correção da alcalose pela reposição do déficit de volume sem reposição de cloro, porém ela é corrigida com a reposição de cloro sem correção do déficit de volume) (5).

Perda de ácido gástrico

A sucção nasogástrica resulta na perda de secreções gástricas, que são ricas em H^+ (50 a 100 mEq/L), Cl^- (120 a 160 mEq/L) e, em menor grau, K^+ (10 a 15 mEq/L) (10). A perda de H^+ inicia o processo de alcalose metabólica, e a perda de Cl^- e de K^+ mantém a alcalose.

Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos e os diuréticos “de alça”, como a furosemida, promovem alcalose metabólica por meio da depleção de cloro e de potássio. A ação principal desses diuréticos é aumentar a perda de sódio na urina (natriurese), sendo que se perde também na urina uma quantidade equivalente de cloro (clorurese), tendo em vista que a excreção urinária de cloro, em geral, é compatível com a excreção urinária de sódio.

A elevação no nível de sódio luminal também promove perda de potássio pela urina por meio da bomba de troca de Na^+ e K^+ na superfície luminal das células especiais que se localizam nos túbulos renais distais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A alcalose metabólica não tem nenhum efeito danoso aparente na maioria dos pacientes. Em um estudo de caso, um paciente idoso com vômito prolongado e com $[HCO_3^-]$ plasmático de 151 mEq/L não apresentou nenhum sinal de ameaça iminente à vida e se recuperou totalmente após a correção da alcalose (11). A ausência de consequências clínicas levanta dúvidas sobre o valor da identificação e do tratamento da alcalose metabólica.

Manifestações neurológicas

As manifestações neurológicas atribuídas à alcalose incluem depressão da consciência, convulsões generalizadas, parestesias e espasmo carpopedal. Porém, essas manifestações são quase sempre associadas à alcalose respiratória, e não à alcalose metabólica. Isso é explicado pela tendência maior de a alcalose respiratória influenciar o pH do sistema nervoso central (SNC) e intracelular.

Aparentemente, as manifestações neurológicas são mais proeminentes em casos de alcalose metabólica causada pela ingestão de bicarbonato de sódio (12), embora essa condição seja acompanhada de outras anormalidades eletrolíticas (principalmente hipercalcemia), que poderia ser o fator responsável.

Hipoventilação

A resposta ventilatória à alcalose metabólica é a hipoventilação, com elevação subsequente na pressão parcial arterial de gás carbônico ($PaCO_2$).

No entanto, não é uma resposta muito vigorosa e possivelmente seja necessária uma elevação considerável no HCO_3 plasmático antes que ocorram evidências de hipoventilação significativa (13). A resposta ventilatória à alcalose metabólica é descrita pela equação a seguir (14).

$$\Delta\text{PaCO}_2 = 0,7 \times \Delta\text{HCO}_3 \quad 33.1$$

(em que PaCO_2 é a PCO_2 arterial, e HCO_3 é a concentração plasmática de bicarbonato). Essa equação foi utilizada para construir a curva apresentada na Figura 33.2, que mostra a relação entre a PaCO_2 e o nível plasmático de HCO_3 em casos de alcalose metabólica progressiva (foi utilizado uma PaCO_2 normal de 40 mmHg e um HCO_3 plasmático normal de 24 mEq/L na construção desta curva). Observa-se que não ocorre hipercapnia (i.e., $\text{PaCO}_2 > 46$ mmHg) até o nível de HCO_3 no plasma aumentar de 24 mEq/L para 32 mEq/L, o que representa uma elevação de 40% no nível de HCO_3 plasmático. No caso de pacientes com aumento na estimulação ventilatória causado por algum processo pulmonar agudo (p.ex., pneumonia), serão necessários aumentos ainda maiores no nível plasmático de HCO_3 para produzir hipoventilação significativa.

Curva de dissociação da oxi-hemoglobina

A alcalose desloca a curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda (efeito de Bohr), resultando em uma tendência reduzida de liberação de oxigênio pela hemoglobina (Hb) no interior dos tecidos. Nas situações em que a extração de O_2 do sangue capilar for constante, o deslocamento da cur-

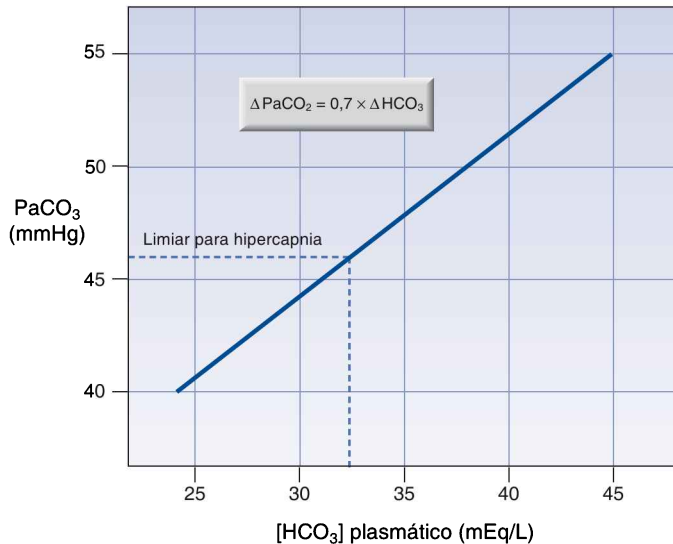


FIGURA 33.2 Relação entre bicarbonato plasmático (HCO_3) e pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2), conforme previsão feita com base na equação apresentada no alto do gráfico (usando uma PaCO_2 normal de 40 mmHg e um $[\text{HCO}_3]$ plasmático normal de 24 mEq/L).

va de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda resulta em uma queda da PO_2 venosa (15). Entretanto, não há evidências de oxigenação tecidual inadequada (p. ex., acúmulo de lactato) causada por esse efeito.

AVALIAÇÃO

As fontes prováveis de alcalose metabólica em pacientes de UTI são perda de secreções gástricas, diuréticos, depleção de volume e hipocaliemia, que são imediatamente aparentes. No caso raro de incerteza, a concentração urinária de cloro fornece uma grande quantidade de informações, como será mostrado a seguir.

Classificação

A concentração urinária de cloro é usada para classificar a alcalose metabólica como *responsiva ao cloro* ou *resistente ao cloro*. A Tabela 33.1 mostra as condições associadas a cada categoria.

Alcalose responsiva ao cloro

A alcalose metabólica *responsiva ao cloro* é caracterizada por concentração baixa de cloro urinário (i. e., menos do que 15 mEq/L), indicando depleção de cloro. As condições principais que produzem esse tipo de alcalose metabólica incluem perda de secreções gástricas, terapia com diuréticos caluréticos (i.e., diuréticos que estimulam a excreção urinária de cloro) e depleção de volume. Nos casos de alcalose metabólica causada por diuréticos caluréticos (p. ex., tiazídicos ou furosemida), o nível de cloro urinário poderá se tornar inadequadamente elevado enquanto o medicamento estiver ativo, porém esse efeito se perde a partir do momento em que se dissipa o efeito farmacológico.

Em geral, a alcalose metabólica responsiva ao cloro é acompanhada de depleção de volume e melhora com infusão de solução salina isotônica. Quase todos os casos de alcalose metabólica em pacientes de UTI são responsivos ao cloro.

Classificação da alcalose metabólica

Categoria	Crítérios	Condições
Responsiva ao cloro	$[Cl^-]$ urinário < 15 mEq/L	Vômito Sucção nasogástrica Diuréticos coluréticos Depleção de volume Abuso de laxantes
Resistente ao cloro	$[Cl^-]$ urinário > 25 mEq/L	Aldosteronismo primário Ingestão de alcaçuz Hipocaliemia grave (K^+ plasmático < 2 mEq/L)

ABUSO DE LAXANTES: de maneira geral, a diarreia produz um tipo de acidose metabólica hiperclorêmica causada por perdas de bicarbonato nas fezes, porém a diarreia associada ao abuso crônico de laxantes é rica em potássio e cloro (70 a 90 mEq/L) e, em geral, resulta em hipocaliemia e alcalose metabólica responsiva a soluções salinas (cloro) (16). O diagnóstico pode ser impreciso porque, na maioria dos casos, os pacientes negam o abuso de laxantes e a presença de diarreia.

Alcalose resistente ao cloro

A alcalose metabólica resistente ao cloro se caracteriza pela concentração elevada de cloro urinário (i.e., > 25 mEq/L). A maior parte desse tipo de alcalose é causada pelo excesso de mineralocorticoides (p. ex., aldosteronismo primário). A depleção de volume é comum em casos de alcalose metabólica responsiva ao cloro, ao passo que a expansão de volume é comum na alcalose metabólica resistente ao cloro. Como resultado, esse tipo de alcalose metabólica não melhora com infusões de solução salina isotônica e, além disso, não ocorre com frequência em pacientes de UTI.

DEPLEÇÃO GRAVE DE K⁺: o excesso de mineralocorticoides promove perda urinária de potássio, de modo que a hipocaliemia é comum nos casos de alcalose metabólica resistente ao cloro. Todavia, esse tipo de alcalose tem sido relatado em pacientes com hipocaliemia que não é causada pelo excesso de mineralocorticoides (17). A hipocaliemia é normalmente grave (K⁺ plasmático < 2 mEq/L), sendo que o mecanismo proposto é uma redução na reabsorção de cloro nos túbulos renais distais. Embora seja resistente às soluções salinas, essa condição poderá ser corrigida com reposição de potássio (17).

TRATAMENTO

Como a manutenção da alcalose metabólica é principalmente resultado da depleção de cloro e de potássio, a reposição desses íons permite corrigir a alcalose. Isso poderá ser feito com solução salina isotônica (NaCl a 0,9%) e cloreto de potássio.

Infusão de solução salina

Como a depleção de volume é comum na alcalose metabólica responsiva ao cloro, a infusão de salina isotônica ajuda a corrigir a alcalose. O volume de salina isotônica necessário pode ser determinado estimando o déficit de cloro (CL⁻), como mostrado a seguir (2,18):

$$\text{Déficit de CL}^- (\text{mEq}) = 0,2 \times \text{peso (kg)} \times (100 - [\text{CL}^-] \text{ plasmático}) \quad 33.2$$

(o peso corporal é expresso em kg e 100 é a concentração plasmática desejada do cloro). O volume de salina isotônica (em litros) é estimado como segue:

$$\text{Volume de solução salina isotônica (L)} = \text{Déficit de CL}^- / 154 \quad 33.3$$

(154 é a concentração do cloro em mEq/L na solução salina isotônica). A Tabela 32.2 apresenta um resumo desse método. Se o paciente não tiver nenhum

comprometimento hemodinâmico, não é necessário fazer infusões rápidas de solução salina, sendo adequada uma taxa de infusão de 100 a 125 mL/h acima das perdas hídricas horárias totais (incluindo perdas insensíveis).

EXEMPLO: um paciente que pesa 70 kg com vômitos repetidos tem alcalose metabólica com um cloro sérico de 80 mEq/L. Nesse caso, o déficit de cloro (usando um cloro sérico normal de 100 mEq/L) é $0,2 \times 70 \times (100-80) = 280$ mEq. O volume de salina isotônica necessário para corrigir esse déficit é $280/154 = 1,8$ litros.

Estados edematosos

As infusões de solução salina isotônica são contraindicadas em estados edematosos porque os líquidos cristaloides são distribuídos principalmente no compartimento do líquido intersticial. Para cada litro de infusão de solução salina, 825 mL deverão ser adicionados no líquido edematoso intersticial (ver Figura 12.2, Capítulo 12) (19). Com frequência, a alcalose metabólica em estados edematosos é acompanhada de hipocaliemia, de modo que a terapia de reposição de cloreto de potássio poderá ser usada para tratar a condição.

Cloreto de potássio

A reposição de cloreto de potássio é usada para corrigir hipocaliemia e sempre é administrada como KCL, para aproveitar a vantagem da reposição de cloro para corrigir a alcalose metabólica. É importante enfatizar que a *hipocaliemia induzida por diuréticos pode ser resistente à reposição de potássio se houver depleção concomitante de magnésio* (8). Considerando-se que a depleção de magnésio também é uma ocorrência comum nas terapias diuréticas, é imprescindível verificar o nível plasmático de magnésio no contexto de reposição de K^+ (o Capítulo 37 apresenta uma descrição sobre a avaliação da depleção de magnésio).

Alcalose resistente a soluções salinas

A alcalose causada por excesso de mineralocorticoides (primários ou secundários) está associada a um aumento no volume extracelular (aparente como edema periférico) tornando contraproducentes as infusões de soluções

Infusões de solução salina para alcalose metabólica

Passo 1: *calcular o déficit de cloro.*

$$\text{Déficit de } Cl^- \text{ (mEq)} = 0,2 \times \text{peso (kg)} \times (100 - [Cl^-] \text{ plasmática})$$

Passo 2: *determinar o volume de reposição de solução salina.*

$$\text{Volume de NaCl a 0,9\% (L)} = \frac{\text{Déficit de } Cl^-}{154}$$

Passo 3: taxa de reposição: 100 mL/h > perdas hídricas horárias.

salinas. A hipocaliemia é comum nesse tipo de alcalose metabólica, de forma que a reposição de K^+ (como KCL) facilita a correção da alcalose. Entretanto, as terapias corretivas exigem adoção das medidas descritas a seguir.

Acetazolamida

A acetazolamida (Diamox[®]) inibe a anidrase carbônica, enzima envolvida na reabsorção e na secreção de HCO_3^- (ver Figura 33.1). O efeito principal da acetazolamida é a inibição da reabsorção de HCO_3^- (sítios proximal e distal) e o aumento na excreção urinária de HCO_3^- (o pH da urina eleva-se para sete ou mais nas terapias com acetazolamida). O aumento na excreção de HCO_3^- é acompanhado por um aumento na excreção de sódio, de modo que a acetazolamida oferece um benefício duplo, ou seja, diurese e correção da alcalose metabólica. A dose recomendada é 5 a 10 mg/kg IV (ou VO), e o efeito máximo ocorre após uma média de 15 horas (21).

Infusão de ácido clorídrico

O tratamento da alcalose que não for corrigida com reposição de K^+ e acetazolamida poderá ser feito com infusões de ácido clorídrico (HCL) diluído. Trata-se de uma opção arriscada e deverá ser reservada somente para casos de alcaliemia grave (pH plasmático > 7,5).

MÉTODO: para determinar a dose de HCL, estima-se o déficit de íon de hidrogênio (H^+) com base na seguinte equação (ver também Tabela 33.3):

$$\text{Déficit de } H^+ \text{ (mEq)} = 0,5 \times \text{peso (kg)} \times [\text{HCO}_3^-] \text{ plasmático} - 30 \quad 33.4$$

(o peso corporal é expresso em quilogramas e 30 é o $[HCO_3^-]$ plasmático desejado, que é mais elevado que o nível normal porque a meta é limitar a alcalose, e não corrigi-la). A solução preferida de HCL para aplicação intravenosa é 0,1N HCL, que contém 100 mEq de H^+ e 100 mEq de CL em um litro de água destilada. O volume de 0,1N HCL (em litros) necessário para corrigir o déficit de H^+ é determinado pela razão (déficit de H^+ / 100), de acordo com a Tabela 33.3. Levando-se em consideração que são corrosivas, as soluções de HCL devem ser infundidas em veias centrais calibrosas (22), e a taxa de infusão não poderá exceder 0,2 mEq/kg/h (18).

Classificação da alcalose metabólica

Passo 1: Calcular o déficit de íon de hidrogênio.

$$\text{Déficit de } H^+ \text{ (mEq)} = 0,5 \times \text{peso (kg)} \times ([\text{HCO}_3^-] \text{ plasmático} - 30)$$

Passo 2: Determinar o volume de reposição de solução salina.

$$\text{Volume de 0,1N HCL} = \frac{\text{Déficit de } H^+}{100}$$

Passo 3: Taxa de reposição: $\leq 0,2$ mEq/kg/h.

EXEMPLO: considera-se um adulto magro pesando 70 kg com alcalose metabólica refratária grave resultando em um HCO_3 plasmático de 40 mEq/L e em um pH arterial de 7,57. O déficit de H^+ é de $0,5 \times 70 \times (40-30) = 350$ mEq. O volume correspondente de 0,1N HCL é $350/100 = 3,5$ litros, sendo que a taxa máxima de infusão é $(0,2 \times 70) = 0,14$ L/hora (2,3 mL/minuto).

EFEITOS ADVERSOS: a maior preocupação com as infusões de HCL é o efeito corrosivo nos vasos sanguíneos. O vazamento de soluções de HCL produz necrose grave nos tecidos (e o resultado sempre é fatal), mesmo nas situações em que a solução for infundida através de uma veia central (23).

PALAVRA FINAL

É o cloro

A palavra final em alcalose metabólica é *cloro*, o elemento mais importante na manutenção e na correção da alcalose metabólica em pacientes de UTI. O cloro desempenha também um papel importante na acidose metabólica. Além de seu papel no equilíbrio acidobásico, o cloro é o segundo eletrólito mais abundante no líquido extracelular e o fator principal na determinação da osmolaridade e no volume desse líquido. À vista da participação do cloro em inúmeros processos fisiológicos, uma revisão recente sugeriu que o cloro é a “rainha dos eletrólitos”¹ (24). Embora um termo mais adequado poderia ser justificado, o termo sugerido enfatiza a consciência crescente de que o cloro é muito mais que apenas o parceiro passivo do sódio no líquido extracelular.

REFERÊNCIAS

Revisão

1. Laski ME, Sabitini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench. *Semin Nephrol* 2006; 26:404–421.
2. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. *Respir Care* 2001; 46:354–365.
3. Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:360–375.

Patogênese

4. Rose BD, Post TW. Regulation of acid-base balance. In: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:325–371.
5. Luke RG, Galla JH. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:204–207.
6. Adler L, Efrati E, Zelikovic I. Molecular mechanisms of epithelial cell-specific expression and regulation of the human anion exchanger (pendrin) gene. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 294L:C1261–C1276.
7. Vallet M, Picard N, Loffling-Cueni D, et al. Pendrin regulation in mouse kidney primarily is chloride-dependent. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2153–2163.

¹N. de R.T. Pela mesma revisão, o sódio é considerado o “rei dos eletrólitos”.

8. Wagner CA, Finberg KE, Stehberger PA, et al. Regulation of the expression of the CL/anion exchanger pendrin in mouse kidney by acid-base status. *Kidney Int* 2002; 62:2109–2117.
9. Winter C, Kampik NB, Vedovelli L, et al. Aldosterone stimulates vacuolar (H⁺-ATPase activity in acid-secreting intercalated cells mainly via a protein kinase C-dependent pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 1:C1251–C1261.
10. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1861–1868.

Manifestações clínicas

11. Giovanni I, Greco F, Chiarla C, et al. Exceptional nonfatal metabolic alkalosis (blood base excess + 48 mEq/L). *Intensive Care Med* 2005; 31:166–167.
12. Fitzgibbons LJ, Snoey ER. Severe metabolic alkalosis due to baking soda ingestion: case reports of two patients with unsuspected antacid overdose. *J Emerg Med* 1999; 17:57–61.
13. Javaheri S, Kazemi H. Metabolic alkalosis and hypoventilation in humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1011–1016.
14. Adrogue HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: The rules of engagement. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:920–923.
15. Nunn JF. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1993:275–276.

Avaliação

16. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE, Zunker C. Laxative abuse. Epidemiology, diagnosis, and management. *Drugs* 2010; 70:1487–1503.
17. Garella S, Chazan JA, Cohen JJ. Saline-resistant metabolic alkalosis or “chloride-wasting nephropathy”. Report of four patients with severe potassium depletion. *Ann Intern Med* 1970; 73:31–38.

Tratamento

18. Androque HJ, Madias N. Management of life-threatening acid-base disorders. Part 2. *N Engl J Med* 1998; 338:107–111.
19. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993; 9:313–333.
20. Whang R, Flink EB, Dyckner T, et al. Mg depletion as a cause of refractory potassium depletion. *Arch Intern Med* 1985; 145:1686–1689.
21. Marik PE, Kussman BD, Lipman J, Kraus P. Acetazolamide in the treatment of metabolic alkalosis in critically ill patients. *Heart Lung* 1991; 20:455–458.
22. Brimiouille S, Vincent JL, Dufaye P, et al. Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis: effects on acid-base balance and oxygenation. *Crit Care Med* 1985; 13:738–742.
23. Buchanan IB, Campbell BT, Peck MD, Cairns BA. Chest wall necrosis and death secondary to hydrochloric acid infusion for metabolic alkalosis. *South Med J* 2005; 98:822.

Palavra final

24. Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO. Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Intern Med* 2012; 23:203–211.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

DISTÚRBIOS RENAIS E ELETROLÍTICOS

O homem é um conjunto de relações.

Ralph Waldo Emerson
Ensaios
1841

LESÃO RENAL AGUDA

Ninguém consegue solucionar todas as dificuldades de imediato.

Paul A. M. Dirac
(1903-1984)

Até 70% dos pacientes de UTI apresentam algum grau de disfunção renal, e aproximadamente 5% precisam se submeter à terapia renal substitutiva (TRS) (1-3). Hoje, a disfunção renal em pacientes críticos se denomina *lesão renal aguda* (LRA). Essa condição se assemelha à síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), porque, em geral, faz parte do processo de falência de múltiplos órgãos (FMO) em pacientes com inflamação sistêmica progressiva (1). A taxa de mortalidade em pacientes com LRA que precisam fazer hemodiálise varia de 50 a 70% (3), sendo que essa situação não se alterou nos últimos 30 anos (4). Aparentemente, a incapacidade da hemodiálise para reduzir a taxa de mortalidade em casos de LRA passou despercebida pelos partidários da “medicina baseada em evidências”, que pregam que qualquer intervenção deverá ser descartada, a menos que reduza a mortalidade.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O termo LRA foi introduzido há cerca de uma década para incluir o espectro da disfunção renal em pacientes críticos. Esse termo introduziu também um novo sistema de classificação para a gravidade das doenças e dos respectivos resultados. A intenção é padronizar a descrição de disfunção renal em pacientes críticos. No entanto, a realidade (como será apresentada mais adiante) é um sistema de critérios concorrentes que, aparentemente, complicam, em vez de simplificar, a abordagem da disfunção renal nessa população de pacientes.

Critérios RIFLE

Em 2002, um grupo de especialistas conhecido por Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) propôs a criação de um sistema de classificação para definir estados progressivos de LRA. Esse sistema inclui cinco categorias e recebeu a denominação RIFLE, acrônimo de Risk, Injury, Failure, Loss e End

Stage Renal Disease (risco, lesão, falência, perda e doença renal em estágio final). A Tabela 34.1 apresenta os critérios RIFLE. Existem três categorias de gravidade e duas categorias de resultados clínicos. As categorias de gravidade são definidas pelo nível sérico de creatinina e pelo débito urinário. A primeira categoria (risco) identifica os requisitos mínimos para o diagnóstico de LRA, isto é, aumento de 50% na concentração sérica da creatinina e redução no débito urinário para 0,5 mL/kg/h (definição de oligúria) durante um período mínimo de seis horas. Deve-se utilizar a "pior" medição para determinar a categoria nas situações em que os critérios para creatinina e débito urinário não forem compatíveis.

Os critérios RIFLE apresentam duas limitações: (a) não há período de tempo definido para alterações na creatinina sérica, e (b) a alteração mínima na creatinina sérica exigida para o diagnóstico de LRA é considerada excessiva.

Critérios AKIN

Devido às limitações do método RIFLE que foram mencionadas, a Acute Kidney Injury Network (AKIN) fez uma revisão dos critérios, conforme mostrado no rodapé da Tabela 34.1. Os critérios AKIN requerem menores alterações na creatinina ($\geq 0,3$ mg/dL) para o diagnóstico de LRA, impondo um limiar de tempo de 48 horas para a ocorrência de alterações nos níveis séricos de creatinina. Infelizmente, os critérios RIFLE não foram abandonados após a introdução dos critérios AKIN. Portanto, atualmente, existem dois sistemas concorrentes para diagnóstico e classificação de LRA.

Critérios RIFLE e AKIN para lesão renal aguda		
Categorias	Critérios para creatinina sérica	Critérios para débito urinário [†]
RIFLE		
Risk (Risco)	↑ na SCr para 1,5 a < 2 x a linha de base	DU: < 0,5 mL/kg/h por 6 horas
Injury (Lesão)	↑ na SCr para 2 a < 3 x a linha de base	DU: < 0,5 mL/kg/h por 12 horas
Failure (Falência)	↑ na SCr para ≥ 3 x a linha de base	DU: < 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas
Loss (Perda)	Perda da função renal por mais de quatro semanas.	
ESRD (Doença renal em estágio final)	Perda da função renal por mais de três meses.	
AKIN*:		
Primeiro estágio	↑ na SCr para $\geq 0,3$ mg/dL ou para 1,5 a 2 x a linha de base	DU: < 0,5 mL/kg/h por mais de 8 horas
Segundo estágio	↑ na SCr > 2 a 3 x a linha de base	DU: < 0,5 mL/kg/h por mais de 12 horas
Terceiro estágio	↑ na SCr para > 3 x a linha de base ou SCr ≥ 4 mg/dL com aumento agudo $\geq 0,5$ mg/dL	DU: < 0,5 mL/kg/h por 24 horas ou anúria por 12 horas

*Os critérios AKIN exigem que o aumento do nível sérico da creatinina ocorra dentro de 48 horas. [†]Recomenda-se utilizar o peso corporal ideal para determinar o débito urinário. ESRD, doença renal em estágio final (do inglês *end-stage renal disease*); Cr, creatinina sérica; DU, débito urinário.

E agora?

Quais critérios deverão ser usados para diagnosticar e classificar LRA? Aparentemente, os critérios AKIN são os preferidos nas revisões publicadas, embora os estudos comparativos não tenham demonstrado nenhuma diferença entre os critérios RIFLE e AKIN na previsão de resultados. A Figura 34.1 comprova este fato e mostra que os dois conjuntos de critérios são equivalentes nas previsões de taxas de mortalidade (5).

Fontes de confusão

Apesar dos esforços para simplificar a abordagem à insuficiência renal em pacientes críticos, a nova condição conhecida como LRA gerou as seguintes fontes de confusão:

1. O diagnóstico de LRA inclui condições pré-renais (p. ex., hipovolemia) em que não há nenhuma "lesão" nos rins.
2. A presença de oligúria (i.e., débito urinário $< 0,5$ mL/kg/h) é um requisito básico para o diagnóstico de LRA que não leva em conta casos de IRA não oligúrica (p. ex., nefrite intersticial e insuficiência renal mioglobinúrica).
3. Não há um consenso sobre a elevação mínima no nível sérico da creatinina necessária para o diagnóstico de LRA.

CONSIDERAÇÕES DIAGNÓSTICAS

Categorias

Os distúrbios clínicos que promovem LRA se classificam de acordo com a localização da lesão, isto é, pré-renal ou pós-renal.

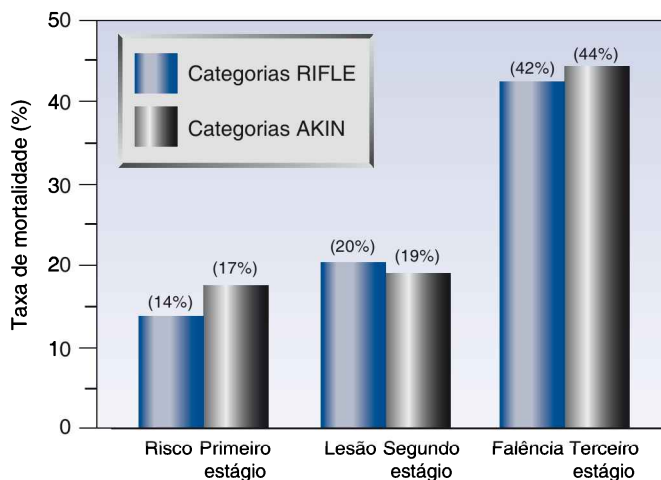


FIGURA 34.1 Comparação de taxas de mortalidade hospitalar entre os critérios RIFLE e AKIN correspondentes em 291 pacientes com lesão renal aguda. Não há nenhuma diferença entre os sistemas de classificação nas previsões de mortalidade. Dados da Referência 5.

Distúrbios pré-renais

A lesão em distúrbios pré-renais se caracteriza pela redução do fluxo sanguíneo nos rins. Esses distúrbios são responsáveis por 30 a 40% de casos de LRA (6), sendo que a maioria dos casos resulta de hipovolemia e insuficiência cardíaca de baixo débito. Geralmente, a LRA pré-renal responde às intervenções que aumentam o fluxo sanguíneo sistêmico (p. ex., ressuscitação volêmica), embora a resposta possa se perder nas situações em que o estado de fluxo baixo for grave (p. ex., choque hipovolêmico).

Distúrbios renais

As condições intrarrenais que provocam LRA são necrose tubular aguda (NTA) e nefrite intersticial aguda (NIA).

NECROSE TUBULAR AGUDA: a NTA é responsável por cerca de 50% de casos de LRA (6). Originalmente, essa condição era considerada resultado de hipoperfusão renal, porém, nos dias atuais, há evidências convincentes de que o processo patológico é uma lesão inflamatória (oxidativa) no revestimento das células epiteliais dos túbulos renais (7). As células danificadas necrosam no lúmen dos túbulos renais, onde criam uma obstrução (ver Figura 34.2). A obstrução luminal cria uma contrapressão no lado luminal glomerular, diminuindo a pressão de filtração líquida através do glomérulo e reduzindo a taxa de filtração glomerular (TFG). Esse processo denomina-se *feedback tubuloglomerular* (8).

A NTA não é uma doença primária e, em geral, se manifesta a partir de um dos seguintes distúrbios: sepse grave e choque séptico, radiocontraste, medicamentos nefrotóxicos (p. ex., aminoglicosídeos) ou rabdomiólise com lesão renal mioglobinúrica



FIGURA 34.2 Fotomicrografia de necrose tubular aguda mostrando um túbulo proximal (representado pela linha pontilhada) repleto de células tubulares renais esfoliadas. (Esta imagem pode ser vista em cores no Apêndice 4, página 979.)

NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA: a NIA também resulta de alguma lesão inflamatória, porém a lesão se localiza no interstício renal, e não nos túbulos renais. A NIA será descrita mais adiante neste mesmo capítulo.

Obstrução pós-renal

As obstruções distais em relação ao parênquima renal são responsáveis por apenas 10% de casos de LRA (6). A obstrução pode envolver a parte mais distal dos ductos coletores renais (necrose papilar), os ureteres (obstrução extraluminal a partir de uma massa retroperitoneal) ou a uretra (estreitamento). A obstrução ureteral causada por cálculos não provoca LRA, a não ser nos casos de rim funcional único.

Fontes comuns de lesão renal aguda

A maior parte dos casos de LRA é causada pelos distúrbios clínicos apresentados na Tabela 34.2. A coluna à esquerda apresenta uma lista de causas mais comuns. Sepses (i.e., infecção mais inflamação sistêmica) é a causa mais comum e é responsável por até 50% de casos de LRA (3, 9). Existem relatos de LRA em até 40% de pacientes pós-operatórios depois de cirurgias de grande porte, em particular as cirurgias com circulação extracorpórea (3). A ocorrência de LRA também foi documentada em 30% de vítimas de traumas graves (3), sendo que a rabdomiólise é responsável por 30% desses casos (3). Os medicamentos nefrotóxicos e o radiocontraste estão associados a aproximadamente 20% de casos de LRA (9). A elevação na pressão abdominal vem se apresentando como fonte comum, com frequência negligenciada, de LRA. Essa condição será descrita com detalhes mais adiante neste capítulo.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A avaliação de LRA inicia com uma avaliação ultrassonográfica dos rins à beira do leito em busca de evidências de obstrução pós-renal. Se não houver nenhuma obstrução, o restante da avaliação procura determinar se o problema é algum distúrbio pré-renal (p. ex., hipovolemia ou DC reduzido) ou um distúrbio renal intrínseco (p. ex., NTA ou NIA). As medições indicadas na

Causas comuns de lesão renal aguda

Causas mais comuns†

Sepses*
 Cirurgia de grande porte
 Hipovolemia
 DC baixo
 Agentes nefrotóxicos

Outras causas comuns

Elevação na pressão abdominal
 Circulação extracorpórea
 Trauma
 Rabdomiólise

*Causa principal de lesão renal aguda. DC, débito cardíaco. †Da Referência 9.

Tabela 34.3 facilitam a distinção entre distúrbios pré-renais e renais, porém somente em pacientes com oligúria.

Sódio em amostras de urina

Nos distúrbios pré-renais, a hipoperfusão renal é acompanhada de uma elevação na reabsorção de sódio nos túbulos renais e de uma subsequente queda na concentração do sódio urinário. Por outro lado, “tubulopatias” renais como a NTA se caracterizam por alterações na reabsorção de sódio e aumento nas perdas de sódio urinário. Portanto, nas coletas de amostras de urina em pacientes com LRA, níveis de sódio urinário abaixo de 20 mEq/L são utilizados como evidências da presença de um distúrbio pré-renal, ao passo que níveis acima de 40 mEq/L são usados como evidências da presença de distúrbio renal intrínseco (10).

EXCEÇÕES: os distúrbios pré-renais podem estar associados a níveis elevados de sódio urinário (> 40 mEq/L) se houver terapia diurética em curso, ou se o paciente for portador de doença renal crônica (com perdas “obrigatórias” de sódio na urina).

Fração excretada de sódio

Considera-se a fração excretada de sódio (FENa) uma medida mais precisa da função tubular renal do que a concentração de sódio urinário. A FENa é equivalente à depuração fracionada de sódio dividida pela depuração fracionada de creatinina, expressa pela seguinte equação:

$$\text{FENa (\%)} = \text{U / P [Na]} / \text{U / P [Cr]} \quad (34.1)$$

(U/P é a razão entre urina e plasma nas concentrações de sódio e de creatinina). Em pacientes euvolêmicos com função renal normal, a FENa é de 1% (i.e., apenas 1% do sódio filtrado é eliminado através da urina). Em distúrbios pré-renais, como hipovolemia, a FENa é inferior a 1% (refletindo preservação de sódio) e, em geral, nos distúrbios renais intrínsecos, como a NTA, a FENa é superior a 2% (refletindo um aumento na excreção urinária de sódio) (11).

EXCEÇÕES: da mesma forma que nas amostras de sódio urinário, a FENa pode ser falsamente elevada (> 1%) por terapia diurética e insuficiência renal

Medições urinárias para avaliação de lesão renal aguda

Medição	Distúrbio pré-renal	Distúrbio renal
Sódio em amostra de urina	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Fração excretada de sódio	< 1%	> 2%
Fração excretada de ureia	< 35%	> 50%
Osmolaridade urinária	500 mOsm/kg	300-400 mOsm/kg
Osmolaridade U/P	> 1,5	1-1,3

crônica (IRC) (11). Além disso, a FENa pode também ser falsamente baixa (< 1%) em pacientes com insuficiência renal causada por sepse (12), radio-contraste (13) e hemoglobinúria ou mioglobulinúria (14).

Fração excretada de ureia

Sob o ponto de vista conceitual, a fração excretada de ureia (FEU) se assemelha à fração excretada de sódio (FENa) e é equivalente à depuração fracionada de sódio dividida pela depuração fracionada de creatinina, expressa pela seguinte equação:

$$\text{FEU (\%)} = \text{U / P [Ureia]} / \text{U / P [Cr]} \quad (34.2)$$

(U/P é a razão entre urina e plasma nas concentrações de ureia e de creatinina). A FEU é baixa (< 35%) em distúrbios pré-renais, como hipovolemia, e elevada (> 50%) em distúrbios renais, como a NTA. Entretanto, a FEU não é influenciada por diuréticos (15), que é a maior vantagem sobre as frações excretadas de sódio.

Incerteza

A distinção entre causas pré-renais e intrarrenais de LRA pode se tornar extremamente difícil e, com frequência, é necessário administrar líquidos para fazer a distinção entre essas duas condições (ver a seção a seguir).

TRATAMENTO INICIAL

O tratamento inicial de LRA inclui o seguinte: (a) infusão de volume para estimular o fluxo sanguíneo renal, (b) a interrupção no uso de medicamentos nefrotóxicos, e (c) o tratamento de quaisquer condições que predisponham à LRA (p. ex., sepse).

Administração de líquidos

Nas situações em que a fonte pré-renal de LRA não tiver sido excluída, é necessário fazer infusão imediata de volume. Qualquer demora na correção da hipoperfusão renal poderá provocar lesões intrarrenais, de forma que a ressuscitação volêmica imediata é imprescindível. A administração de líquidos pode ser em alíquotas de 500 a 1.000 mL de líquidos cristaloides e em alíquotas de 300 a 500 mL de líquidos coloides, em infusões de 30 minutos (16). A administração de líquidos deverá prosseguir até que haja uma resposta (i.e., aumento no débito urinário), ou até que exista uma preocupação com a sobrecarga hídrica. (É importante enfatizar que apenas 20 a 25% dos líquidos cristaloides infundidos permanecem no espaço intravascular, de forma que 500 mL do líquido infundido aumentará o volume de plasma em apenas 100 a 125 mL. Portanto, a administração de líquidos cristaloides não poderá ser interrompida se o volume de 500 mL não produzir respostas favoráveis.) *Os diuréticos nunca devem ser usados para aumentar o débito urinário até que a possibilidade de alguma condição pré-renal seja excluída.*

Amido hidroxietílico

Diversos estudos mostraram que há uma associação entre amido hidroxietílico e LRA (ver no Capítulo 12). Portanto, recomenda-se evitar o uso de soluções de amido na administração de líquidos em casos de LRA.

Distúrbios intrarrenais

As considerações que serão apresentadas são relevantes nos casos de pacientes com LRA causada por distúrbios intrarrenais (i.e., NTA e NIA). Infelizmente, a única opção imediata disponível para interromper ou reverter o curso de LRA é descontinuar o uso de possíveis medicamentos causadores.

Furosemida

Independente da popularidade, a furosemida intravenosa não melhora a função renal em casos de LRA, assim como não converte insuficiência renal oligúrica em não oligúrica (3, 17). A furosemida pode aumentar o débito urinário durante a fase de recuperação de LRA (18), sendo razoável fazer um teste com esse medicamento nesse período para aliviar o acúmulo de líquidos.

Dose baixa de dopamina

Embora ajam como vasodilatadores renais, a administração de doses baixas de dopamina (2 µg/kg/min) não melhora a função renal em pacientes com LRA (19,20). Além disso, doses baixas de dopamina podem ter efeitos prejudiciais na hemodinâmica (redução no fluxo sanguíneo esplâncnico), na função imune (inibição da função linfocitária das células T) e na função endócrina (inibição da liberação hipofisária do hormônio estimulante da tireoide) (20). Considerando-se a ausência de benefícios em combinação com o risco de danos, o uso de baixas doses de dopamina em pacientes com LRA é considerado *má prática médica* (título extraído da Referência 20).

Agentes nefrotóxicos

Conforme mencionado, a descontinuação do uso de possíveis medicamentos agressores é a medida inicial mais eficaz para interromper ou reverter o curso de LRA. Conforme indica a Tabela 34.4, há uma grande variedade de medicamentos responsáveis pela incidência de LRA.

CONDIÇÕES ESPECÍFICAS**Lesão renal induzida por contraste**

Os agentes de contraste iodados danificam os rins de várias formas, incluindo lesão tubular renal direta, vasoconstrição renal e geração de metabólitos tóxicos de oxigênio (21). Com base nos critérios AKIN para diagnóstico de LRA, a incidência dessa condição varia de 8 a 9% depois de exames com contraste (22). Em geral, a LRA surge dentro de 72 horas após o exame com contraste. A incidência é maior em pacientes com FMO, IRC ou durante terapias

Tabela 34.4 Medicamentos associados com mais frequência aos casos de lesão renal aguda	
Mecanismo	Medicamentos agressores
Hemodinâmica intrarrenal	Mais frequente: AINEs. Outros: inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores de receptores da angiotensina, ciclosporina e tacrolimus.
Nefropatia osmótica	Mais frequente: amidos hidroxietílicos. Outros: manitol, imunoglobulinas intravenosas.
Lesão tubular renal	Mais frequente: aminoglicosídeos. Outros: anfotericina B, antirretrovirias e cisplatina.
Nefrite intersticial	Mais frequente: antimicrobianos (penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas, vancomicina, macrolídeos, tetraciclina e rifampicina). Outros: anticonvulsivantes (fenitoína, ácido valproico), bloqueadores H ₂ , AINEs, inibidores da bomba de prótons.

AINEs, agentes anti-inflamatórios não esteroides.

à base de outros agentes nefrotóxicos (23). A maior parte dos casos melhora dentro de duas semanas, sendo que poucos necessitam de TRS (24).

Prevenção

HIDRATAÇÃO INTRAVENOSA: a hidratação intravenosa (caso seja permitida) é a medida preventiva mais eficaz em casos de nefropatia induzida por contraste em pacientes de alto risco. O regime recomendado é a administração de *solução salina isotônica a 100-150 mL/h iniciando entre 3 a 12 horas antes do procedimento, continuando por um período subsequente de 6 a 24 horas* (23). Em procedimentos emergenciais, é necessário infundir pelo menos 300 a 500 mL de solução salina isotônica imediatamente antes do procedimento.

N-ACETILCISTEÍNA: a N-acetilcisteína (NAC) é um substituto da glutatona com ações antioxidantes e tem apresentado resultados variáveis como agente protetor contra nefropatia induzida por contraste (3). Entretanto, uma análise de 16 estudos usando doses elevadas de NAC (acima de 1.200 mg por dia) demonstrou que houve uma redução de 50% no risco de nefropatia induzida por contraste (24). O regime com dose elevada de NAC é de 1.200 mg por via oral, duas vezes ao dia, durante 48 horas, iniciando na noite anterior ao procedimento com contraste. Em casos emergenciais, a primeira dose de 1.200 mg deverá ser administrada imediatamente antes do procedimento. Em que pesem os debates em curso, a N-acetilcisteína é um agente preventivo muito popular devido ao custo baixo e à segurança.

Nefrite intersticial aguda

A NIA é uma condição inflamatória envolvendo o interstício renal e se apresenta como insuficiência renal aguda. No entanto, nem sempre a oligúria é uma característica da NIA (25), significando que esta condição nem sempre preenche os critérios para o diagnóstico de LRA. A maior parte dos casos de NIA resulta de uma reação de hipersensibilidade a medicamentos,

embora possa ocorrer também o envolvimento de infecções (em geral, viral ou com patógenos atípicos). A Tabela 34.4 apresenta os medicamentos que estão mais frequentemente associados à NIA (26). Os antibióticos são os agentes agressores mais comuns, em particular as penicilinas.

Com frequência (mas nem sempre), a NIA induzida por medicamentos é acompanhada de sinais de reação de hipersensibilidade, isto é, febre, erupção cutânea e eosinofilia. De maneira geral, o início de uma lesão renal ocorre várias semanas após a primeira exposição (26), porém poderá surgir dentro de alguns dias depois da segunda exposição. Piúria estéril e eosinofília são manifestações comuns (26). Embora sejam realizadas em raras ocasiões, as biópsias renais garantem o diagnóstico. Geralmente, a NIA melhora espontaneamente após a descontinuação do uso do agente agressores, mas a recuperação poderá levar meses.

Insuficiência renal mioglobinúrica

A IRA é uma condição que se desenvolve em aproximadamente um terço de pacientes com lesão muscular difusa (rabdomiólise) (27, 28). A mioglobina liberada pelo músculo lesionado é a grande vilã, sendo capaz de danificar as células epiteliais tubulares renais. A fonte de lesão celular possivelmente seja o meio ferroso nas hematinas (29), que é capaz de provocar lesões celulares oxidativas por meio da produção do radical hidroxila (ver Figura 22.6, Capítulo 22). Esse fato explicaria porque a hemoglobina (Hb) também é capaz de produzir lesão tubular renal.

O diagnóstico de LRA pode se tornar difícil no quadro de rabdomiólise considerando que o músculo lesionado libera creatina, que é medida como creatinina, e eleva falsamente a concentração sérica da creatinina (29).

Mioglobina na urina

A mioglobina pode ser detectada na urina com auxílio de fitas reagentes à base de orto-toluidina (Hemastik), cuja função é detectar a presença de sangue oculto na urina. Se o teste for positivo, é necessário centrifugar a urina (para separar os eritrócitos) e passar o sobrenadante em um filtro com microporos (para remover a Hb). A persistência de um teste positivo depois dessas medidas é evidência da presença de mioglobina na urina. Uma abordagem alternativa é inspecionar os sedimentos urinários em busca de eritrócitos, isto é, testes sanguíneos positivos com fitas reagentes, sem células eritrocitárias no sedimento urinário, podem ser usados como evidências de mioglobinúria.

A presença de mioglobina na urina não assegura o diagnóstico de LRA, porém a *ausência de mioglobina na urina poderá ser usada para excluir o diagnóstico de lesão renal mioglobinúrica* (28).

Tratamento

A *ressuscitação volêmica* agressiva para estimular o fluxo sanguíneo nos rins é a medida mais eficaz para prevenir ou limitar a ocorrência de lesões renais em casos de rabdomiólise. A alcalinização da urina também poderá ajudar

a limitar a incidência de lesões renais, embora seja muito difícil e, com frequência, não é necessária. Os níveis de potássio e de fosfato no plasma devem ser rigorosamente monitorados nos casos de rabdomiólise, tendo em vista que esses eletrólitos são liberados por músculos esqueléticos lesionados, e suas concentrações plasmáticas podem se elevar significativamente, em especial quando houver alterações na função renal. Em torno de 30% de pacientes que desenvolvem lesão renal mioglobinúrica precisam fazer diálise (28).

Síndrome compartimental abdominal

A síndrome compartimental abdominal (SCA) é uma condição em que a elevação na pressão abdominal provoca disfunções em um ou mais órgãos vitais (30, 31). Em geral, essas disfunções orgânicas envolvem o intestino (isquemia esplâncnica), os rins (LRA) e o sistema cardiovascular (DC reduzido).

Definições

A Tabela 34.5 mostra as definições pertinentes relacionadas à SCA (30). A PIA geralmente varia de 5 a 7 mmHg na posição supina (a medição da PIA será descrita mais adiante) e define-se HIA como uma elevação sustentada na PIA para 12 mmHg ou mais. A SCA ocorre quando a PIA se elevar acima de 20 mmHg e houver evidências de alguma disfunção orgânica de início recente.

Condições predisponentes

Tradicionalmente, a SCA está associada a algum trauma abdominal, embora diversas condições possam elevar a PIA e predispor à SCA, incluindo distensão gástrica, obstrução intestinal, íleo paralítico, hemorragia peritoneal,

Definições relacionadas à pressão intra-abdominal

PIA

Pressão na cavidade abdominal que, normalmente, varia entre 5 e 7 mmHg na posição supina.

HIA

Elevação sustentada na PIA para 12 mmHg ou mais na posição supina.

SCA

Elevação sustentada na PIA para 20 mmHg ou mais na posição supina, acompanhada de disfunção orgânica de desenvolvimento recente.

PPA

Medida da pressão de perfusão visceral, equivalente à diferença entre a PAM e a PIA:
PPA = PAM – PIA. A PPA desejável é ≥ 60 mmHg.

GF

Força mecânica pelo glomérulo, equivalente à diferença entre a pressão de filtração glomerular (ou PAM-PIA) e a pressão tubular proximal (ou PIA): $GF = PAM - (PIA \times 2)$.

PIA, pressão intra-abdominal; HIA, hipertensão intra-abdominal; SCA, síndrome compartimental abdominal; PPA, pressão de perfusão abdominal; GF, gradiente de filtração; PAM, pressão arterial média. Da Referência 30.

ascite, edema na parede intestinal, hepatomegalia, respiração com pressão positiva, posição vertical do corpo e obesidade (31). Vários desses fatores podem coexistir em pacientes críticos, o que explica porque a HIA ocorre em até 60% de pacientes em UTIs clínicas e cirúrgicas (32).

RESSUSCITAÇÃO COM GRANDES VOLUMES: uma das causas mais comuns e não reconhecida de HIA é a ressuscitação com grandes volumes, que eleva a PIA, produzindo edemas nos órgãos do abdome (particularmente o intestino). Em um relatório envolvendo pacientes de UTI com balanço hídrico positivo acima de cinco litros durante 24 horas, descobriu-se que ocorreu hipertensão abdominal em 85% dos pacientes, e a SCA foi diagnosticada em 25% dos casos (33). Essa observação reforça o consenso crescente de que evitar balanço hídrico positivo reduz a morbidade e a mortalidade em pacientes de UTI (ver Capítulo 23).

Disfunção renal

Na prática, elevações na PIA podem afetar qualquer órgão (diminuindo o retorno venoso e, subsequentemente, reduzindo o DC). Os rins são os órgãos mais afetados. Explica-se a influência da PIA sobre a função renal pelas duas variáveis que serão descritas.

PRESSÃO DE PERFUSÃO ABDOMINAL: pressão motora (*driving pressure*) do fluxo sanguíneo renal é a diferença entre a PAM e a pressão média nas veias renais. Nas situações em que a PIA exceder a pressão venosa renal, a pressão motora do fluxo sanguíneo renal é a diferença entre a PAM e a PIA. Essa diferença de pressão denomina-se PPA:

$$PPA = PAM - PIA \quad (34.3)$$

Em pacientes com HIA, a PPA é equivalente à *pressão de perfusão renal* e, conseqüentemente, qualquer elevação na PIA diminuirá o fluxo sanguíneo nos rins por meio da redução na PPA. A PPA necessária para preservar o fluxo sanguíneo renal não é conhecida, embora alguns estudos sobre HIA e SCA tenham revelado que a manutenção da PPA acima de 60 mmHg melhora a sobrevivência (30).

GRADIENTE DE FILTRAÇÃO: o GF corresponde ao gradiente de pressão através do glomérulo e é equivalente à diferença entre a pressão de filtração glomerular (PFG) e a pressão tubular proximal (PTP) (30).

$$GF = PFG - PTP \quad (34.4)$$

Em pacientes com HIA, a PFG é equivalente a PAM-PIA, sendo que a PTP é considerada equivalente à PIA, de maneira que a Equação 34.4 poderá ser reescrita como segue:

$$GF = PAM - (PIA \times 2) \quad (34.5)$$

Em conformidade com essa relação, qualquer elevação na PIA terá impacto maior sobre a filtração glomerular (e no fluxo urinário) do que uma queda

equivalente na PAM. Este fato explica porque a oligúria é um dos primeiros sinais de HIA (30).

Medição da pressão intra-abdominal

É imprescindível medir a PIA em pacientes com LRA e com uma condição predisponente para SCA. O exame físico não é suficientemente sensível para detectar elevações na PIA (34), de forma que é necessário medir esse tipo de pressão. A medida-padrão da PIA é a pressão na bexiga descomprimida (método intravesical). As medições da PIA poderão ser feitas com cateteres vesicais especiais (p. ex., cateteres da Bard Medical, Covington, GA). As medições deverão ser feitas nas seguintes condições (30): (a) o paciente deve permanecer na posição supina, com o transdutor de pressão zerado ao longo da linha axilar média, (b) injeção de um pequeno volume (25 mL) de solução salina isotônica na bexiga 30 a 60 segundos antes de cada medição, e (c) a PIA deve ser medida somente ao final da expiração e quando não houver evidências de contrações nos músculos abdominais. A unidade de medida é mmHg, e não cm H₂O (1 mmHg = 1,36 cm H₂O).

Tratamento

As medidas gerais para reduzir a PIA incluem sedação (para diminuir as contrações nos músculos do abdome), evitar elevação da cabeça mais que 20° acima do plano horizontal (35) e evitar balanço hídrico positivo. A aplicação de medidas específicas é determinada pela fonte de elevação da PIA, incluindo descompressão do estômago, intestino delgado ou colo; drenagem percutânea de líquido peritoneal; ou cirurgia (p. ex., para lesões abdominais ou obstrução intestinal). Conforme mencionado, os esforços para manter a PPA acima de 60 mmHg (com uso de vasopressores para elevar a PAM, em caso de necessidade) estão associados a melhores resultados nos casos de SCA.

Recomenda-se fazer descompressão cirúrgica em pacientes com SCA nas situações em que não é possível reduzir a PIA por meios convencionais (35). Entretanto, esse procedimento apresenta riscos consideráveis (p. ex., com frequência, o abdome permanece aberto para que seja feita a drenagem contínua), sendo que esses riscos devem ser comparados com os riscos de não executar o procedimento.

TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Aproximadamente 70% de pacientes com IRA precisam se submeter a alguma forma de TRS. As indicações usuais para TRS em casos de IRA incluem (a) sobrecarga de volume, (b) hipercalemia com risco de vida ou acidose metabólica refratária às medidas convencionais, e (c) remoção de toxinas (p. ex., etileno glicol). Em outras circunstâncias, o momento ideal de TRS em casos de IRA não está suficientemente claro (36).

Existem várias técnicas de TRS em desenvolvimento que incluem não apenas hemodíalise e hemofiltração, mas também técnicas como hemodiafil-

tração, diálise de alto fluxo e plasmafiltração. As descrições apresentadas a seguir se limitam à hemodiálise e à hemofiltração. A Figura 34.3 mostra os mecanismos de remoção de líquidos e de solutos de cada uma dessas técnicas.

Hemodiálise

A hemodiálise remove os solutos por difusão, que é acionada pelos respectivos gradientes de concentração através de uma membrana semipermeável. Para manter este gradiente de concentração é utilizada uma técnica conhecida por *troca de contracorrente*, na qual o sangue e o líquido da diálise são acionados em direções opostas através da membrana. O uso de uma bomba de sangue permite movimentar o sangue em uma direção através da membrana de diálise à taxa de 200 a 300 mL/minuto. No outro lado da membrana, o líquido da diálise se movimenta a uma velocidade quase duas vezes maior, à taxa de 500 a 800 mL/minuto (37). A hemodiálise aguda é feita com os cateteres de grande calibre e de duplo lúmen descritos no Capítulo 1 (ver Tabela 1.5 e Figura 1.6).

Vantagens e desvantagens

O principal benefício da hemodiálise é a eliminação rápida de pequenos solutos. Apenas algumas horas de hemodiálise são suficientes para eliminar acúmulos de potássio ou de ácidos orgânicos que colocam a vida em risco, ou para remover resíduos nitrogenados acumulados ao longo do dia. As desvantagens da hemodiálise incluem: (a) remoção limitada de moléculas maiores (p. ex., citocinas inflamatórias), e (b) necessidade de manter um fluxo sanguíneo de 200 a 300 mL/min por meio da câmara de diálise. Este último requisito cria o risco de hipotensão, que ocorre em aproximadamente um terço de tratamentos à base de hemodiálise (37).

Hemofiltração

A hemofiltração remove resíduos por convecção, que utiliza gradiente de pressão hidrostática para movimentar líquidos contendo solutos através de uma membrana semipermeável. Esse método de remoção de solutos é conhecido também por *arraste de solvente* (37), levando-se em consideração que o movimento do líquido “arrasta” os solutos através da membrana.

A hemofiltração tem capacidade para remover grandes volumes de líquido (até 3 litros por hora), embora a taxa de eliminação de solutos seja muito mais lenta do que na hemodiálise. Consequentemente, a hemofiltração deve ser aplicada continuamente para produzir eliminação eficaz de solutos. Como os solutos são eliminados com água, sua concentração plasmática (p. ex., ureia) não diminui durante a hemofiltração, a menos que se faça uma infusão de líquido intravenoso sem soluto para repor o ultrafiltrado que se perde (com frequência, isso é necessário devido aos grandes volumes removidos durante a hemofiltração).

Métodos

Originalmente, a hemofiltração era feita por meio da canulação de uma artéria (radial, braquial ou femoral) e de uma veia de grande porte (jugular in-

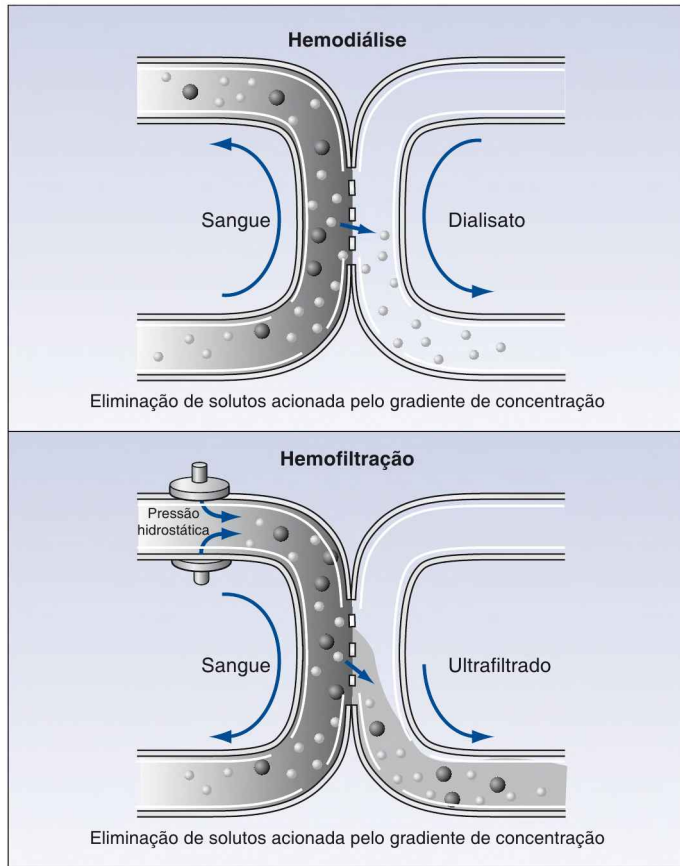


FIGURA 34.3 Mecanismo de eliminação de solutos por hemodiálise e hemofiltração. As partículas menores representam solutos pequenos (p. ex. ureia), que podem ser eliminados por ambas as técnicas, ao passo que as partículas maiores representam moléculas maiores (p. ex., citocinas inflamatórias) que podem ser eliminadas por hemofiltração, mas não por hemodiálise.

terna ou femoral). O método de *hemofiltração arteriovenosa contínua* (HAVC) utiliza a PAM como pressão de filtração e não necessita da colocação de uma bomba no circuito. No entanto, esse método não é adequado para aplicação em pacientes com pressões arteriais (PAs) lábeis.

Atualmente, o método mais popular é a hemofiltração venovenosa contínua (CVVH, do inglês para *continuous venovenous hemofiltration*) que se caracteriza pela remoção e pelo retorno de sangue através de cateteres de grande calibre e com duplo lúmen, a exemplo dos que são utilizados na hemodiálise. Este método não exige canulação arterial, embora seja necessário colocar uma bomba no circuito para criar pressões eficazes de filtração.

Vantagens e desvantagens

A hemofiltração possui duas vantagens importantes. Em primeiro lugar, possibilita a remoção mais gradual dos líquidos do que a hemodiálise e,

portanto, é menos provável que produza comprometimento hemodinâmico. Em segundo lugar, remove moléculas maiores que a hemodiálise, o que a torna o método preferido para remoção de toxinas como o etileno glicol. Essa característica possibilita também a remoção de mediadores inflamatórios, que poderá ser uma vantagem terapêutica em pacientes com inflamação sistêmica e FMO (38).

A principal desvantagem da hemofiltração é a remoção lenta de solutos, que não é adequada nos casos que exijam remoção rápida (p. ex. hipercalemia ou acidose com risco de vida). Um método mais recente de TRS, conhecida como *hemodiafiltração* (combinação das características de diálise e hemofiltração) é mais adequada que a hemofiltração em pacientes que exigem remoção rápida de solutos, assim como remoção de volume.

PALAVRA FINAL

Equação de Dirac e lesão renal aguda

O autor da citação introdutória, Paul Dirac, era um médico teórico proeminente (e excêntrico) que introduziu o conceito de antimatéria (39). Sua citação se refere a esta equação (equação de Dirac) para descrever o comportamento dos elétrons que, mais tarde, se descobriu possuírem algumas limitações. Assim como a equação de Dirac, o conceito de LRA não atingiu o objetivo de descrever o espectro da insuficiência renal experimentada por pacientes críticos. As fontes de confusão criadas pelo conceito de LRA são descritas anteriormente neste capítulo.

O conceito de LRA possui uma característica que conflita com a equação de Dirac, isto é, a equação de Dirac melhorou consideravelmente o entendimento sobre o comportamento dos elétrons, ao passo que o conceito de LRA adiciona muito pouco à compreensão de como ou porque ocorre insuficiência renal em pacientes críticos.

REFERÊNCIAS

Diretrizes clínicas

1. Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) Position Statement on Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4263–4272.
2. Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/ SRLF statement: Prevention and management of acute renal failure in the ICU patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 1126–1155.

Crítérios diagnósticos

3. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med* 2010; 38:261–275.
4. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, et al. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118:827–832.
5. Chang C-H, Lin C-Y, Tian Y-C, et al. Acute kidney injury classification: comparison of AKIN and RIFLE criteria. *Shock* 2010; 33:247–252.

Avaliação diagnóstica

6. Abernathy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002; 18:203–222.
7. Wang Z, Holthoff JH, Seely KA, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury. *Am J Pathol* 2012; 180:505–516.
8. Blantz RC, Pelayo JC. A functional role for the tubuloglomerular feedback mechanism. *Kidney Int* 1984; 25:739–746.
9. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients. A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294:813–818.
10. Subramanian S, Ziedalski TM. Oliguria, volume overload, Na⁺ balance, and diuretics. *Crit Care Clin* 2005; 21:291–303.
11. Steiner RW. Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med* 1984; 77:699–702.
12. Vaz AJ. Low fractional excretion of urine sodium in acute renal failure due to sepsis. *Arch Intern Med* 1983; 143:738–739.
13. Fang LST, Sirota RA, Ebert TH, Lichtenstein NS. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure *Arch Intern Med* 1980; 140:531–533.
14. Corwin HL, Schreiber MJ, Fang LST. Low fractional excretion of sodium. Occurrence with hemoglobinuric- and myoglobinuric-induced acute renal failure. *Arch Intern Med* 1984; 144:981–982.
15. Gottfried J, Wiesen J, Raina R, Nally JV Jr. Finding the cause of acute kidney injury: which index of fractional excretion is better? *Clev Clin J Med* 2012; 79:121–126.

Tratamento inicial

16. Vincent J-L, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl):S451–S454.
17. Venkataram R, Kellum JA. The role of diuretic agents in the management of acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2001; 132:158–170.
18. van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients. A double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37:533–538.
19. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531.
20. Holmes CL, Walley KR. Bad medicine. Low-dose dopamine in the ICU. *Chest* 2003; 123:1266–1275.

Lesão renal induzida por contraste

21. Pierson PB, Hansell P, Lias P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68:14–22.
22. Ehrmann S, Badin J, Savath L, et al. Acute kidney injury in the critically ill: Is iodinated contrast medium really harmful? *Crit Care Med* 2013; 41:1017–1025.
23. McCullough PA, Soman S. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med* 2008; 36(Suppl):S204–S211.
24. Triverdi H, daram S, Szabo A, et al. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009; 122:874.e9–15.

Nefrite intersticial aguda

25. Ten RM, Torres VE, Millner DS, et al. Acute interstitial nephritis. *Mayo Clin Proc* 1988; 3:921–930.
26. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl): S169–S174.

Insuficiência renal mioglobinúrica

27. Beetham R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem* 2000; 2000:37:581–587.
28. Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2004; 188:801–806.
29. Visweswaran P, Guntupalli J. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999; 15:415–428.

Síndrome compartimental abdominal

30. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006; 32:1722–1723.
31. Al-Mufarrej F, Abell LM, Chawla LS. Understanding intra-abdominal hypertension: from bench to bedside. *J Intensive Care Med* 2012; 27:145–160.
32. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: A multicenter epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004; 30:822–829.
33. Daugherty EL, Hongyan L, Taichman D, et al. Abdominal compartment syndrome is common in medical ICU patients receiving large-volume resuscitation. *J Intensive Care Med* 2007; 22:294–299.
34. Sugrue M, Bauman A, Jones F, et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg* 2002; 26:1428–1431.
35. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33:951–962.

Terapia renal substitutiva

36. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure. A systematic review. *JAMA* 2008; 299:793–805.
37. O'Reilly P, Tolwani A. Renal replacement therapy III. IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 2005; 21:367–378.
38. Morgera S, Haase M, Kuss T, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006; 34:2099–2104.

Palavra final

39. Farnelo G. *The Strangest Man. The Hidden Life of Paul Dirac, Mystic of the Atom.* New York: Basic Books, 2009.

DISTÚRBIOS OSMÓTICOS

Ao tratar qualquer assunto, procure descobrir quais entidades estão indiscutivelmente envolvidas e relate tudo que estiver associado a elas.

Bertrand Russell
1914

Até 40% dos pacientes de UTI apresentam algum distúrbio envolvendo o equilíbrio osmótico entre os líquidos intracelular e extracelular, sendo que, em muitos casos, o problema surge depois da internação (1). As características de apresentação desses distúrbios são alterações na concentração plasmática de sódio (i.e., hipernatremia ou hiponatremia), embora o problema patológico seja uma alteração no volume celular, que é mais aparente no sistema nervoso central (SNC).

Este capítulo apresenta uma abordagem simples aos distúrbios osmóticos com base em uma única variável: o volume extracelular. A primeira parte do capítulo apresenta uma revisão rápida das forças osmóticas e como elas influenciam a distribuição da água total do corpo.

ATIVIDADE OSMÓTICA

O movimento de água entre os compartimentos de líquidos é determinado por uma propriedade dos líquidos conhecida por *atividade osmótica*, que é um reflexo do número de partículas de soluto por unidade volumétrica de solvente. Atividade osmótica é uma *propriedade coligativa* e depende somente do número de partículas contidas em um líquido, e não da carga elétrica, das dimensões ou do comportamento químico dos solutos. A atividade osmótica total é a soma da atividade osmótica de todas as partículas de soluto em uma solução.

Atividade osmótica relativa

Nas situações em que dois compartimentos hídricos forem separados por uma membrana permeável ao soluto e à água, os solutos de cada comparti-

mento permanecem em equilíbrio através dessa membrana, e a atividade osmótica será equivalente em ambos os compartimentos. O volume de líquido será equivalente nos dois compartimentos, tendo em vista que o movimento da água acompanha o movimento do soluto. A Figura 35.1 ilustra esse fato no painel à esquerda. Nessa situação, os dois líquidos são descritos como *isotônicos* (i.e., o termo “tonicidade” se refere à atividade osmótica relativa dos dois líquidos).

Atividade osmótica eficaz

Quando dois compartimentos hídricos forem separados por uma membrana permeável à água, e que não seja livremente permeável aos solutos, os solutos não serão distribuídos igualmente nos compartimentos, sendo que cada líquido terá uma atividade osmótica diferente. Nessa situação, a água se movimenta do líquido com atividade osmótica mais baixa para o líquido com atividade osmótica mais elevada, conforme demonstra o painel no lado direito da Figura 35.1. A diferença na atividade osmótica entre os compartimentos hídricos denomina-se *atividade osmótica efetiva*, que é definida pela força que aciona o movimento da água entre líquidos com atividades osmóticas distintas. Essa força é conhecida também por *pressão osmótica*. O líquido com atividade osmótica mais elevada denomina-se *hipertônico* e o líquido com atividade osmótica mais baixa denomina-se *hipotônico*.

Resumo

As afirmações a seguir resumem a relação entre atividade osmótica e deslocamento transcelular de água.

1. Alterações relativas na atividade osmótica no líquido extracelular produzem deslocamentos transcelulares de água.
2. Quando o líquido extracelular for hipertônico, a água se movimentará para fora das células.
3. Nas situações em que o líquido extracelular for hipotônico, a água se movimentará para o interior das células.

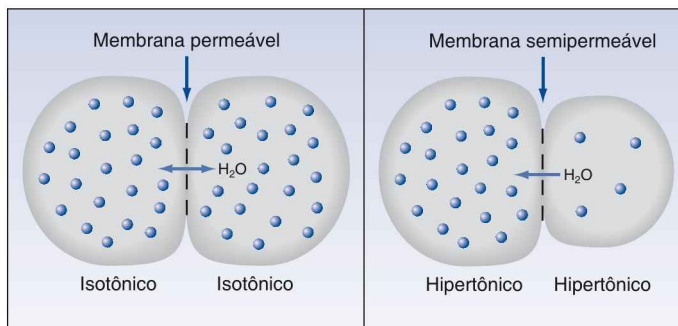


FIGURA 35.1 Ilustração da relação entre a atividade osmótica e o movimento de água entre compartimentos hídricos. Ver explicações no texto.

Unidades de atividade osmótica

A unidade de medida da atividade osmótica é o osmol (osm), que é definido como um grama de peso molecular (um mol) de uma substância não dissociável e é equivalente a 6×10^{23} partículas (número de Avogadro). A atividade osmótica pode ser expressa em relação ao volume de água em uma solução ou ao volume total da solução (3, 4).

1. Atividade osmótica por volume de solução denomina-se *osmolaridade* e é expressa em miliosmóis por litro (mOsm/L).
2. Atividade osmótica por volume de água denomina-se *osmolalidade* e é expressa em miliosmóis por quilograma (mOsm/kg H₂O ou mOsm/kg).

O plasma é composto principalmente de água (93%), de modo que, em geral, a atividade osmótica dos solutos plasmáticos é expressa em osmolalidade (mOsm/kg H₂O). No entanto, há pouca diferença entre a osmolalidade e a osmolaridade dos líquidos extracelulares, sendo que, na maioria das vezes, os dois termos são intercambiáveis (4).

Fatores de conversão

As fórmulas a seguir (em que n é o número de partículas não dissociáveis) podem ser usadas para converter concentrações de solutos plasmáticos em unidades de osmolalidade:

1. Para concentrações de soluto expressas em mEq/L:

$$(\text{mEq/L: valência}) \times n = \text{mOsm/kg H}_2\text{O} \quad (35.1)$$

Portanto, para íons univalentes como Na⁺, a concentração plasmática em mEq/L é equivalente à atividade osmótica em mOsm/kg H₂O.

2. Para concentrações de soluto expressas em mg/dL:

$$(\text{mg/dL} \times 10: \text{PM}) \times n = \text{mOsm/kg H}_2\text{O} \quad (35.2)$$

em que **PM** é o peso molecular e o fator 10 é usado para converter decilitros (dL) em litros. Por exemplo, a glicose tem peso molecular de 180. Portanto, a concentração plasmática de glicose de 90 mg/dL é equivalente $(90 \times 10 / 180) \times 1 = 5 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$.

Osmolalidade plasmática

É possível calcular ou medir a atividade osmótica do plasma.

Osmolalidade plasmática medida

A técnica-padrão para medir a osmolalidade plasmática é o método de *depressão no ponto de congelamento*. A água sem o soluto congela a 0 °C, sendo que o ponto de congelamento diminui em 1,86 °C para cada osmol de soluto adicionado a um grama de água. Portanto, a depressão do ponto de congelamento do plasma é proporcional à atividade osmótica plasmática.

Osmolalidade plasmática calculada

A osmolalidade plasmática pode também ser calculada com base nas concentrações dos solutos principais contidos no plasma (sódio, cloreto, glicose e ureia) (3), isto é:

$$\text{Posm} = (2 \times [\text{Na}^+]) + [\text{glicose}]/18 + \text{BUN}/2,8^* \quad (35.3)$$

em que **Posm** é a osmolalidade plasmática em mOsm/kg H₂O, **Na** é a concentração do sódio plasmático em mEq/L, **[glicose]** e **BUN** (do inglês *blood urea nitrogen*) são as concentrações de glicose e de ureia no plasma em mg/dL, e os fatores **18** e **2,8** são os pesos moleculares da ureia divididos por 10, respectivamente, para expressar suas concentrações em mOsm/kg H₂O (análoga à equação 35.2). A duplicação de $[\text{Na}^+]$ permite incluir a atividade osmótica do cloreto.

EXEMPLO: usando concentrações plasmáticas normais de Na⁺ (140 mEq/L), de glicose (90 mg/dL) e do BUN (14 mg/dL), a osmolalidade plasmática será: $(2 \times 140) + 90/18 + 14/2,8 = 290$ mOsm/kg H₂O.

OSMOLALIDADE PLASMÁTICA EFICAZ: a ureia atravessa imediatamente as membranas celulares, de forma que qualquer elevação no nitrogênio da ureia sanguínea (BUN) não aumentará a atividade osmótica relativa do plasma (i.e., a azotemia é uma condição hiperosmótica, porém não é hipertônica). Portanto, o cálculo da osmolalidade plasmática eficaz não inclui o BUN, isto é:

$$\text{Posm efetiva} = (2 \times [\text{Na}^+]) + [\text{glicose}]/18 \quad (35.4)$$

O uso de concentrações plasmáticas normais de Na⁺ (140 mEq/L) e de glicose (90 mg/dL) produz uma osmolalidade plasmática efetiva de $(2 \times 140) + 90/18 = 285$ mOsm/kg H₂O. Cabe fazer as seguintes observações:

1. Há apenas uma pequena diferença (5 mOsm/kg H₂O) entre a osmolalidade plasmática total e eficaz.
2. O nível plasmático de sódio é responsável por 98% (280 de 285 mOsm/kg H₂O) da atividade osmótica eficaz do líquido extracelular. Isso ressalta o fato de que a *concentração de sódio no líquido extracelular é o determinante principal da distribuição da água corpórea total nos compartimentos intra e extracelular.*

Hiato osmolar

Como outros solutos além do sódio, da glicose e da ureia estão presentes no líquido extracelular, a osmolalidade plasmática medida será maior do

*Nota de R.T. No Brasil, não se afere BUN, mas ureia plasmática. Utilizam-se as seguintes fórmulas para conversão: $\text{BUN (mg/dL)} = \text{Ureia (mg/dL)} / 2,14$ ou $\text{Ureia (mg/dL)} = \text{BUN (mg/dL)} \times 0,357$.

Desta maneira, no Brasil, usa-se a seguinte fórmula para cálculo da osmolalidade plasmática: $\text{Posm} = (2 \times [\text{Na}^+]) + [\text{glicose}]/18 + \text{Ureia}/6$.

que a osmolalidade plasmática calculada. O hiato osmolar (i. e., a diferença entre a osmolalidade plasmática medida e calculada) normalmente é de até 10 mOsm/kg H₂O (3, 5). O acúmulo de solutos não difusíveis (como as toxinas exógenas) aumentam o hiato osmolar, o que resultou no uso do hiato osmolar para detectar a presença de toxinas ingeridas, cuja medição não é muito fácil (6).

HIPERNATREMIA

O [Na⁺] plasmático normal varia de 135 a 145 mEq/L e, conseqüentemente, define-se hipernatremia como nível de sódio no plasma superior a 145 mEq/L. Existem relatos dessa condição em até 25% de pacientes de UTI (1), sendo que a hipernatremia é *adquirida na própria UTI na maioria dos casos* (1, 7).

Abordagem à hipernatremia

A hipernatremia pode resultar de três condições: (a) perda de sódio e de água, sendo que a perda de água é maior do que a perda de sódio (i.e., perda de líquido hipotônico); (b) perda de água livre e (c) ganho de sódio e de água livre, sendo que o ganho de sódio é superior ao ganho de água livre (i.e., ganho de líquido hipertônico).

Volume extracelular

Cada uma das condições responsável pela hipernatremia está associada a um volume extracelular (VEC) diferente, isto é, a perda de líquido hipotônico está associada a um baixo fluxo de VEC, a perda de água livre está associada a um VEC normal e o ganho de líquido hipertônico está associado a um alto fluxo de VEC. Portanto, a avaliação do VEC pode ser usada para identificar as condições responsáveis pela ocorrência de hipernatremia. A Figura 35.2 mostra uma ilustração da abordagem à hipernatremia com base no VEC (a avaliação do volume extracelular não aparece nesta figura). O Capítulo 11 apresenta detalhes sobre a avaliação de hipovolemia.

Hipertonicidade

A consequência principal da hipernatremia é o aumento na osmolalidade eficaz (tonicidade) do líquido extracelular, que remove água das células. Esse fato se torna mais evidente no SNC.

Encefalopatia hipernatrêmica

As manifestações clínicas de encefalopatia hipernatrêmica variam de agitação e letargia a coma e convulsões generalizadas ou focais (1). A ocorrência de encefalopatia é mais provável nas situações em que houver uma elevação rápida no Na⁺ plasmático. Os possíveis mecanismos incluem encolhimento de corpos celulares neuronais (9) e desmielinização osmótica (10). A presença de encefalopatia não é um bom sinal prognóstico em hipernatremia, sendo que a taxa de mortalidade atinge 50% (9).

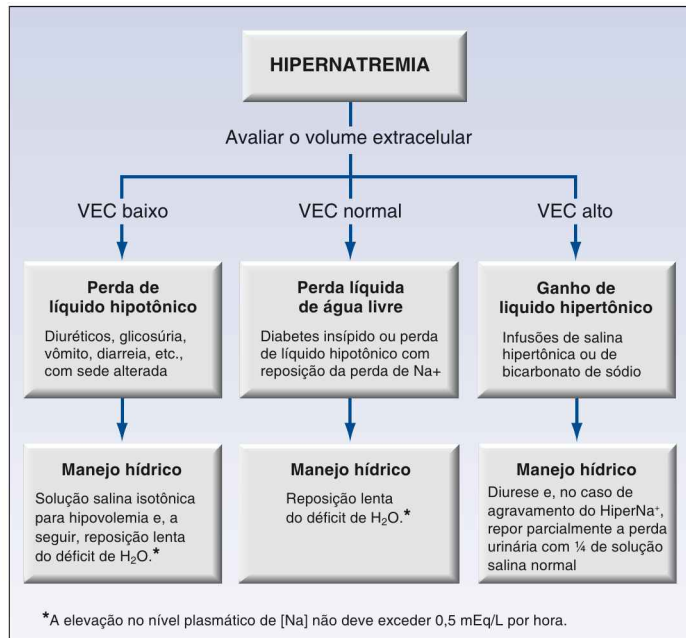


FIGURA 35.2 Fluxograma da abordagem à hipernatremia com base no volume extracelular (VEC).

HIPERNATREMIA HIPOVOLÊMICA

Hipernatremia associada a um VEC baixo é o resultado da perda de líquidos hipotônicos (i.e., líquidos com $[Na^+] < 135$ mEq/L). Essa é a causa mais comum de hipernatremia adquirida na comunidade (mas não em UTIs) (1).

Perda de líquido hipotônico

A Tabela 35.1 mostra a concentração média de sódio nos líquidos passíveis de perda (11-13). Cabe fazer as seguintes observações:

1. Todas as perdas hídricas envolvem perda de sódio, promovendo uma queda no VEC.
2. Todas as perdas hídricas são hipotônicas em relação ao plasma (i.e., a concentração de sódio é inferior a 135 mEq/L) e, finalmente, caso não haja reposição, resultarão em hipernatremia.

As fontes mais comuns de perdas hídricas hipotônicas incluem (a) diurese excessiva (osmótica ou induzida por medicamentos); (b) perda excessiva de suor em enfermidades relacionadas ao calor e (c) perdas hídricas normais ou acentuadas em idosos e em pacientes debilitados, principalmente os portadores de sepse.

Sede alterada

A reação normal à perda de líquido hipotônico é o aumento na sensação de sede, que estimula a ingestão de água para limitar a elevação na osmolalidade plasmática. Com frequência, os pacientes que desenvolvem hipernatremia sintomática apresentam alterações na sensação de sede causadas por alguma enfermidade debilitante ou crônica ou pela idade avançada. Por essa razão, a hipernatremia sintomática resultante da perda de líquido hipotônico pode ser um sinal da presença de alguma condição mais séria, isto é, "retardo na progressão do crescimento".

Volume plasmático

O efeito da perda de líquido hipotônico é menor no volume plasmático do que no VEC, tendo em vista que perdas acentuadas de água livre elevam a *pressão osmótica coloidal* no plasma (i.e., a pressão osmótica gerada por proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, que não se movimentam de imediato para o interior do líquido intersticial), sendo que esse processo remove parte do líquido intersticial e ajuda a manter o volume plasmático. A influência da perda de líquido hipotônico no volume plasmático é determinada pelo nível de gravidade das perdas de sódio, isto é, quanto maior a perda de sódio, maior será a probabilidade de ocorrer uma queda significativa no volume plasmático (e uma queda subsequente no débito cardíaco [DC]).

Tratamento

Os alvos principais do tratamento são as duas consequências da perda de líquido hipotônico: (a) perda de sódio, reduzindo o VEC e ameaçando o volume plasmático (e o DC) e (b) perda de água além da perda de sódio (*déficit de água livre*), aumentando a osmolalidade plasmática.

Ressuscitação volêmica

A preocupação mais imediata com a perda de sódio é a redução no volume plasmático, que poderá diminuir o DC e alterar a perfusão tecidual. Portanto,

Concentração média de sódio em líquidos perdidos			
Líquidos gastrintestinais	[Na ⁺] (mEq/L)	Outros líquidos	[Na ⁺] (mEq/L)
Fezes normais	25	Urina normal	< 10*
Vômito/drenagem nasogástrica	60	Urina diurética	80
Drenagem ileostômica	125	Suor	65
Diarreia inflamatória	75		
Diarreia secretória	90		

*Depende da ingestão de sódio. Das Referências 11 a 13.

quaisquer sinais de estado de fluxo baixo (p. ex., extremidades frias, queda na pressão arterial [PA] ou no débito urinário) são indicações para ressuscitação volêmica imediata com solução salina isotônica. Felizmente, a perda de líquidos hipotônicos representa um risco baixo de choque hipovolêmico.

Reposição de água livre

Quando a hipovolemia foi corrigida, a próxima etapa é repor o déficit de água livre. O cálculo do déficit de água livre se baseia na hipótese de que o produto da água corporal total (ACT) e da concentração de sódio plasmático (P_{Na}) é sempre constante (8).

$$ACT \text{ atual} \times [PN_a] \text{ atual} = ACT \text{ normal} \times [PN_a] \text{ normal} \quad (35.5)$$

Substituindo 140 mEq/L pela $[PN_a]$ normal e rearranjando os termos, produz a seguinte relação:

$$ACT \text{ atual} = ACT \text{ normal} \times [140/PN_a] \text{ atual} \quad (35.6)$$

1. A ACT normal (em litros) é, em geral, 60% do peso corporal magro (em kg) em homens e 50% do peso corporal magro em mulheres. Entretanto, recomenda-se uma redução de 10% no peso corporal normal em pacientes hipernatrêmicos com depleção de água (14).
2. Em pacientes hiperglicêmicos, o sódio plasmático deve ser corrigido para o efeito dilucional da hiperglicemia. Em média, esse efeito é de 2 mEq/L para cada elevação de 100 mg/dL no nível da glicose plasmática (a seção sobre "Hiperglicemia Hipertônica" apresenta mais detalhes sobre esses fatores de correção).
3. Após o cálculo da ACT, o déficit de água livre é a diferença entre a ACT normal e atual.

$$\text{Déficit de ACT (L)} = ACT \text{ normal} - ACT \text{ atual} \quad (35.7)$$

EXEMPLO: para um homem adulto com peso corporal magro de 70 kg e $[Na]$ plasmático de 160 mEq/L, a ACT normal será de $0,5 \times 70 = 35$ L; a ACT atual será de $35 \times 140/160 = 30,5$ L; e o déficit de H_2O será de $35 - 30,5 = 4,5$ L.

VOLUME DE REPOSIÇÃO: os déficits de água livre são corrigidos com sódio contendo líquidos como o NaCl a 0,45% (para corrigir déficits de sódio nas perdas de sódio em curso). O volume necessário para corrigir a perda de H_2O é uma função do teor de $[Na]$ no líquido de reposição e do nível desejado de $[Na]$ plasmático (15). A equação abaixo utiliza 140 mEq/L como nível ideal de $[Na]$ plasmático:

$$\text{Volume (L)} = \text{Déficit de } H_2O \times (140/[Na] \text{ no líquido IV}) \quad (35.8)$$

EXEMPLO: usando o déficit de H_2O de 4,5 litros calculado no exemplo anterior, se o líquido de reposição for NaCl a 0,45% ($[Na^+] = 77$ mEq/L), o volume de reposição será $4,5 \times 140/77 = 8$ litros.

TAXA DE REPOSIÇÃO: inicialmente, embora as células neuronais encolham em resposta aos líquidos extracelulares hipertônicos, o volume celular se recupera dentro de algumas horas. Esse efeito é atribuído à geração de

substâncias osmoticamente ativas no interior das células do cérebro que se denominam *osmóis idiógênicos* (8). Depois que o volume celular retornar ao nível normal, a reposição agressiva de déficits de água livre poderá produzir intumescimento celular e edema cerebral. Para limitar o risco de incidência de edema cerebral, a *redução no $[Na^+]$ plasmático não poderá exceder 0,5 mEq/L por hora durante a reposição de água livre* (1, 8, 9).

EXEMPLO: usando os exemplos anteriores em que o $[Na^+]$ plasmático é de 160 mEq/L, o déficit de H_2O é de 4,5 litros e o volume de reposição é de 8,1 litros usando NaCl a 0,45%, o tempo necessário para reduzir o $[Na^+]$ plasmático para 140 mEq/L a uma taxa de 0,5 mEq/L por hora será $(160-140)/0,5 = 40$ horas e a taxa de infusão de solução salina meio normal será 8,1 litros/40 horas = 200 mL por hora.

VARIABILIDADE: os cálculos do déficit e da reposição de água livre são estimativos, ou seja, não consideram as perdas de sódio e de água livre em curso, de modo que os tratamentos hídricos que se basearem nesses cálculos poderão gerar resultados variáveis (1). Portanto, é imprescindível monitorar com frequência o nível do $[Na^+]$ plasmático e fazer os ajustes necessários. *Aproximadamente metade do déficit de água livre poderá ser substituída nas primeiras 12 a 24 horas após a reposição* (1).

HIPERNATREMIA SEM HIPOVOLEMIA

Hipernatremia com VEC normal é o resultado da perda de água livre sem perda de sódio. Esta condição é comum em pacientes de UTI com hipernatremia (1) e geralmente ocorre nas situações em que houver reposição das perdas de sódio, deixando um déficit líquido de água livre. A condição que será descrita é o melhor exemplo de déficit de água livre.

Diabetes insípido

Diabetes insípido (DI) é um distúrbio da conservação da água renal que se caracteriza por perdas urinárias totalmente sem soluto (i.e., como água pura) (16, 17). O problema subjacente nos casos de DI é a presença de um defeito relacionado ao hormônio antidiurético (ADH, do inglês *antidiuretic hormone*), polipeptídeo liberado pela hipófise posterior que promove a reabsorção de água nos túbulos renais distais. O diabetes insípido provavelmente envolve dois defeitos distintos relacionados ao ADH:

1. O *DI central* é causado pela falha na liberação de ADH pela hipófise posterior (18). As causas comuns de DI central em pacientes gravemente doentes incluem lesão cerebral traumática, encefalopatia anóxica, meningite e morte cerebral. O início é sinalizado por poliúria, que, em geral, é evidente dentro de 24 horas do evento causal.
2. O *DI nefrogênico* é causado pela resposta inadequada dos órgãos-alvo ao ADH. As possíveis causas de DI nefrogênico incluem anfotericina, aminoglicosídeos, radiocontraste, dopamina, lítio, hipocaliemia e a fase de recuperação (poliúrica) da NTA (17, 19). O defeito na capacidade de

concentrar urina no DI nefrogênico não é tão grave quanto no DI central.

Diagnóstico

A marca registrada do DI é urina diluída ante um plasma hipertônico. No DI central, a osmolaridade urinária frequentemente está abaixo de 200 mOsm/L, e no DI nefrogênico, a osmolaridade urinária está entre 200 e 500 mOsm/L (20). O diagnóstico de DI é confirmado notando resposta urinária à restrição de líquido. A falha da osmolaridade urinária em aumentar mais de 30 mOsm/L nas primeiras horas de restrição hídrica completa é diagnóstica de DI. As perdas hídricas podem ser excessivas durante a restrição de líquidos no DI (particularmente no DI central). Assim, a restrição de líquidos deve ser monitorada cuidadosamente.

Uma vez que o diagnóstico de DI é confirmado, a resposta à vasopressina (cinco unidades por via intravenosa) irá diferenciar o DI central do nefrogênico. No DI central, a osmolaridade urinária aumenta no mínimo 50% quase imediatamente após a administração de vasopressina, ao passo que no DI nefrogênico, a osmolaridade urinária permanece inalterada após a vasopressina.

Tratamento

A perda hídrica nos casos de DI é quase somente água pura, de forma que o objetivo principal é repor os déficits de água livre aplicando as Equações 35.6 a 35.9 e limitando a taxa de correção de sódio a um valor igual ou inferior a 0,5 mEq/L por hora (1, 8, 9).

VASOPRESSINA: no DI central, a administração de vasopressina também é requerida para prevenir as perdas de água livre em curso. A dose usada é de duas a cinco unidades de vasopressina aquosa por via subcutânea a cada quatro a seis horas (17). O sódio sérico deve ser monitorado cuidadosamente durante a terapia com vasopressina, pois a intoxicação pela água e a hiponatremia podem ocorrer se o DI central começar a melhorar.

Hipernatremia hipervolêmica

Hipernatremia com VEC elevado não é comum e, na maioria das vezes, é o resultado de infusões de bicarbonato de sódio ou do uso agressivo de soluções salinas hipertônicas para o tratamento de elevações na pressão intracraniana (PIC). A ingestão excessiva de sal (geralmente em mulheres com algum transtorno psiquiátrico) também deve ser avaliada em pacientes internados com hipernatremia hipervolêmica (21).

Tratamento

Em pacientes com função renal normal, os excessos de sódio e água são excretados rapidamente. Quando a excreção renal de sódio está reduzida, pode ser necessário aumentá-la com diurético (p. ex., furosemida). Como a concentração de sódio na urina durante a diurese com furosemida (aproximadamente 80 mEq/L) é menor do que a concentração plasmática de sódio,

a diurese poderá agravar a hipernatremia. Assim, as perdas de volume urinário devem ser parcialmente repostas com um líquido que seja hipotônico em relação à urina (p. ex., um quarto de solução salina normal).

HIPERGLICEMIA HIPERTÔNICA

Embora o impacto osmótico da normoglicemia seja inexpressivo, a hiperglicemia grave exerce influência considerável sobre a osmolalidade plasmática (p. ex., um nível plasmático de glicose de 600 mg/dL equivale a $600/18 = 40$ mOsm/kg H₂O).

Hiperglicemia não cetótica

A síndrome da *hiperglicemia não cetótica* (HNC) se caracteriza pela presença de hiperglicemia grave sem cetoacidose. Em geral, essa condição acomete pacientes idosos com diabetes tipo 2 (com insulina endógena suficiente para evitar cetogênese), sendo precipitada por algum estresse fisiológico (p. ex., infecção e trauma). Em geral, os níveis de glicose no sangue são superiores a 600 mg/dL e podem até ultrapassar 1.000 mg/dL. A glicosúria é acentuada e a diurese osmótica resultante poderá produzir hipovolemia. A combinação de hiperglicemia e perda de líquido hipotônico aumenta consideravelmente a osmolalidade plasmática. A taxa de mortalidade nos casos de HNC (5 a 20%) é mais elevada do que na cetoacidose diabética (1 a 5%) (22).

Manifestações clínicas

As manifestações de HNC incluem hiperglicemia grave (níveis plasmáticos de glicose geralmente acima de 600 mg/dL), ausência de cetose (ou cetose branda), sinais de encefalopatia (p. ex., depressão da consciência) e evidências de hipovolemia (22).

ENCEFALOPATIA: as alterações no estado mental iniciam a partir do momento em que a osmolalidade plasmática se elevar até 320 mOsm/kg H₂O, com a possibilidade de desenvolver coma ao nível de 340 mOsm/kg H₂O (22). O surgimento de convulsões generalizadas e focais é uma possibilidade, sendo que há vários relatos de movimentos involuntários (movimentos espasmódicos e hemibalismo) associados à encefalopatia hiperglicêmica (23).

Tratamento com líquidos

INFUSÕES DE VOLUME: os déficits de volume tendem a ser mais profundos na HNC e, com frequência, é necessário aplicar infusões de volume agressivas com líquidos isotônicos (um a dois litros na primeira hora). A partir de então, as infusões deverão ser orientadas pelos sinais de hipovolemia (p. ex., queda na PA). O volume inicial de infusão também resultará em melhora na condição hiperosmolar, reduzindo a resistência à insulina. O [Na] plasmático não é um marcador confiável de volume extracelular na HNC devido ao efeito dilucional da hiperglicemia.

HIPERGLICEMIA E [Na⁺] PLASMÁTICO: a hiperglicemia remove água do espaço intracelular e cria um efeito dilucional sobre o [Na] plasmático. Não há um consenso em torno da extensão do efeito dilucional, que pode variar de 1,6 a 2,4 mEq/L para cada incremento de 100 mg/dL no nível de glicose plasmática acima de 100 mg/dL (24, 25). Em outras palavras, *para cada incremento de 100 mg/dL na glicose plasmática acima de 100 mg/dL, haverá uma redução de 1,5 a 2,4 mEq/L (ou aproximadamente 2 mEq/L) no nível de [Na] plasmático.*

EXEMPLO: usando um fator de correção de 2 mEq/L por 100 mg/dL de elevação no nível da glicose plasmática acima de 100 mg/dL, e se o [Na] plasmático for 125 mEq/L e a glicose plasmática for 800 mg/dL, o [Na] plasmático corrigido será $(7 \times 2) + 125 = 139$ mEq/L.

Insulinoterapia

Como a insulina envia tanto a glicose quanto a água para dentro das células, a insulinoterapia pode agravar a hipovolemia. Assim, em pacientes que estão hipovolêmicos, a insulina deve ser adiada até que o volume vascular seja restaurado. Assim que isso for obtido, pode-se iniciar a aplicação de insulina com base no mesmo regime recomendado para o tratamento de cetoacidose diabética (ver no Capítulo 32). Entretanto, *haverá uma redução na necessidade de insulina na medida em que a condição hipertônica for sendo corrigida* (tendo em vista que a hipertonicidade promove resistência insulínica), de modo que os níveis plasmáticos de glicose devem ser monitorados com frequência durante as infusões de insulina para evitar hipoglicemia.

HIPONATREMIA

A hiponatremia ([Na] plasmático < 135 mEq/L) foi relatada em 40 a 50% de pacientes de UTI (26, 27), e sua prevalência é maior em pacientes neurocirúrgicos (27). Embora, geralmente, a hiponatremia seja uma condição hipotônica, ocorrem situações de hiponatremia isotônica (p. ex., pseudo-hiponatremia) e de hiponatremia hipertônica (i.e., a hiperglicemia não cetótica descrita na última seção).

Pseudo-hiponatremia

O método tradicional para medir o [Na] plasmático (fotometria de chama) inclui a fase aquosa e a não aquosa do plasma, ao passo que o sódio se restringe à fase aquosa. Portanto, o valor do [Na] plasmático medido poderá ser inferior ao valor real (fase aquosa). O plasma é composto de aproximadamente 93% de água, de maneira que a diferença entre o [Na] plasmático medido e o real é muito pequena (em torno de 7%).

As elevações extremas nos lipídeos ou proteínas plasmáticos irão aumentar o volume da fase não aquosa do plasma, que poderá ser significativamente menor do que a concentração de sódio plasmática medida e pode ser significativamente menor do que a concentração real (fase aquosa) de sódio. Essa condição é denominada *pseudo-hiponatremia* (28). Tal situação não ocorre

até os níveis plasmáticos dos lipídeos se elevarem acima de 1.500 mg/dL ou os níveis plasmáticos das proteínas se elevarem acima de 12 a 15 g/dL (28). A influência da hipertrigliceridemia sobre o [Na] plasmático medido é descrita pela seguinte equação:

$$\text{Queda no [Na] em \%} = 2,1 \times \text{triglicerídeos (g/dL} - 0,6) \quad (35.9)$$

Diagnóstico

O diagnóstico de pseudo-hiponatremia pode ser confirmado ou excluído por meio da medição da osmolalidade plasmática, que provavelmente é normal na pseudo-hiponatremia e reduzido na hiponatremia hipotônica ou “autêntica”. Um dos métodos alternativos envolve a medição do [Na] plasmático com um eletrodo específico para íons. Esses eletrodos medem o [Na] na fase aquosa do plasma, sendo que o [Na] plasmático é normal em casos de pseudo-hiponatremia.

Hiponatremia hipotônica

Hiponatremia hipotônica é o resultado do excesso de água livre no líquido extracelular em relação ao sódio. A maior parte dos casos envolve a perda dos mecanismos normais de controle da liberação do ADH.

Liberação não osmótica do hormônio antidiurético

O ADH é liberado pela hipófise posterior em resposta a um aumento na osmolalidade do líquido extracelular e ajuda a conter a condição hiperosmolar, estimulando a reabsorção de água nos túbulos renais distais. A liberação do ADH é também uma resposta a fatores não osmóticos, como redução na PA por meio de barorreceptores) ou “estresse fisiológico” (i.e., o mesmo estímulo para liberação do ACTH da hipófise anterior).

Nas situações em que os estímulos não osmóticos para liberação do ADH estiverem ativos, a liberação hormonal persiste, independente de um nível de [Na] plasmático igual ou inferior a 135 mEq/L, sendo que a reabsorção resultante de água nos rins agrava a hiponatremia. Portanto, a liberação não osmótica ou “inadequada” de ADH é um fator importante no desenvolvimento de hiponatremia grave e sustentada (29).

Características clínicas

ENCEFALOPATIA: a consequência principal da hiponatremia hipotônica é a encefalopatia com risco de vida que se caracteriza pela presença de edema cerebral, elevação na PIC e risco de herniação cerebral (29, 30). Os sintomas variam de cefaleia, náusea e vômitos até convulsões, coma e morte cerebral. O risco e a gravidade da encefalopatia são maiores nos casos de hiponatremia aguda (< 48 horas) (29,30).

VOLUME EXTRACELULAR: assim como a hipernatremia, o volume extracelular pode ser baixo, normal e elevado na hiponatremia, sendo possível organizar a abordagem de acordo com o VEC. A Figura 35.3 ilustra esse fato.

Hiponatremia hipovolêmica

Hiponatremia com VEC baixo é resultado da perda de sódio com excesso de retenção de água livre. A perda de sódio reduz o VEC, e o excesso de retenção de água livre diminui o nível de [Na] extracelular. O excesso de retenção de água livre é resultado da liberação (não osmótica) de ADH mediada por barorreceptores (29), em combinação com a ingestão de água livre (ingestão oral ou infusão de um líquido hipotônico no líquido perdido).

Etiologias

A Tabela 35.2 mostra as condições principais associadas à hiponatremia hipovolêmica. Os diuréticos tiazídicos são agentes causativos comuns, provavelmente porque alteram a capacidade de diluição renal. Outras condições em pacientes críticos são insuficiência suprarrenal primária e perda cerebral de sal.

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL PRIMÁRIA: a insuficiência suprarrenal primária é acompanhada de deficiência de mineralocorticoides, resultando em depressão renal de sódio. Por outro lado, a insuficiência suprarrenal secundária (hipotalâmica) se caracteriza principalmente pela deficiência de glicocorticoides e não estimula perdas renais de sódio.

SÍNDROME CEREBRAL PERDEDORA DE SAL: a síndrome cerebral perdedora de sal é uma síndrome associada a condições como lesão cerebral traumática, hemorragia subaracnoide e neurocirurgia (27). O mecanismo da perda renal de sódio não é muito clara (29).

Considerações diagnósticas

Geralmente, a fonte de perda de Na^+ é aparente. Em caso de dúvida, a análise de amostras de [Na] urinário facilita a distinção entre perdas renais e extrarrenais. [Na] urinário elevado (> 20 mEq/L) sugere a presença de uma fonte renal de perda de sódio, e [Na] urinário baixo (< 20 mEq/L) sugere a presença de uma fonte extrarrenal (ver Figura 35.3).

Condições predisponentes para hiponatremia		
VEC baixo*	VEC normal	VEC elevado
Perda renal de Na^+	Relacionado ao ADH	Cirrose
Diuréticos	SIADH	Insuficiência cardíaca
Síndrome cerebral perdedora de sal	Estresse fisiológico	Insuficiência renal
Insuficiência suprarrenal primária	Hipotireoidismo	
Perda extrarrenal de Na^+	Sem relação com o ADH	
Perdas GI	Polidipsia primária	

*Deve ser combinado com ingestão de água para produzir hiponatremia. VEC, volume extracelular; ADH, hormônio anti-diurético; NA, sódio; SIADH, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético.

Hiponatremia euvolêmica

Hiponatremia euvolêmica é o resultado da ingestão excessiva de água ou do excesso de retenção de água pela liberação não osmótica de ADH.

Etiologias

A causa principal de hiponatremia euvolêmica é a *SIADH* (29). Outras condições importantes incluem liberação não osmótica de ADH durante estresse fisiológico (geralmente ocorrem em pacientes na fase pós-operatória), hipotireoidismo (geralmente grave) e ingestão excessiva de água em casos de polidipsia primária (normalmente em pacientes esquizofrênicos).

SIADH: a síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético é uma condição não osmótica que se caracteriza pela presença de uma grande

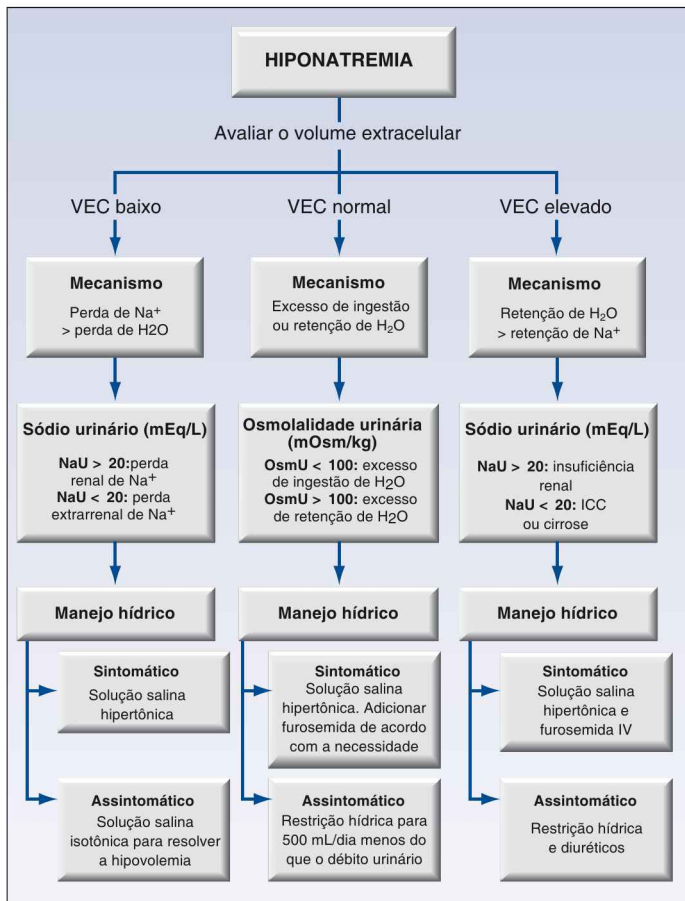


FIGURA 35.3 Fluxograma da abordagem à hiponatremia com base no volume extracelular (VEC).

variedade de neoplasias, infecções e medicamentos. A marca registrada da SIADH é a combinação de euvoemia, plasma hipotônico, concentração urinária inadequada (osmolalidade urinária > 100 mOsm/kg H_2O) e níveis elevados de sódio urinário (> 20 mEq/L) (29).

Considerações diagnósticas

Os distúrbios da liberação de ADH estão associados à osmolalidade urinária acima de 100 mOsm/kg H_2O , ao passo que o excesso de ingestão de água está relacionado à osmolalidade urinária abaixo de 100 mOsm/kg H_2O (29).

Hiponatremia hipervolêmica

Hiponatremia hipervolêmica é resultado da retenção de Na^+ e H_2O , sendo que a retenção de H_2O é maior do que a retenção de Na^+ . Essa condição ocorre em estágios avançados de insuficiência cardíaca, cirrose e insuficiência renal. A insuficiência renal está associada a níveis elevados de $[Na^+]$ urinário (> 20 mEq/L), sendo que o $[Na^+]$ urinário é baixo (< 20 mEq/L) nos casos de insuficiência cardíaca e cirrose, exceto durante as terapias diuréticas em que o medicamento estiver ativo.

Tratamento hídrico

O tratamento de hiponatremia é determinado pelo VEC e pela presença ou ausência de sintomas neurológicos. O tratamento de hiponatremia sintomática (em geral, ocorre nas situações em que o $[Na]$ plasmático cair abaixo de 120 mEq/L) exige elevações mais rápidas no $[Na]$ plasmático que os casos assintomáticos, sendo, que para isso, deve-se administrar solução salina hipertônica (NaCl a 3%). Entretanto, correções excessivamente rápidas podem ser prejudiciais, como será mostrado adiante.

Taxa de correção

A correção rápida do $[Na]$ plasmático (i.e., > 10 a 12 mEq/L em 24 horas) produz uma síndrome osmótica desmielinizante (às vezes chamada de *mielinólise pontina central*) que se caracteriza pela presença de disartria, quadriparesia e perda de consciência (27, 29). A hiponatremia crônica é um risco maior para essa complicação do que a hiponatremia aguda (dentro de 48 horas). Recomenda-se adotar as seguintes medidas para evitar a desmielinização osmótica:

1. No caso de hiponatremia crônica, o $[Na]$ plasmático não poderá se elevar a uma velocidade maior do que 0,5 mEq/L por hora (ou 10 a 12 mEq/L em 24 horas), interrompendo-se a fase de correção rápida a partir do momento em que o $[Na]$ plasmático atingir 120 mEq/L (29).
2. No caso de hiponatremia aguda, o $[Na]$ plasmático poderá se elevar em 4 a 6 mEq/L na primeira hora (27), Entretanto, não poderá exceder 120 mEq/L.

TAXA DE INFUSÃO DE SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA: a taxa de infusão inicial de solução salina hipertônica (NaCl a 3%) pode ser estimada

multiplicando-se o peso corporal do paciente (em kg) pela taxa desejada de elevação no [Na] plasmático (29). Por exemplo, se o paciente pesar 70 kg e a taxa desejada de elevação no [Na] plasmático for 0,5 mEq/L por hora, a taxa de infusão inicial de solução salina hipertônica será $70 \times 0,5 = 35$ mL por hora. O [Na] plasmático deve ser monitorado periodicamente para determinar o momento de atingir o valor desejado (120 mEq/L).

Estratégias

A seguir, algumas estratégias gerais para tratamento hídrico com base no VEC (essas estratégias são apresentadas de forma resumida na Figura 35.3).

VEC BAIXO: em pacientes sintomáticos, deve-se infundir uma solução salina hipertônica (NaCl a 3%) aplicando as orientações para correção rápida apresentadas na seção anterior. Em pacientes assintomáticos, deve-se infundir uma solução salina isotônica até desaparecerem todos os sinais de hipovolemia.

VEC NORMAL: em pacientes sintomáticos, deve-se infundir uma solução salina hipertônica (NaCl a 3%) aplicando as orientações para correção rápida apresentadas na seção anterior. Recomenda-se aplicar furosemida intravenosa (20 a 40 mg) nos casos em que houver alguma preocupação com sobrecarga volumétrica (i.e., em pacientes com insuficiência cardíaca). Em pacientes assintomáticos, a ingestão de líquidos deve restringir-se a 500 mL abaixo do débito urinário diário (29). Se a restrição hídrica não for eficaz ou não for tolerada, deve-se considerar a hipótese de administrar as terapias farmacológicas descritas mais adiante.

VEC ELEVADO: não há nenhuma orientação para tratamento de hiponatremia hipervolêmica. A administração de solução salina hipertônica é uma alternativa para uso em pacientes gravemente sintomáticos, porém a solução deverá ser combinada com diurese à base de furosemida (29). Em pacientes assintomáticos, a restrição hídrica e diurese à base de furosemida são os tratamentos de escolha.

Farmacoterapia

Demeclociclina

A demeclociclina é um derivado da tetraciclina que bloqueia os efeitos do ADH nos túbulos renais. Esse medicamento é usado principalmente em pacientes com SIADH e hiponatremia crônica que não toleram a restrição de líquidos. A administração é por via oral em doses diárias divididas de 600 a 1.200 mg (29). São necessários vários dias para o medicamento atingir seu efeito máximo, e o sucesso é variável. A demeclociclina pode ser nefrotóxica, de modo que é muito importante fazer o monitoramento da função renal durante o uso do medicamento.

Antagonistas da vasopressina

A partir de 2005, foram introduzidos no mercado dois medicamentos que bloqueiam os receptores da arginina vasopressina (termo alternativo para

ADH). Os medicamentos *conivaptan* e *tolvaptan* (os "vaptans") são opções para a restrição de líquidos em pacientes com hiponatremia euvolêmica ou hipervolêmica (excetuando-se os casos de insuficiência renal). No presente momento, o uso principal desses medicamentos é em pacientes com hiponatremia relacionada à SIADH. Esses antagonistas são contraindicados para tratamento de hiponatremia hipovolêmica devido aos *efeitos aquaréticos*.

CONIVAPTAN: o conivaptan é o vaptan original e bloqueia os efeitos da vasopressina nos rins e em outros órgãos. A administração é por via intravenosa com uma dose de ataque de 20 mg, seguida por infusões contínuas de 40 mg/dia durante 96 horas. A Figura 35.4 mostra os efeitos desse regime de dosagem no [Na] plasmático. Observa-se uma elevação de 6 a 7 mEq/L no [Na] plasmático nas primeiras 24 horas após a infusão do medicamento, que deverá ser mantida durante o período de infusão de 96 horas.

TOLVAPTAN: o tolvaptan é mais seletivo que o conivaptan e bloqueia apenas os receptores da vasopressina nos rins. A administração é por via oral, iniciando-se com uma dose de 15 mg uma vez ao dia, aumentando a dose em caso de necessidade até o máximo de 60 mg por dia. Foram observadas elevações de 6 a 7 mEq/L no [Na] plasmático nos primeiros quatro dias de terapia com tolvaptan (31), que é o tempo necessário para o medicamento atingir o efeito máximo.

COMENTÁRIO: os vaptans não tiveram aceitação geral, embora sejam alternativas para a restrição de líquidos nos casos de hiponatremia relacionada à SIADH. Entretanto, esses agentes não oferecem nenhuma vantagem aparente para o tratamento agudo de hiponatremia sintomática em pacientes críticos.

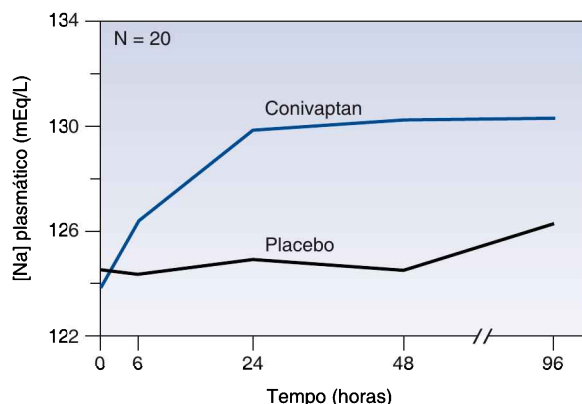


FIGURA 35.4 Efeito do conivaptan intravenoso (usando o mesmo regime de dosagem descrito no texto) na concentração plasmática de sódio em pacientes com hiponatremia euvolêmica e hipervolêmica. N, número de pacientes que participaram no estudo. Dados da Referência 32.

PALAVRA FINAL

Os seguintes pontos neste capítulo merecem ser enfatizados:

1. O sódio é o principal determinante da distribuição da água total do corpo nos líquidos intracelular e extracelular.
2. As concentrações anormais de sódio no plasma se referem ao volume celular, e não ao sódio.
3. Uma única variável (o VEC) poderá ser usada para compreender, identificar e corrigir o impacto osmótico da hipernatremia e da hiponatremia (Bertrand Russell iria se orgulhar).

REFERÊNCIAS**Introdução**

1. Pokaharel M, Block CA. Dysnatremia in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:581–593.

Atividade Osmótica

2. Rose BD, Post TW. The total body water and the plasma sodium concentration. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 241–257.
3. Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med* 1984; 310:102–105.
4. Erstad BL. Osmolality and osmolarity: narrowing the terminology gap. *Pharmacother* 2003; 23:1085–1086.
5. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med* 2003; 349:1465–1469.
6. Purssell RA, Lynd LD, Koga Y. The use of the osmole gap as a screening test for the presence of exogenous substances. *Toxicol Rev* 2004; 23:189–202.

Hipernatremia

7. Darmon N, Timsit JF, Fancas A, et al. Association between hypernatremia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2510–2515.
8. Adroque HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med* 2000; 342:1493–1499.
9. Arieff AI, Ayus JC. Strategies for diagnosing and managing hypernatremic encephalopathy. *J Crit Illness* 1996; 11:720–727.
10. Naik KR, Saroja AO. Seasonal postpartum hypernatremic encephalopathy with osmotic extrapontine myelinolysis and rhabdomyolysis. *J Neurol Sci* 2010; 291:5–11.
11. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1861–1868.
12. Bates GP, Miller VS. Sweat rate and sodium loss during work in the heat. *J Occup Med Toxicol* 2008; 3:4 (open access article).
13. Stason WB, Cannon PJ, Heinemann HO, Laragh JH. Furosemide: A clinical evaluation of its diuretic action. *Circulation* 1966; 34:910–920.
14. Rose BD, Post TW. Hyperosmolar states: hypernatremia. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 746–792.

15. Marino PL, Krasner J, O'Moore P Fluid and electrolyte expert, Philadelphia, PA: WB Saunders, 1987.
16. Makaryus AN, McFarlane SI. Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleve Clin J Med* 2006; 73:65–71.
17. Blevins LS, Jr., Wand GS. Diabetes insipidus. *Crit Care Med* 1992; 20:69–79.
18. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, et al. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:631–645.
19. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:626–637.
20. Geheb MA. Clinical approach to the hyperosmolar patient. *Crit Care Clin* 1987; 3:797–815.
21. Ofran Y, Lavi D, Opher D, et al. Fatal voluntary salt intake resulting in the highest ever documented sodium plasma level in adults (255 mmol/L): a disorder linked to female gender and psychiatric disorders. *J Intern Med* 2004; 256:525–528.

Hiperglicemia Hipertônica

22. Chaithongdi N, Subauste JS, Koch CA, Geraci SA. Diagnosis and management of hyperglycemic emergencies. *Hormones* 2011; 10:250–260.
23. Awasthi D, Tiwari AK, Upadhyaya A, et al. Ketotic hyperglycemia with movement disorder. *J Emerg Trauma Shock* 2012; 5:90–91.
24. Moran SM, Jamison RL. The variable hyponatremic response to hyperglycemia. *West J Med* 1985; 142:49–53.
25. Hiller TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106:399–403.

Hiponatremia

26. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:70–76.
27. Upadhyay UM, Gormley WB. Etiology and management of hyponatremia in neurosurgical patients. *J Intensive Care Med* 2012; 27:139–144.
28. Aw TC, Kiechle FL. *Am J Emerg Med* 1985; 3:236–239.
29. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120(Suppl): S1–S21.
30. Arieff AI, Ayus JC. Pathogenesis of hyponatremic encephalopathy. Current concepts. *Chest* 1993; 103:607–610.
31. Leirich RW, Greenberg A. Hyponatremia and the use of vasopressin receptor antagonists in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2012; 27:207–218.
32. Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, et al. Assessment of efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol* 2007; 27:447–457.

POTÁSSIO

Nenhum riacho poderá ficar acima de sua fonte.

Frank Lloyd Wright
1875

Os primeiros organismos que viveram no mar exibiam uma preferência por potássio intracelular e um desdém pelo sódio intracelular. Eles finalmente modificaram a composição dos oceanos, de uma solução de sal de potássio para uma solução de sal de sódio. Encontra-se a mesma preferência no organismo humano, em que 98% do potássio total do corpo se localizam no interior das células e apenas 2% permanecem no líquido extracelular (1-3). Como resultado, o monitoramento dos níveis plasmáticos de potássio (extracelular) como indicador do potássio total do corpo seria o mesmo que avaliar as dimensões de um *iceberg* por suas extremidades. Mantendo essas limitações na mente, apresentam-se, neste capítulo, as causas e as consequências das anormalidades nas concentrações plasmáticas de potássio.

CONCEITOS BÁSICOS

Distribuição do potássio

A preponderância intracelular do potássio é resultado da atividade de uma bomba de sódio e potássio ($\text{Na}^+\text{-K}^+$) que se localiza nas membranas celulares e que movimentam o Na^+ para fora das células e o K^+ para o interior das células em uma proporção de 3 para 2 (1). Um dos papéis principais desempenhados por essa bomba é criar um gradiente de tensão por meio das membranas das células dos tecidos “excitáveis” (i.e., nervos e músculos), estimulando a transmissão de impulsos elétricos.

A Figura 36.1 ilustra a pequena fração do K^+ total do corpo que se localiza fora das células. O potássio total do corpo em adultos saudáveis é de aproximadamente 50 a 55 mEq por quilograma de peso corporal (1). Utilizando a estimativa conservadora de que 50 mEq/kg em um adulto com 70 kg produz 3.500 mEq de potássio corporal total, 70 mEq (2%) permanecem no líquido extracelular. Levando-se em conta que o plasma é responsável por cerca de 20% do líquido extracelular, o conteúdo plasmático de potássio será de

aproximadamente 15 mEq, que corresponde a apenas 0,4% do potássio total do corpo. Isso enfatiza o tamanho limitado da porção de K⁺ disponível para avaliar a quantidade total de potássio do corpo.

Potássio sérico

A Figura 36.2 mostra a relação entre o K⁺ corporal total e o K⁺ sérico (plasmático) (4,5). Observa-se que o gráfico tem uma forma curvilínea, sendo que a porção plana representa a região de deficiência de potássio. Em adultos de porte médio com um nível sérico normal de K⁺ de 4 mEq/L, é necessário um déficit de potássio de 200 a 400 mEq para produzir uma redução no nível plasmático de K⁺ de 1 mEq, ao passo que é necessário um excesso de potássio corporal de 100 a 200 mEq para produzir uma elevação semelhante (1 mEq/L) no nível plasmático de K⁺ (5). Portanto, para uma determinada alteração no nível sérico de K⁺, a alteração no potássio corporal total é duas vezes maior com a depleção de K⁺ (hipocaliemia) do que com o excesso de K⁺ (hipercaliemia). O déficit maior associado à hipocaliemia resulta de um grande acúmulo de K⁺ intracelular, que pode repor o K⁺ extracelular (e ajuda a manter o nível sérico de K⁺) nas situações em que ocorrer perda de potássio.

Excreção de potássio

Pequenas quantidades de K⁺ se perdem nas fezes (5 a 10 mEq/dia) e pelo suor (0 a 10 mEq/dia), porém a maior parte de K⁺ se perde na urina (40 a 120 mEq/dia, dependendo do nível de ingestão de K⁺) (1).

Excreção renal

A maior parte do K⁺ filtrado no glomérulo é reabsorvida passivamente nos túbulos proximais (junto com sódio e água) e, a seguir, o K⁺ é secretado nos túbulos distais e nos ductos coletores (1). A excreção de potássio na urina é prin-

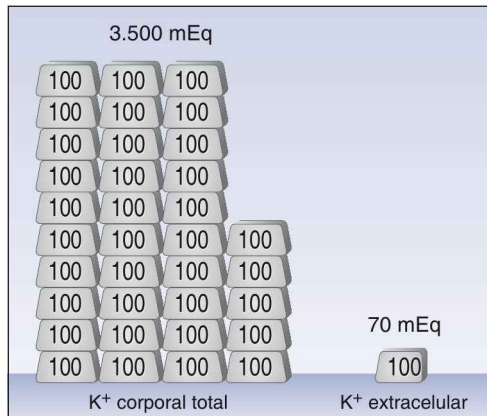


FIGURA 36.1 Ilustração da pequena fração do K⁺ corporal total que permanece fora das células. Este exemplo se refere a um adulto de 70 kg com uma quantidade total de K⁺ corporal estimada de 50 mEq/kg em relação ao peso corporal. Cada barra representa 100 mEq de K⁺.

principalmente uma função da secreção de K^+ no néfron distal, que é controlado pelo K^+ plasmático e (principalmente) pela aldosterona. Se a função renal for normal, a capacidade renal de excreção de K^+ é suficientemente grande para evitar uma elevação sustentada no nível sérico de potássio em resposta a um aumento na carga de K^+ (1).

ALDOSTERONA: a aldosterona é um mineralocorticoide liberado pelo córtex suprarrenal em resposta a uma elevação no nível plasmático de K^+ (e angiotensina II), aumentando a excreção de K^+ pela urina por meio da estimulação de sua secreção no néfron distal. A secreção de potássio tem ligação com a reabsorção de sódio, de modo que a aldosterona também promove retenção de sódio e de água. O diurético *espironolactona* age através do bloqueio das ações da aldosterona nos rins. Como resultado, a *espironolactona* é um *diurético poupador de potássio*.

HIPOCALIEMIA

A hipocaliemia (K^+ sérico $< 3,5$ mEq/L) possivelmente seja resultado da movimentação de K^+ no interior das células (deslocamento transcelular) ou de uma redução no K^+ corporal total (depressão de K^+) (3-6).

Deslocamento transcelular

O movimento de potássio para dentro das células é facilitado pela estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos nas membranas celulares musculares,

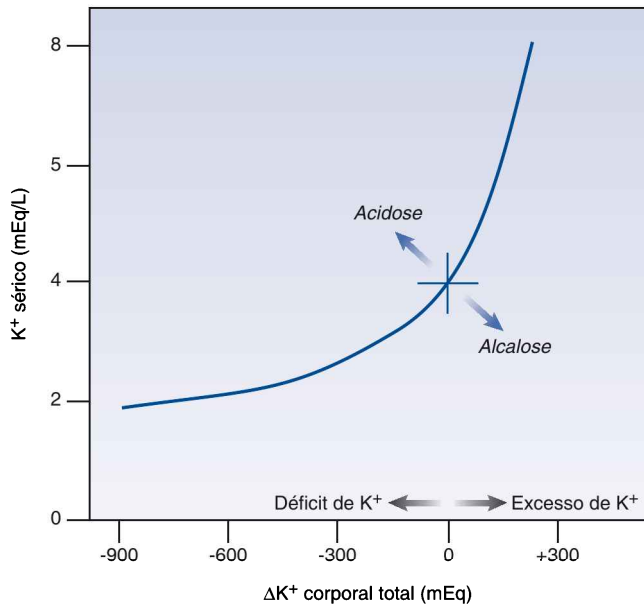


FIGURA 36.2 Relação entre a concentração sérica de potássio e o potássio corporal total. Redenhada com base na Referência 4.

o que explica a redução no nível sérico de K^+ associada aos *broncodilatadores β_2 -agonistas inalatórios* (p. ex., salbutamol) (7). Esse efeito é leve ($\leq 0,5$ mEq/L) nas doses terapêuticas usuais (7), porém é mais significativo nas situações em que os β_2 -agonistas inalatórios forem utilizados em combinação com diuréticos (8). Outras condições que promovem a movimentação de K^+ no interior das células incluem *alcalose* (respiratória ou metabólica), *hipotermia* (acidental ou induzida) e *insulina*. O efeito da alcalose sobre o nível sérico de K^+ é variável e imprevisível (9). A hipotermia provoca uma queda transitória no nível sérico de K^+ que desaparece com o reaquecimento (10).

Depleção de potássio

A depleção de potássio possivelmente seja resultado da perda de K^+ pelos rins ou pelo trato gastrointestinal (TGI). Em geral, o sítio de perda de K^+ (renal ou extrarrenal) é óbvio, mas em caso de necessidade poderá ser identificado por meio de medições do K^+ urinário e das concentrações de cloreto, conforme ilustra a Figura 36.3.

Perda renal de potássio

A principal causa da perda renal de potássio é a terapia com diuréticos. Outras causas provavelmente observadas em UTI incluem aspiração nasogástrica, alcalose e depleção de magnésio. As drenagens nasogástricas apresentam baixas concentrações de K^+ (10 a 15 mEq/L), porém a perda resul-

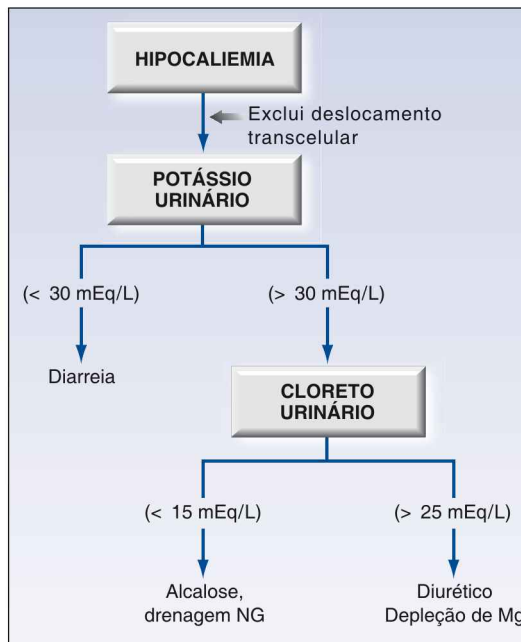


FIGURA 36.3 Abordagem diagnóstica de hipocaliemia.

tante de volume e de H^+ estimula a perda de K^+ pela urina. O nível de cloreto urinário é baixo ($< 15 \text{ mEq/L}$) com drenagem nasogástrica e alcalose, e elevado ($> 25 \text{ mEq/L}$) com terapia diurética e depleção de magnésio. A *depleção de magnésio* altera a reabsorção de K^+ nos túbulos renais e *pode desempenhar um papel muito importante na depleção de K^+ em pacientes críticos, em particular naqueles que usam diuréticos* (12).

Perda extrarrenal de potássio

A principal causa de perda extrarrenal de potássio é a diarreia. A perda de K^+ nas fezes normais é de apenas 5 a 10 mEq por dia. Nas diarreias secretoras e inflamatórias, a concentração de K^+ nas fezes varia de 15 a 40 mEq/L e o volume diário de fezes pode chegar a 10 litros em casos graves. Portanto, as perdas de K^+ podem atingir 400 mEq por dia nos casos graves de diarreia secretora ou inflamatória (11).

Manifestações clínicas

A hipocaliemia grave (K^+ sérico abaixo de 2,5 mEq/L) possivelmente esteja associada à fraqueza muscular difusa (3), embora na maior parte dos casos seja assintomática. Anormalidades no ECG são as manifestações principais de hipocaliemia e podem estar presentes em 50% dos casos (13). As anormalidades no ECG incluem ondas U proeminentes (mais de 1 mm de altura), achatamento e inversão das ondas T e prolongamento do intervalo QT. No entanto, essas alterações não são específicas de hipocaliemia, isto é, as alterações na onda T e nas ondas U podem ser observadas com hipertrofia digital ou ventricular esquerda e o prolongamento do intervalo QT pode ser resultado de medicamentos, hipocalcemia ou hipomagnesemia.

Arritmias

Ao contrário da crença popular, *a hipocaliemia isoladamente não é um risco de arritmias graves* (3, 13). Entretanto, pode aumentar o risco de arritmias sérias causadas por outras condições (p. ex., isquemia miocárdica) (3).

Tratamento de hipocaliemia

A primeira preocupação na hipocaliemia é eliminar ou tratar qualquer condição que promova deslocamentos de potássio transcelulares (p. ex., alcalose) (3). Se a hipocaliemia é devida à depleção de potássio, faça como descrito na próxima seção.

Déficits estimados de potássio

Aproximadamente 10% do K^+ corporal total se perde para cada redução de 1 mEq/L no nível sérico (14). A Tabela 36.1 mostra os déficits estimados de K^+ associados à hipocaliemia progressiva em adultos pesando 70 kg com K^+ corporal total normal de 50 mEq/kg. Observa-se que os casos de hipocaliemia branda (H^+ sérico = 3 mEq/L) estão associados a um déficit considerável de K^+ (175 mEq).

Tabela 36.1 Déficits de potássio na hipocaliemia*

Potássio sérico (mEq/L)	Déficit de potássio	
	mEq	% K corporal total
3,0	175	5
2,5	350	10
2,0	470	15
1,5	700	20
1,0	875	25

*Déficits estimados para um adulto de 70 kg com um conteúdo de potássio corporal total de 50 mEq/kg.

Reposição de potássio

LÍQUIDOS: o líquido de reposição mais comum é o cloreto de potássio, que está disponível como uma solução concentrada (de 1 e 2 mEq/mL) em ampolas contendo 10, 20, 30 e 40 mEq de potássio. Essas soluções são extremamente hiperosmóticas (a solução de 2 mEq/L tem uma osmolalidade de 4.000 mOsm/kg H₂O) e devem ser diluídas (15). Uma solução de fosfato de potássio também está disponível e contém 4,5 mEq de potássio e 3 mmol de fosfato por mL e é preferida por alguns para a reposição de potássio na cetoacidose diabética (devido à depleção de fosfato que acompanha a cetoacidose).

TAXA DE REPOSIÇÃO: o método-padrão de reposição de potássio intravenosa é adicionar 20 mEq de potássio a 100 mL de salina isotônica e infundir essa mistura durante uma hora (16). A taxa máxima da reposição de potássio intravenosa em geral é ajustada em 20 mEq/hora (16), mas taxas de infusão de até 40 mEq/hora, às vezes, podem ser necessárias (p. ex., com K⁺ sérico abaixo de 1,5 mEq/L ou arritmias sérias), e velocidades de até 100 mEq/hora foram usadas com segurança (17). Uma grande veia central deve ser usada para a infusão, devido às propriedades irritantes das soluções de KCL hiperosmóticas. Porém, se a velocidade de reposição desejada for maior que 20 mEq/hora, a infusão não deve ser dada pela veia cava superior (VCS), devido ao risco (pouco documentado) de uma elevação abrupta no K⁺ plasmático, suficientemente grave para produzir assistolia.

RESPOSTA: no início, a elevação no nível sérico de K⁺ pode ser lenta, como indica a porção plana do gráfico da Figura 36.2. Nos casos em que a hipocaliemia for resistente ou refratária à reposição de K⁺, é importante considerar a depleção de magnésio. A depleção de magnésio promove a perda urinária de K⁺ (conforme descrito) e em pacientes com deficiência de magnésio, geralmente a hipocaliemia é refratária à reposição de K⁺ até que o nível de magnésio seja repostado (18). A deficiência de magnésio pode desempenhar um papel importante na hipocaliemia induzida por diuréticos, conforme será descrito no próximo capítulo.

HIPERCALIEMIA

A hipocaliemia frequentemente é bem-tolerada, ao passo que a hipercaliemia (K^+ sérico maior do que 5,5 mEq/L) pode ser uma condição com risco de vida (2, 3, 19, 20).

Etiologia

Possivelmente a hipercaliemia seja resultado da liberação de potássio das células (deslocamento transcelular) ou de alterações na excreção renal de potássio. A análise de amostras de K^+ urinário é bastante útil nos casos em que a fonte de hipercaliemia não estiver suficientemente clara. Níveis elevados de K^+ urinário (> 30 mEq/L) sugerem a presença de deslocamento transcelular, ao passo que níveis baixos de K^+ urinário (< 30 mEq/L) indicam alteração na excreção renal. As condições que serão descritas devem ser consideradas nos casos de hipercaliemia inesperada.

Pseudo-hipercaliemia

A hipercaliemia que está presente *ex-vivo* – mas não *in vivo* – nas amostras de sangue é conhecida por *pseudo-hipercaliemia*. A causa principal desta condição é a liberação de potássio por hemólise traumática durante venopunções. A incidência desta condição é mais comum do que se imagina e foi documentada em 20% das amostras de sangue com hipercaliemia (21). Outras fontes de pseudo-hipercaliemia incluem: (a) liberação de K^+ pelos músculos ao cerrar os punhos (22) e (b) liberação de potássio causada pela formação de coágulos na sonda de coleta de sangue em pacientes com leucocitose grave ($> 50.000/mm^3$) ou trombocitose grave (contagem de plaquetas > 1 milhão/ mm^3). Nas situações em que houver suspeita de pseudo-hipercaliemia, recomenda-se fazer a análise de uma nova amostra de sangue, tomando-se a precaução de atenuar o problema (p. ex., minimizar a sucção durante a retirada de amostras de sangue).

Deslocamento transcelular

As condições associadas à movimentação de K^+ para fora das células incluem acidose, rabdomiólise, síndrome da lise tumoral, medicamentos e transfusões de sangue.

ACIDOSE: o mecanismo presumido para a relação entre acidose e hipercaliemia é a disputa entre H^+ e K^+ pelo mesmo sítio na bomba da membrana que movimenta K^+ para o interior das células. Entretanto, a ligação causal entre acidose e hipercaliemia vem sendo questionada por duas razões: (a) a acidose orgânica (acidose láctica e cetoacidose) não está associada à hipercaliemia (9) e (b) a acidose respiratória mantém uma relação inconsistente e imprevisível com hipercaliemia (9).

SÍNDROME DA LISE TUMORAL: a síndrome da lise tumoral é uma condição aguda com risco de vida que surge dentro de sete dias após o início da

terapia citotóxica para neoplasias selecionadas (p. ex., linfoma de Hodgkins). As características principais incluem a combinação de hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hiperuricemia, em geral acompanhada de lesão renal aguda (LRA) (23). A hipercalemia é a ameaça mais imediata à vida.

MEDICAMENTOS: a Tabela 36.2 apresenta uma lista dos medicamentos que promovem a movimentação de K^+ para fora das células. A dedaleira (digitálicos) inibe a membrana da bomba de troca de Na^+ e K^+ , embora a hipercalemia ocorra somente com a toxicidade aguda (não com a toxicidade crônica) (24). A *succinilcolina* é um bloqueador neuromuscular de ação ultracurta que também inibe a membrana da bomba de troca de Na^+ e K^+ (efeito despolarizante), e este efeito está associado a uma elevação menor no nível sérico de K^+ ($< mEq/L$), cuja duração é de apenas 5 a 10 minutos (25). Elevações no nível sérico de K^+ com risco de vida foram documentadas somente nos casos em que a succinilcolina foi utilizada em pacientes com “lesão causada pela desnervação” de músculos esqueléticos (p. ex., lesão na medula espinal). Atribui-se esse fato a uma resposta exagerada aos sinais despolarizantes após a desnervação (hipersensibilidade à desnervação).

Excreção renal alterada

Conforme mencionado neste capítulo, nas situações em que a função renal é normal, a capacidade de excreção urinária de K^+ é suficiente para evitar a ocorrência de elevações sustentadas no nível sérico de K^+ em resposta a uma carga potássica (1). Como resultado, a hipercalemia sempre envolve algum defeito na excreção renal de K^+ . As causas mais comuns de excreção renal alterada de K^+ incluem insuficiência renal, insuficiência suprarrenal e uso de medicamentos. Nos casos de insuficiência renal, geralmente a hipercalemia não ocorre até a taxa de filtração glomerular (TFG) cair abaixo de 10 mL/minuto, embora possa surgir antes nas situações em que a insuficiência renal resultar de nefrite intersticial. Embora a insuficiência suprarrenal altere a excreção renal de potássio, a hipercalemia ocorre apenas nos casos de insuficiência crônica.

MEDICAMENTOS: os medicamentos que reduzem a excreção renal de potássio são considerados uma fonte comum de hipercalemia. Uma lista de agentes causais comuns é mostrada na Tabela 36.2 (25-29). As medicações mais comumente implicadas são os inibidores da ECA, os bloqueadores do

Medicamentos que promovem hipercalemia em unidades de terapia intensiva

Medicamentos que promovem deslocamento transcelular

β -bloqueadores
Dedaleira (digitálicos)
Succinilcolina

Medicamentos que alteram a excreção renal de K^+

Inibidores da ECA
Bloqueadores de receptores da angiotensina
Diuréticos poupadores de K^+
AINEs
Heparina
Trimetoprina + sulfametoxazol

receptor da angiotensina, os diuréticos poupadores de potássio e os AINes. Todos esses agentes promovem hipercaliemia inibindo ou bloqueando o sistema da renina-angiotensina-aldosterona. Com frequência, a hipercaliemia causada por esses medicamentos ocorre em combinação com suplementos de K^+ ou com insuficiência renal.

Transfusões de sangue

A hipercaliemia é uma complicação reconhecida (porém inconsistente) de transfusões massivas de sangue (p. ex., reposição sanguínea equivalente ao volume de sangue). A temperatura utilizada para armazenar eritrócitos ($4\text{ }^{\circ}\text{C}$) fecha a bomba de troca de Na^+ e K^+ na membrana celular eritrocitária resultando no vazamento constante de K^+ das células (30). A concentração de K^+ no sobrenadante aumenta de forma estável na medida em que aumenta o tempo de estocagem. Depois de 18 dias de estocagem (tempo médio para estocagem de sangue), a carga de potássio em uma unidade de concentrado de hemácias é 2 a 3 mEq (30), de modo que as transfusões massivas (em geral, no mínimo, seis unidades de eritrócitos) representam uma carga de K^+ de pelo menos 12 a 18 mEq. Trata-se de uma carga considerável, tendo-se em vista que o plasma contém em torno de 9 a 10 mEq de K^+ em adultos de porte médio.

De maneira geral, a carga de K^+ nas transfusões de sangue é eliminada pelos rins, porém a excreção renal de K^+ se altera nas situações em que houver comprometimento do fluxo sistêmico de sangue (que se aplica na maior parte dos pacientes que necessitam de transfusões massivas), resultando no acúmulo do potássio infundido nas transfusões de sangue. O volume de transfusão necessário para produzir hipercaliemia varia, embora um dos estudos tenha mostrado que a hipercaliemia começa a surgir após a transfusão de sete unidades de eritrócitos (31).

Cautopireiofagia

Em 1985, foi publicado um estudo de caso que descrevia um paciente com hipercaliemia grave porque vinha ingerindo diariamente 1.500 cabeças de fósforo queimado (um tipo de perversão do apetite) (32). Porém, as cabeças de fósforo queimado são ricas em cloreto de potássio e o hábito de comê-las é conhecido por *cautopireiofagia*. Menciona-se esse caso para demonstrar que tudo é possível no campo da medicina e que há uma denominação apropriada para cada fato.

Consequências clínicas

A ameaça principal da hipercaliemia é a lentificação da transmissão de impulsos no coração (causada pela despolarização dos músculos cardíacos) que poderá evoluir para bloqueio cardíaco, bradicardia e parada cardíaca.

Anormalidades no ECG

A Figura 36.4 ilustra a presença de alterações no ECG em casos de hipercaliemia progressiva. A alteração mais precoce no ECG é uma onda T alta, em forma de tenda, que é mais evidente nas derivações precordiais V_2 e

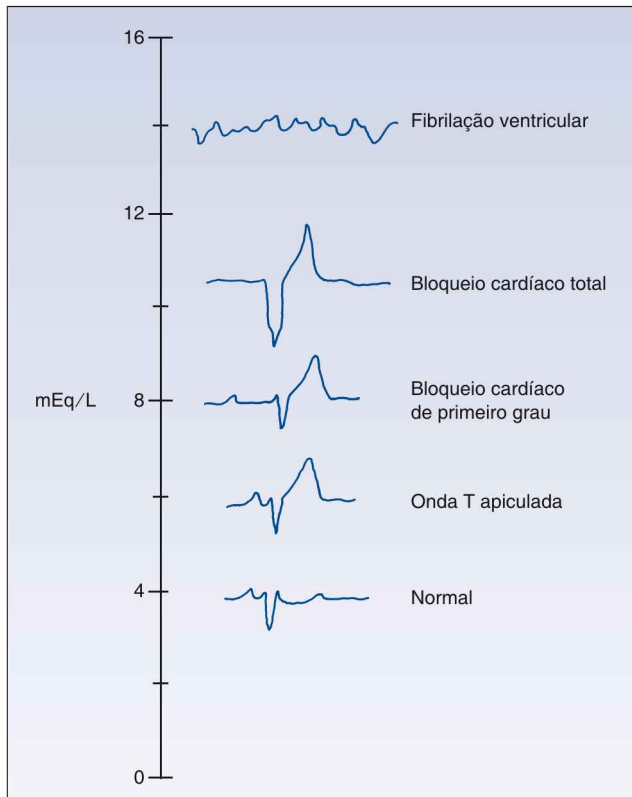


FIGURA 36.4 Anormalidades eletrocardiográficas na hipercalemia progressiva.

V₃. À medida que a hipercalemia progride, a amplitude da onda P diminui e o intervalo PR se alonga. As ondas P finalmente desaparecem e o complexo QRS se amplia. O evento final é fibrilação ventricular ou assistolia.

Em geral, as alterações no ECG começam a aparecer a partir do momento em que o nível sérico de K⁺ atinge 7 mEq/L (33), embora o limiar para alterações eletrocardiográficas varie amplamente. Este fato foi demonstrado por um estudo de caso que não apresentou nenhuma anormalidade no ECG ao nível sérico de K⁺ de 14 mEq/L (!) (34). Considerando-se a relação variável entre o nível sérico de K⁺ e o ECG, ambos são utilizados para a tomada de decisões em hipercalemia.

Tratamento de hipercalemia grave

Hipercalemia grave é definida como níveis séricos de K⁺ acima de 6,5 mEq/L, ou qualquer nível sérico de K⁺ associado a alterações eletrocardiográficas (33). O tratamento desta condição se baseia em três metas básicas: (a) antagonismo dos efeitos cardíacos da hipercalemia, (b) deslocamento transcelular de K⁺ no interior das células e (c) remoção do excesso de K⁺ do corpo. A Tabela 36.3 apresenta um resumo dos métodos usados para atingir essas metas, que serão descritos a seguir.

Tratamento de hipercalemia aguda

Meta	Regime de tratamento
Antagonizar efeitos cardíacos	<ul style="list-style-type: none"> • Gluconato de cálcio a 10%; 10 mL IV durante 3 minutos; repetir a dose depois de 5 minutos em caso de necessidade. • Usar cloreto de cálcio para choque circulatório. • O efeito dura de 30 a 60 minutos. • NÃO usar cálcio para toxicidade por digitálicos.
Deslocamento transcelular	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina regular: 10 unidades como bólus IV + 50% de dextrose: 50 mL como bólus IV. • Iniciar a infusão de dextrose. • Efeito máximo dentro de 30 a 60 minutos.
Remoção de potássio	<ul style="list-style-type: none"> • Poliestirenosulfonato* (oral): 30 g em sorbitol a 20% (50 mL); retal: 50 g em sorbitol a 20% (200 mL). • Ação lenta (início em 23 horas e pico em 6 horas). • Risco baixo de necrose intestinal.

Antagonismo de membrana

O cálcio aumenta a diferença de carga elétrica por meio das membranas celulares miocárdicas e se opõe à despolarização produzida pela hipercalemia (35). A preparação preferida é o gluconato de cálcio, cuja administração é feita com base no regime de dosagem apresentado na Tabela 36.3. A resposta ao cálcio é curta (20 a 30 minutos) e não reduz o nível sérico de K^+ , de maneira que é necessário iniciar outras medidas (p. ex., insulina-glicose) para abairar os níveis séricos de potássio. Recomenda-se usar o cálcio com cautela em pacientes tratados com digitálicos tendo em vista que a hipercalemia agrava a cardiotoxicidade. O gluconato de cálcio pode ser adicionado em 100 mL de solução salina isotônica e infundido durante 20 a 30 minutos em pacientes que recebem digitálicos. *O cálcio é contraindicado nos casos em que a hipercalemia for uma manifestação de toxicidade por digitálicos.*

O cloreto de cálcio é preferível ao gluconato de cálcio nas situações em que a hipercalemia estiver associada a choque circulatório ou parada cardíaca. Uma ampola (10 mL) de cloreto de cálcio a 10% tem três vezes mais cálcio elementar do que uma ampola de gluconato de cálcio a 10% (270 mg vs. 90 mg, respectivamente), sendo que a quantidade extra de cálcio tem a vantagem potencial de promover o débito cardíaco (DC) e de preservar o tônus vascular periférico. A osmolalidade do cloreto de cálcio é de 2.000 mOsm/kg H_2O , de modo que a administração por meio de um cateter venoso central (CVC) de fluxo livre é altamente aconselhável.

* N. de R.T. Os poliestirenosulfonatos são resinas trocadoras de ânions (“trocamos” seus ânions pelo potássio). O poliestirenosulfonato de sódio, comercializado nos EUA e Canadá, usa como ânion o sódio. No Brasil, a resina comercializada é o poliestirenosulfonato de cálcio (usa cálcio como ânion trocador). Embora o texto em língua inglesa indique diluição em sorbitol, podem ser diluídos em salina.

Deslocamento transcelular

INSULINA-DEXTROSE: a insulina leva o K^+ para o interior das células dos músculos esqueléticos por meio da ativação da membrana da bomba de troca de Na^+-K^+ (36). O regime de insulina e dextrose mencionado na Tabela 36.3 diminui o nível sérico de K^+ em pelo menos 0,6 mEq/L (33). Recomenda-se fazer uma infusão de dextrose depois do regime de insulina e dextrose (a menos que o paciente seja hiperglicêmico) devido ao risco de hipoglicemia dentro de uma hora (33). No contexto de hiperglicemia, a insulina deve ser usada sem dextrose (33). O efeito da insulina é temporário (efeito máximo dentro de 30 a 60 minutos), de modo que é necessário iniciar a adoção de medidas que estimulam a remoção de potássio.

β_2 -AGONISTAS: a dose de β_2 -agonistas inalatórios (p. ex., salbutamol) necessária para produzir quedas significativas (0,5 a 1 mEq/L) no nível sérico de K^+ corresponde a pelo menos quatro vezes a dose terapêutica (33), com efeitos colaterais indesejáveis (p. ex., taquicardia). Portanto, o uso desses agentes não é recomendável para o tratamento de hipercalemia grave.

BICARBONATO: há duas razões para evitar o uso de bicarbonato no tratamento de hipercalemia grave: (a) as infusões de curto prazo de bicarbonato (até quatro horas) não têm nenhum efeito nos níveis séricos de K^+ (33) e (b) o bicarbonato poderá formar complexos com o cálcio, que são contraproducentes nas situações em que o cálcio for utilizado para antagonizar os efeitos membrânicos da hipercalemia.

Remoção de potássio

O excesso de K^+ pode ser removido pelo intestino (usando uma resina de troca catiônica) ou diretamente da corrente sanguínea (com hemodiálise).

RESINA DE TROCA CATIÔNICA: o poliestirenosulfonato de sódio é uma resina trocadora de cátions que pode aumentar a excreção de K^+ pela mucosa intestinal. Essa resina pode ser dada via oral (via preferida) ou por enema de retenção, com base nas doses apresentadas na Tabela 36.3. Em geral, mistura-se o poliestirenosulfonato de sódio com sorbitol¹ para evitar concreções. Cada grama de resina liga 0,65 mEq de K^+ , sendo necessário um período de pelo menos seis horas para atingir o efeito máximo (33). Existem vários estudos de casos que revelaram a presença de lesões necróticas no intestino associadas ao uso de poliestirenosulfonato de sódio (37). Embora seja uma complicação incomum, a taxa de mortalidade é elevada (33%) (37).

HEMODIÁLISE: a hemodiálise é o método mais eficaz para remoção de potássio, podendo produzir uma queda de 1 mEq no nível sérico de K^+ depois de uma hora, e uma queda de 2 mEq depois de três horas (33).

PALAVRA FINAL

Os seguintes pontos sobre o potássio merecem ênfase:

¹Veja N. de R.T. anterior.

1. O nível plasmático de K^+ é apenas a “ponta do iceberg” em termos de avaliação do potássio corporal total.
2. Com frequência, em hipocaliemia, os déficits de potássio são maiores do que se imagina, mesmo em casos mais brandos (ver Tabela 36.1).
3. A hipocaliemia é excepcionalmente bem tolerada, sem risco de arritmias sérias, a menos que sejam combinadas com alguma outra condição arritmogênica (p. ex., síndrome coronariana aguda [SCA]).
4. A deficiência de magnésio provavelmente seja a grande culpada nos casos em que a hipocaliemia for resistente ou refratária à reposição de K^+ .
5. É extremamente importante diminuir os níveis séricos de K^+ (o uso de insulina-glicose é a melhor alternativa) nos casos em que o cálcio for utilizado para antagonizar os efeitos cardíacos da hipercalemia, e iniciar a adoção de medidas para remover o excesso de K^+ (p. ex., poliestirenosulfonato).

REFERÊNCIAS

Básicas

1. Rose BD, Post TW. Potassium homeostasis. In: *Clinical physiology of acidbase and electrolyte disorders*. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; 372–402.
2. Alfonzo AVM, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders—clinical spectrum and emergency management. *Resusc* 2006; 70:10–25.
3. Schaefer TJ, Wolford RW. Disorders of potassium. *Emerg Med Clin North Am* 2005; 23:723–747, viii–ix.
4. Brown RS. Extrarenal potassium homeostasis. *Kidney Int* 1986; 30:116–127.
5. Sterns RH, Cox M, Feig PU, et al. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 1981; 60:339–354.

Hipocaliemia

6. Glover P. Hypokalaemia. *Crit Care Resusc* 1999; 1:239–251.
7. Allon M, Copkney C. Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1990; 38:869–872.
8. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med* 1989; 86:653–657.
9. Adroque HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71:456–467.
10. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003; 31:2041–2051.
11. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1861–1868.
12. Salem M, Munoz R, Chernow B. Hypomagnesemia in critical illness. A common and clinically important problem. *Crit Care Clin* 1991; 7:225–252.
13. Flakeb G, Villarread D, Chapman D. Is hypokalemia a cause of ventricular arrhythmias? *J Crit Illness* 1986; 1:66–74.
14. Stanaszek WF, Romankiewicz JA. Current approaches to management of potassium deficiency. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19:176–184.
15. Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 13th ed. Bethesda, MD: Amer Soc Health System Pharmacists, 2005; 1230.
16. Kruse JA, Carlson RW. Rapid correction of hypokalemia using concentrated intravenous potassium chloride infusions. *Arch Intern Med* 1990; 150: 613–617.

17. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron* 2002; 92 Suppl 1:28–32.
18. Whang R, Flink EB, Dyckner T, et al. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Intern Med* 1985; 145:1686–1689.

Hipercaliemia

19. Williams ME. Endocrine crises. Hyperkalemia. *Crit Care Clin* 1991; 7:155–174.
20. Evans KJ, Greenberg A. Hyperkalemia: a review. *J Intensive Care Med* 2005; 20:272–290.
21. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147:867–869.
22. Don BR, Sebastian A, Cheitlin M, et al. Pseudohyperkalemia caused by fist clenching during phlebotomy. *N Engl J Med* 1990; 322:1290–1292.
23. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2012; 364:1844–1854.
24. Krisanda TJ. Digitalis toxicity. *Postgrad Med* 1992; 91:273–284.
25. Ponce SP, Jennings AE, Madias N, Harington JT. Drug-induced hyperkalemia. *Medicine* 1985; 64:357–370.
26. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med* 2000; 109:307–314.
27. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the reninangiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351:585–592.
28. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995; 98:575–586.
29. Greenberg S, Reiser IW, Chou SY, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia. *Ann Intern Med* 1993; 119:291–295.
30. Vraets A, Lin Y, Callum JL. Transfusion-associated hyperkalemia. *Transfus Med Rev* 2011; 25:184–196.
31. Aboudara MC, Hurst FP, Abbott KC, et al. Hyperkalemia after packed red blood cell transfusion in trauma patients. *J Trauma* 2008; 64:S86–S91.
32. Abu-Hamden DK, Sondheimer JH, Mahajan SK. Cautopyeiophagia: cause of life-threatening hyperkalemia in a patient undergoing hemodialysis. *Am J Med* 1985; 79:517–519.
33. Weisberg L. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 2008; 36:3246–3251.
34. Tran HA. Extreme hyperkalemia. *South Med J* 2005; 98:729–732.
35. Bosnjak ZJ, Lynch C, 3rd. Cardiac Electrophysiology. In: Yaksh T, et al., eds. *Anesthesia: Biologic Foundations*. New York: Lippincott-Raven, 1998; 1001–1040.
36. Clausen T, Everts ME. Regulation of the Na, K-pump in skeletal muscle. *Kidney Int* 1989; 35:1–13.
37. Harel Z, Harel S, Shah PS, et al. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013; 126:264.e9–264.e24.

MAGNÉSIO

Você pode saber o nome de uma ave em todos os idiomas do mundo, mas você não sabe absolutamente nada sobre a ave. Portanto, vamos olhar para a ave e verificar o que ela está fazendo – isso é o que importa.

Ricard Feynman
The Physics Teacher
1969

O magnésio é um elemento essencial para a utilização de energia no mundo orgânico. Nas plantas verdes, o magnésio é o coração da molécula de clorofila que captura a energia da luz solar para produzir oxigênio e carboidratos (i.e., fotossíntese). Os organismos aeróbios utilizam o oxigênio para liberar a energia dos nutrientes orgânicos (incluindo carboidratos), que é armazenada como adenosina-trifosfato (ATP, em inglês *adenosine triphosphate*). A liberação de energia pelo ATP exige a presença do magnésio, cofator essencial para as enzimas ATPase que hidrolisam o ATP. Portanto, o magnésio é essencial para suprir energia, permitindo que os seres humanos a utilizem na sustentação da vida. Agora se tem um elemento.

Os papéis mais específicos do magnésio incluem o funcionamento adequado da bomba de troca de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ (que é uma ATPase dependente do magnésio) que gera o gradiente elétrico pelas membranas das células. Consequentemente, o magnésio desempenha um papel importante nos tecidos eletricamente excitáveis (1-4). O magnésio regula também o movimento do cálcio nas células dos músculos lisos, que é extremamente importante na manutenção da força cardíaca contrátil e do tônus vascular periférico (4).

PRINCÍPIOS BÁSICOS DO MAGNÉSIO

Distribuição

A Tabela 37.1 mostra a distribuição do magnésio (Mg) no corpo humano (5). O adulto de porte médio contém aproximadamente 24 g (1 mol, ou 2.000 mEq) de magnésio. Pouco mais da metade está localizada no osso, ao passo que *menos de 1% está localizado no plasma*. Essa falta de representação no plasma limita o valor da concentração plasmática de magnésio como um indicador dos depósitos corporais totais de magnésio. Isso é particularmente verda-

Tabela 37.1 Distribuição do magnésio em adultos			
Tecido	Peso (kg)	Conteúdo de magnésio (mEq)	Magnésio corporal total (%)
Osso	12	1.060	53
Músculo	30	540	27
Tecidos moles	23	384	19
Hemácias	2	10	0,7
Plasma	3	6	0,3
Total	70 kg	2.000 mEq	100%

Da Referência 5.

deiro em pacientes com deficiência de magnésio, nos quais *os níveis séricos de magnésio podem ser normais ante a depleção total de magnésio corporal* (5, 6).

Magnésio sérico

O soro é preferível ao plasma para ensaios de magnésio, pois o anticoagulante usado nas amostras de plasma pode estar contaminado com citrato ou outros ânions que se ligam ao magnésio (5). A faixa normal do magnésio sérico depende da ingestão diária de magnésio, que varia de acordo com a região geográfica. A Tabela 37.2 mostra a faixa normal para adultos saudáveis residentes nos Estados Unidos (7).

Nota: os laboratórios clínicos registram a concentração sérica do magnésio em mg/dL (porque o magnésio se liga parcialmente às proteínas plasmáticas). A literatura médica, por outro lado, utiliza a unidade mEq por litro. A conversão poderá ser feita com base na seguinte equação:

$$\text{mEq/L} = (\text{mg/dL} \times 10/\text{p.m.}) \times \text{valência} \quad 37.1$$

em que p.m. é o peso molecular (peso atômico no caso do magnésio), e a valência é o número de cargas no átomo ou na molécula. O peso atômico do magnésio é 24 e a valência é 2, de maneira que a concentração sérica de 1,7 mg/dL equivale a $(1,7 \times 10) / 24 \times 2 = 1,4$ mEq/L.

Magnésio ionizado

Somente 67% do magnésio no plasma estão em forma ionizada (ativa), e os restantes 33% estão ou ligados a proteínas plasmáticas (19% do total) ou quelados com ânions divalentes como o fosfato e o sulfato (14% do total) (8). O ensaio-padrão para o magnésio (i.e., espectrofotometria) mede todas as três frações de magnésio. Assim, quando o magnésio sérico está anormalmente baixo, é impossível determinar se o problema é uma redução na fração ionizada (ativa) ou uma redução nas frações ligadas (p. ex., hipoproteinemia) (9). O nível do magnésio ionizado pode ser medido com um eletrodo íon-específico (10), mas essa técnica não está disponível rotineiramente. Porém, como a quantidade total de magnésio no plasma é pequena, a diferença entre o

Faixas de referência para o magnésio		
Líquido	Unidades tradicionais	Unidades SI
Magnésio sérico:		
Total	1,7-2,4 mg/dL 1,4-2,0 mEq/L	0,7-1,0 mmol/L
Ionizado	0,8-1,1 mEq/L	0,4-0,6 mmol/L
Magnésio urinário	5-15 mEq/24 h	2,5-7,5 mmol/24 h

Referentes a adultos saudáveis residindo nos EUA. Conversões: $\text{mEq/L} = [\text{mg/dL} \times 10] / 24 \times 2$; $\text{mEq/L} = \text{mmol/L} \times 2$. Da Referência 7.

conteúdo de magnésio ionizado e ligado pode não ser grande o suficiente para ser clinicamente relevante.

Magnésio urinário

A Tabela 37.2 mostra a faixa normal para a excreção urinária de magnésio. Em circunstâncias normais, somente pequenas quantidades de magnésio são excretadas na urina (3). Quando a ingestão de magnésio é deficiente, os rins o conservam, e a excreção urinária de magnésio cai a níveis insignificantes. Isso é mostrado na Figura 37.1. Observa-se que o nível sérico de magnésio permanece na faixa normal uma semana após o início de uma dieta Mg-3, e a excreção urinária cai para níveis insignificantes. Isso ilustra o valor relativo da excreção na detecção da deficiência de magnésio.

DEFICIÊNCIA DE MAGNÉSIO

A hipomagnesemia é relatada em até 65% dos pacientes em UTIs (1-3). Como a depleção de magnésio pode não ser acompanhada por hipomagnesemia, a

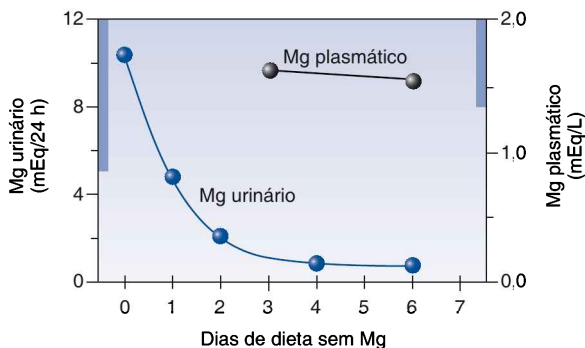


FIGURA 37.1 Excreção de magnésio urinário e níveis plasmáticos de magnésio em um voluntário saudável em uma dieta livre de magnésio. As barras sólidas nos eixos verticais indicam a faixa normal para cada variável. Adaptada de Shils ME. *Experimental human magnesium deficiency. Medicine* 1969; 48:61-82.

incidência da depleção de magnésio provavelmente seja maior. De fato, a depleção de magnésio foi descrita como “a anormalidade de eletrólitos mais subdiagnosticada na prática médica atual” (11).

Condições predisponentes

Como os níveis séricos de magnésio têm uma capacidade limitada para detecção da depleção de magnésio, reconhecer as condições que predisõem à depleção de magnésio pode ser a única indicação de um desequilíbrio eletrolítico subjacente. As condições predisponentes comuns da depleção de magnésio são listadas na Tabela 37.3.

Terapia com diuréticos

Os diuréticos são a principal causa da deficiência de magnésio. A inibição da reabsorção de sódio induzida por medicamentos também interfere na reabsorção do magnésio, e as perdas urinárias de magnésio resultantes podem ser paralelas às perdas urinárias de sódio. A excreção urinária de magnésio é mais pronunciada com os diuréticos de alça (furosemida e ácido etacrínico). A deficiência de magnésio foi relatada em 50% dos pacientes que recebem terapia crônica com furosemida (12). Os diuréticos tiazídicos mostram tendência similar à depleção de magnésio, mas somente em pacientes idosos (13). A depleção de magnésio não ocorre com diuréticos “poupadores de potássio” (14).

Antibioticoterapia

Os antibióticos que promovem a depleção de magnésio são os aminoglicosídeos, a anfotericina e a pentamidina (15,16). Os aminoglicosídeos bloqueiam a reabsorção de magnésio na alça ascendente de Henley, e hipomagnesemia foi relatada em 30% dos pacientes que recebem terapia com aminoglicosídeos (16).

Marcadores de possível depleção de magnésio

Condições predisponentes

Terapia com medicamentos*
 Furosemida (50%)
 Aminoglicosídeos (30%)
 Anfotericina, pentamidina
 Digitálicos (20%)
 Cisplatina, ciclosporina
 Diarreia (secretora)
 Abuso de álcool (crônico)
 DM
 IAM

Achados clínicos

Anormalidades eletrolíticas:
 Hipocaliemia (40%)
 Hipofosfatemia (30%)
 Hiponatremia (27%)
 Hipocalcemia (22%)
 Manifestações cardíacas:
 Isquemia
 Arritmias
 Toxicidade por digitálicos
 Síndrome do SNC hiperativo

*As porcentagens entre parênteses indicam a incidência da hipomagnesemia associada. DM, diabetes melito; IAM, infarto agudo do miocárdio; SNC, sistema nervoso central.

Outros medicamentos

Há vários estudos de casos indicando que o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) (14 dias a 13 anos) possivelmente esteja associado a casos graves de hipomagnesemia (17), talvez como consequência da absorção diminuída de magnésio no trato gastrointestinal (TGI). Outros medicamentos associados à depleção de magnésio incluem digitálicos, adrenalina e agentes quimioterápicos, como a cisplatina e a ciclosporina (15, 18). Os dois primeiros agentes desviam o magnésio para dentro das células, ao passo que os dois últimos promovem a excreção renal de magnésio.

Doença relacionada ao álcool

A hipomagnesemia é relatada em 30% das admissões hospitalares por abuso de álcool e em 85% das admissões por *delirium tremens* (19, 20). A depleção de magnésio é devida a uma série de fatores, incluindo a desnutrição generalizada e a diarreia crônica. Além disso, há uma associação entre deficiência de magnésio e deficiência de tiamina (21). O magnésio é requerido para a transformação da tiamina em pirofosfato de tiamina, *de modo que a deficiência de magnésio pode promover a deficiência de tiamina ante uma ingestão adequada de tiamina*. Por essa razão, o estado do magnésio deve ser monitorado periodicamente em pacientes recebendo suplementos diários de tiamina.

Diarreia secretora

As secreções do TGI inferior são ricas em magnésio (10 a 14 mEq/L) (22) e a diarreia secretora poderá ser acompanhada de depleção profunda de magnésio (20). As secreções do trato superior não são ricas em magnésio (1 a 2 mEq/L), de modo que os vômitos não apresentam risco para a depleção de magnésio.

Diabetes melito

A depleção de magnésio é comum em pacientes diabéticos dependentes de insulina, provavelmente como resultado das perdas urinárias de magnésio que acompanham a glicosúria (23). A hipomagnesemia é relatada em somente 7% das admissões por cetoacidose diabética, mas a incidência aumenta para 50% nas 12 primeiras horas após a admissão (24), provavelmente como resultado do movimento do magnésio para dentro das células induzido pela insulina.

Infarto agudo do miocárdio

Os relatos de hipomagnesemia abrangem até 80% de pacientes com IAM (25). O mecanismo é obscuro, mas pode ser devido a um desvio intracelular de magnésio causado pelo excesso de catecolaminas endógenas.

Manifestações clínicas

Embora não haja manifestações clínicas específicas para a deficiência de magnésio, os seguintes achados clínicos são sugestivos de deficiência de magnésio subjacente.

Outras anormalidades eletrolíticas

A depleção de magnésio frequentemente é acompanhada pela depleção de potássio, de fosfato e de cálcio (ver Tabela 37.3) (26).

HIPOCALIEMIA: existem relatos da presença de hipocaliemia em 40% de casos de depleção de magnésio (26). Além disso, a hipocaliemia que acompanha a depleção de magnésio pode ser refratária à terapia de reposição de potássio. Na maioria das vezes, é necessário fazer reposição de magnésio antes da correção da hipocaliemia (27).

HIPOCALCEMIA: a depleção de magnésio pode causar hipocalcemia como resultado da liberação alterada do paratormônio (28), em combinação com uma resposta reduzida de órgãos-alvo ao paratormônio (29). Como na hipocaliemia, a hipocalcemia da depleção de magnésio é difícil de corrigir, a menos que os déficits de magnésio sejam corrigidos.

HIPOFOSFATEMIA: a depleção de fosfato é causa – não efeito – da depleção de magnésio. O mecanismo é o aumento da excreção renal de magnésio (30).

Arritmias

Conforme mencionado, o magnésio é imprescindível para o funcionamento adequado da bomba que se localiza nas membranas das células cardíacas. A depleção de magnésio despolariza as células cardíacas e promove taquiarritmias. Como tanto o digital quanto a deficiência de magnésio atuam para inibir a bomba de membrana, a deficiência de magnésio irá amplificar o efeito do digital e promover a cardiotoxicidade digitálica. O magnésio intravenoso pode suprimir as arritmias da toxicidade digitálica, mesmo quando os níveis séricos de magnésio estão normais (31). O magnésio intravenoso também pode abolir as arritmias refratárias (i.e., não responsivas aos agentes antiarrítmicos tradicionais) na ausência de hipomagnesemia (37). Esse efeito pode ser devido a um efeito estabilizador da membrana do magnésio que não está relacionado à repleção de magnésio.

Uma das arritmias mais sérias associadas à depleção de magnésio é a *torsades de pointes* (ver Figura 15.8). O papel do magnésio nessa arritmia é discutido no Capítulo 15.

Achados neurológicos

As manifestações neurológicas da deficiência de magnésio incluem estado mental alterado, convulsões generalizadas, tremores e hiper-reflexia. Todas são incomuns, inespecíficas e têm pouco valor diagnóstico.

Uma síndrome neurológica descrita recentemente que pode melhorar com a terapia com magnésio merece menção. A apresentação clínica é caracterizada por ataxia, fala arrastada, acidose metabólica, salivação excessiva, espasmo muscular difuso, convulsões generalizadas e obnubilação progressiva (33). As características clínicas frequentemente são desencadeadas por ruídos altos ou contato corporal. Assim, o termo deficiência de magnésio com SNC reativo tem sido usado para descrever esse distúrbio. Essa síndrome está associada a níveis reduzidos de magnésio no líquido cerebro-

pinal e melhora com a infusão de magnésio. A prevalência desse distúrbio é desconhecida atualmente.

Diagnóstico

Como mencionado diversas vezes, o nível sérico de magnésio é um marcador insensível da depleção de magnésio. Quando a depleção de magnésio é devida a fatores não renais (p. ex., diarreia), a sua excreção urinária é um teste mais sensível para a depleção de magnésio (34). Porém, como a maioria dos casos de depleção de magnésio é devida à sua excreção renal aumentada, o valor diagnóstico da excreção urinária de magnésio pode ser limitado.

Teste de retenção de magnésio

Na ausência de perda renal de magnésio, a sua excreção urinária em resposta a uma carga de magnésio pode ser um indicador mais sensível dos depósitos corporais totais de magnésio (35, 36). Esse método é resumido na Tabela 37.4. A velocidade normal de reabsorção de magnésio é próxima da velocidade máxima de reabsorção tubular ($T_{máx}$), de modo que a maioria do magnésio infundido será excretada na urina quando os depósitos de magnésio estiverem normais. Porém, quando os depósitos de magnésio são deficientes, a velocidade de reabsorção do magnésio é muito menor do que a $T_{máx}$, de modo que a maioria do magnésio infundido será reabsorvida, e menor quantidade será excretada na urina. *Provavelmente ocorra alguma deficiência de magnésio quando menos de 50% do Mg infundido for recuperado na urina, sendo improvável quando mais de 80% do Mg infundido for eliminado pela urina.* Esse teste pode ser particularmente valioso em determinar o desfecho final da terapia de reposição do magnésio (ver mais adiante). É importante enfatizar que esse teste não será confiável em pacientes com função renal diminuída ou quando há perda renal de magnésio em curso.

Teste de retenção renal de magnésio

Indicações:

1. Para suspeita de deficiência de magnésio, quando a concentração sérica de magnésio for normal.
2. Pode ser útil para determinar o desfecho final da terapia de reposição de magnésio.

Contraindicações:

1. Insuficiência renal ou perda renal de magnésio em curso.

Protocolo:

1. Adicionar 24 mmol de magnésio (6 g de $MgSO_4$) a 250 mL de salina isotônica e infundir durante 1 hora.
2. Coletar urina por 24 horas, começando no início da infusão de magnésio.

Resultados:

1. Excreção urinária de magnésio menor do que 12 mmol (24 mEq) em 24 horas (i.e., menos de 50% do magnésio infundido) é evidência de depleção de magnésio.
2. Excreção urinária de magnésio maior do que 19 mmol (38 mEq) em 24 horas (i.e., mais de 80% do magnésio infundido) é evidência contra depleção de magnésio.

Reposição de magnésio

As preparações de magnésio disponíveis para uso oral e parenteral são listadas na Tabela 37.5 (37, 38). As preparações orais podem ser usadas para a terapia de manutenção diária (5 mg/kg em indivíduos normais). Porém, como a absorção intestinal do magnésio oral é errática, o magnésio parenteral é preferível para tratar hipomagnesemia.

A preparação intravenosa-padrão é o sulfato de magnésio (MgSO_4). Cada grama de MgSO_4 tem 8 mEq (4 mmol) de magnésio elementar (4). Uma solução de sulfato de magnésio a 50% (500 mg/mL) tem uma osmolaridade de 4.000 mOsm/L (43), de modo que ela deve ser diluída até uma solução a 10% (100 mg/mL) ou 20% (200 mg/mL) para uso intravenoso. As soluções de Ringer não devem ser usadas, pois o cálcio nas soluções de Ringer poderá neutralizar as ações do magnésio infundido.

Os seguintes protocolos de reposição de magnésio são recomendados para pacientes com função renal normal (39).

Hipomagnesemia leve e assintomática

As seguintes orientações podem ser usadas para níveis séricos de Mg variando de 1 a 1,4 mEq/L sem complicações aparentes (44):

1. Assumir um déficit total de magnésio de 1 a 2 mEq/kg.
2. Como 50% do magnésio infundido podem ser perdidos na urina, assumir que a necessidade total de magnésio é duas vezes o déficit de magnésio.
3. Repor 1 mEq/kg nas primeiras 24 horas e 0,5 mEq/kg por dia nos próximos três a cinco dias.

Hipomagnesemia moderada

O seguinte protocolo é recomendado para níveis séricos de Mg abaixo de 1 mEq/L ou para níveis séricos baixos de Mg acompanhados por outras anormalidades eletrolíticas:

1. Adicionar 6 g de MgSO_4 (48 mEq Mg) a 250 ou 500 mL de salina isotônica e infundir em três horas.

Preparações de magnésio orais e parenterais

Preparação	Mg elementar
Preparações orais:	
Comprimidos de cloreto de magnésio com revestimento entérico	64 mg (5,3 mEq)
Comprimidos de óxido de magnésio (400 mg)	241 mg (19,8 mEq)
Comprimidos de óxido de magnésio (140 mg)	85 mg (6,9 mEq)
Comprimidos de gluconato de magnésio (500 mg)	27 mg (2,3 mEq)
Soluções parenterais:	
Sulfato de magnésio (50%)*	500 mg/mL (4 mEq/mL)
Sulfato de magnésio (12,5%)	120 mg/mL (1 mEq/mL)

*Deve ser diluído até uma solução a 20% para injeção intravenosa.

2. Seguir com 5 g de MgSO_4 (40 mEq Mg) em 250 ou 500 mL de salina isotônica, infundidos nas próximas seis horas.
3. Continuar com 5 g de MgSO_4 a cada 12 horas (por infusão contínua) pelos próximos cinco dias.

Hipomagnesemia com risco de vida

Quando a hipomagnesemia está associada a arritmias cardíacas sérias (p. ex., *torsades de pointes*) ou convulsões generalizadas, faça o seguinte:

1. Infundir 2 g de MgSO_4 (16 mEq Mg) via intravenosa em dois a cinco minutos.
2. Seguir com 5 g de MgSO_4 (40 mEq Mg) em 250 ou 500 mL de salina isotônica infundidos nas próximas seis horas.
3. Continuar com 5 g de MgSO_4 a cada 12 horas (por infusão contínua) pelos próximos cinco dias.

Monitoramento da terapia de reposição

Os níveis séricos de magnésio irão aumentar após o bólus inicial de magnésio, mas começarão a cair após 15 minutos. Assim, é importante seguir a dose em bólus com uma infusão contínua de magnésio. Os níveis séricos de magnésio podem se normalizar após um a dois dias, mas levará diversos dias para repor os depósitos corporais totais de magnésio.

O teste de retenção de magnésio, apresentado na Tabela 37.4, pode ser válido para identificar o resultado final da terapia de reposição de potássio, isto é, deve-se dar continuidade à reposição de magnésio até a excreção urinária for igual ou superior a 80% da carga infundida.

Hipomagnesemia e insuficiência renal

A hipomagnesemia não é comum na insuficiência renal, mas pode ocorrer quando a diarreia grave ou crônica está presente e a depuração de creatinina é maior do que 30 mL/minuto. Quando o magnésio é repostado em casos de insuficiência renal, no máximo 50% do magnésio nos protocolos de reposição-padrão devem ser administrados (39), e o magnésio sérico deve ser monitorado cuidadosamente.

EXCESSO DE MAGNÉSIO

O acúmulo de magnésio ocorre com muito menos frequência do que a depleção. Uma pesquisa observou que a hipermagnesemia (i.e., níveis séricos de $\text{Mg} > 2 \text{ mEq/L}$) ocorre em 5% de pacientes hospitalizados (40).

Condições predisponentes

Insuficiência renal

A maior parte dos casos de hipermagnesemia resulta de alguma alteração na excreção renal de magnésio, que ocorre nas situações em que a eliminação de creatinina cai abaixo de 30 mL/minuto (41). Entretanto, a hipermagnesemia

não é uma das características mais relevantes da insuficiência renal, a não ser que ocorra algum aumento na ingestão de magnésio.

Hemólise

A concentração de magnésio nos eritrócitos é aproximadamente três vezes maior do que no soro (42), de modo que a hemólise pode aumentar o magnésio sérico. Espera-se que o magnésio sérico aumente 0,1 mEq/L para cada 250 mL de eritrócitos que se lisaram completamente (46), de modo que a hiper magnesemia é esperada somente na hemólise maciça.

Outras condições

Outras condições que podem predispor à hiper magnesemia leve são a cetoacidose diabética (transitória), a insuficiência suprarrenal, o hiperparatireoidismo e a intoxicação por lítio (41).

Características clínicas

As conseqüências clínicas da hiper magnesemia progressiva são listadas a seguir (42).

<u>Limiar do Mg Sérico</u>	<u>Manifestação</u>
> 4 mEq/L	Hiporreflexia
> 5 mEq/L	Bloqueio AV (BAV) de 1º grau
> 10 mEq/L	Bloqueio cardíaco completo
> 13 mEq/L	Parada cardíaca

O magnésio foi descrito como o *bloqueador de cálcio fisiológico da natureza* (43), e a maioria das conseqüências sérias da hiper magnesemia são devidas ao antagonismo do cálcio no sistema cardiovascular. A maior parte da depressão cardiovascular resulta de retardos na condução cardíaca. A contratilidade deprimida e a vasodilatação não são destacadas.

Tratamento

A hemodiálise é o tratamento de escolha para a hiper magnesemia grave. O gluconato de cálcio intravenoso (1 g IV em 2 a 3 minutos) pode ser usado para antagonizar os efeitos cardiovasculares da hiper magnesemia, *temporariamente, até que a diálise seja iniciada* (44). Se líquidos forem permissíveis e alguma função renal estiver preservada, nos casos menos avançados de hiper magnesemia, a infusão de volume agressiva combinada com furosemida talvez seja eficaz para reduzir os níveis séricos de magnésio.

PALAVRA FINAL

Com frequência, o magnésio fica em segundo plano em relação ao sódio e potássio, porém, conforme mencionado na introdução deste capítulo, é extremamente importante para liberar a energia armazenada no ATP e para

o funcionamento adequado da bomba de membrana de troca de Na-K, que permite a transmissão de impulsos elétricos nos tecidos excitáveis. Portanto, o magnésio merece mais atenção do que tem recebido.

A seguir, apresentam-se alguns pontos específicos sobre o magnésio que merecem ser enfatizados:

1. Os níveis séricos podem ser normais em pacientes que tiveram depleção de magnésio.
2. Existem relatos de hipomagnesemia em aproximadamente 50% de pacientes de UTI e a frequência da depleção de magnésio provavelmente seja maior. A terapia diurética à base de furosemida é a causa principal da depleção de magnésio em UTIs.
3. As suspeitas de depleção de magnésio se aplicam a qualquer paciente com hipocalcemia induzida por diuréticos, principalmente nos casos em que ela for refratária à reposição de potássio.
4. A reposição de magnésio corrige o nível sérico antes da reposição dos estoques totais de magnésio do corpo. O melhor indicador da repleção de magnésio é o teste de retenção urinária (ver Tabela 37.4).

REFERÊNCIAS

Introdução

1. Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med* 2002; 28:667–679.
2. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005; 20:3–17.
3. Martin KJ, Gonzalez EA, Slatpolsky E. Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2291–2295.
4. White RE, Hartzell HC. Magnesium ions in cardiac function. Regulator of ion channels and second messengers. *Biochem Pharmacol* 1989; 38:859–867.

Equilíbrio do magnésio

5. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987; 33:1965–1970.
6. Reinhart RA. Magnesium metabolism. A review with special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988; 148:2415–2420.
7. Lowenstein FW, Stanton MF. Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. *J Am Coll Nutr* 1986; 5:399–414.
8. Altura BT, Altura BM. A method for distinguishing ionized, complexed and protein-bound Mg in normal and diseased subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 217:83–87.
9. Kroll MH, Elin RJ. Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. *Clin Chem* 1985; 31:244–246.
10. Alvarez-Leefmans FJ, Giraldez F, Gamino SM. Intracellular free magnesium in excitable cells: its measurement and its biologic significance. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65:915–925.

Depleção de magnésio

11. Whang R. Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *Am J Med* 1987; 82:24–29.

12. Dyckner T, Wester PO. Potassium/magnesium depletion in patients with cardiovascular disease. *Am J Med* 1987; 82:11–17.
13. Hollifield JW. Thiazide treatment of systemic hypertension: effects on serum magnesium and ventricular ectopic activity. *Am J Cardiol* 1989; 63:22G–25G.
14. Ryan MP. Diuretics and potassium/magnesium depletion. Directions for treatment. *Am J Med* 1987; 82:38–47.
15. Atsmon J, Dolev E. Drug-induced hypomagnesaemia: scope and management. *Drug Safety* 2005; 28:763–788.
16. Zaloga GP, Chernow B, Pock A, et al. Hypomagnesemia is a common complication of aminoglycoside therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:561–565.
17. Hess MW, Hoenderop JG, Bindeis RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:415–413.
18. Whang R, Oei TO, Watanabe A. Frequency of hypomagnesemia in hospitalized patients receiving digitalis. *Arch Intern Med* 1985; 145:655–656.
19. Balesteri FJ. Magnesium metabolism in the critically ill. *Crit Care Clin* 1985; 5:217–226.
20. Martin HE. Clinical magnesium deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 162: 891–900.
21. Dyckner T, Ek B, Nyhlin H, et al. Aggravation of thiamine deficiency by magnesium depletion. A case report. *Acta Med Scand* 1985; 218:129–131.
22. Kassirer J, Hricik D, Cohen J. *Repairing Body Fluids: Principles and Practice*. 1st ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1989; 118–129.
23. Sjogren A, Floren CH, Nilsson A. Magnesium deficiency in IDDM related to level of glycosylated hemoglobin. *Diabetes* 1986; 35:459–463.
24. Lau K. Magnesium metabolism: normal and abnormal. In: Arief AI, DeFronzo RA, eds. *Fluids, electrolytes, and acid base disorders*. New York, NY: Churchill Livingstone, 1985; 575–623.
25. Abraham AS, Rosenmann D, Kramer M, et al. Magnesium in the prevention of lethal arrhythmias in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1987; 147:753–755.

Manifestações clínicas

26. Whang R, Oei TO, Aikawa JK, et al. Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. *Arch Intern Med* 1984; 144:1794–1796.
27. Whang R, Flink EB, Dyckner T, et al. Magnesium depletion as a cause of refractory potassium repletion. *Arch Intern Med* 1985; 145:1686–1689.
28. Anast CS, Winnacker JL, Forte LR, et al. Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:707–717.
29. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol* 1976; 5:209–224.
30. Dominguez JH, Gray RW, Lemann J, Jr. Dietary phosphate deprivation in women and men: effects on mineral and acid balances, parathyroid hormone and the metabolism of 25-OH-vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:1056–1068.
31. Cohen L, Kitzes R. Magnesium sulfate and digitalis-toxic arrhythmias. *JAMA* 1983; 249:2808–2810.
32. Tzivoni D, Keren A. Suppression of ventricular arrhythmias by magnesium. *Am J Cardiol* 1990; 65:1397–1399.
33. Langley WF, Mann D. Central nervous system magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1991; 151:593–596.
34. Fleming CR, George L, Stoner GL, et al. The importance of urinary magnesium values in patients with gut failure. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:21–24.
35. Clague JE, Edwards RH, Jackson MJ. Intravenous magnesium loading in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1992; 340:124–125.
36. Hebert P, Mehta N, Wang J, et al. Functional magnesium deficiency in critically ill patients identified using a magnesium-loading test. *Crit Care Med* 1997; 25:749–755.

Terapia de reposição de magnésio

37. DiPalma JR. Magnesium replacement therapy. *Am Fam Physician* 1990; 42:173–176.
38. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 13th ed. Bethesda, MD: Amer Soc Health System Pharmacists, 2005.
39. Oster JR, Epstein M. Management of magnesium depletion. *Am J Nephrol* 1988; 8:349–354.

Excesso de magnésio

40. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA* 1990; 263:3063–3064.
41. Van Hook JW. Hypermagnesemia. *Crit Care Clin* 1991; 7:215–223.
42. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. *Dis Mon* 1988; 34:161–218.
43. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984; 108:188–193.
44. Mordes JP, Wacker WE. Excess magnesium. *Pharmacol Rev* 1977; 29:273–300.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

CÁLCIO E FÓSFORO

A natureza nunca nos decepciona, nós é que decepcionamos a nós mesmos.

Jean Jacques Rousseau
1754

O cálcio e o fósforo são responsáveis por boa parte da integridade estrutural do esqueleto ósseo. Embora nenhum deles seja encontrado em abundância nos tecidos moles, ambos desempenham um importante papel nas funções vitais da célula. O fósforo participa na produção aeróbia de energia e o cálcio participa na coagulação do sangue, na transmissão neuromuscular e na contração do músculo liso. Considerando-se as importantes funções desses eletrólitos, é surpreendente que as anormalidades no equilíbrio do cálcio e do fósforo sejam tão bem-toleradas.

CÁLCIO

O cálcio é o eletrólito mais abundante no corpo humano (o adulto médio tem mais de meio quilo de cálcio), mas 99% estão nos ossos (1, 2). Nos tecidos moles, o cálcio é 10.000 vezes mais concentrado do que nos líquidos extracelulares (2, 3).

Cálcio plasmático

O cálcio está presente em três formas no plasma, como ilustrado na Figura 38.1. Aproximadamente metade do cálcio está ionizado (biologicamente ativo) e o restante forma complexos (biologicamente inativo) (1). Em torno de 80% do cálcio está ligado à albumina, ao passo que 20% forma complexos com ânions plasmáticos, como as proteínas e os sulfatos. A concentração do cálcio total e ionizado no plasma é mostrada na Tabela 38.1. Esses valores podem variar levemente em diferentes laboratórios clínicos.

Cálcio total vs. cálcio ionizado

O ensaio de cálcio usado pela maioria dos laboratórios clínicos mede todas as três frações do cálcio, o que pode ser enganador. Isso é demonstrado na coluna à direita na Figura 38.1, que mostra que uma redução na concentra-

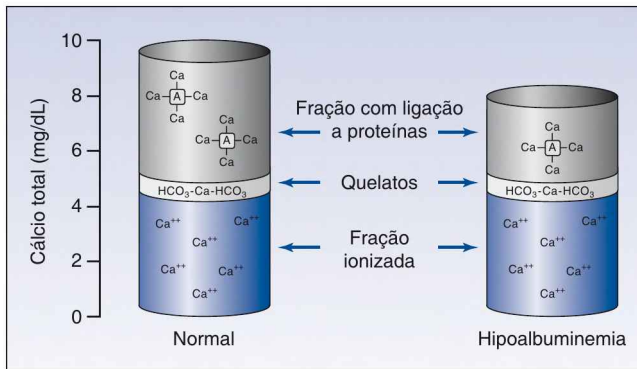


FIGURA 38.1 As três frações de cálcio no plasma e a contribuição de cada uma à concentração total de cálcio. A coluna à direita mostra como uma redução na albumina plasmática pode reduzir o cálcio total plasmático sem afetar o cálcio ionizado.

ção de albumina no plasma diminui a concentração plasmática do cálcio total, sem afetar a concentração do cálcio ionizado (biologicamente ativo).

Uma variedade de fatores de correção foi proposta para ajustar a concentração de cálcio no plasma em pacientes com hypoalbuminemia. Porém, nenhum desses fatores de correção é confiável (4, 5). O único método de determinar a concentração do cálcio ionizado é fazer medições com eletrodos iônicos específicos.

Medida de cálcio ionizado

O cálcio ionizado pode ser medido em sangue total, plasma ou soro com eletrodos íon-específicos, que agora estão disponíveis na maioria dos laboratórios clínicos.

COLETA DE SANGUE: é necessário tomar algumas precauções durante as coletas de amostras de sangue para medições do nível de cálcio ionizado (7). A perda de dióxido de carbono de uma amostra de sangue pode reduzir falsamente o cálcio ionizado (aumentando a ligação do cálcio com a albumina), de modo que é importante evitar bolhas de gás na amostra de sangue. Os anticoagulantes (p. ex., heparina, citrato e EDTA) podem se ligar ao cálcio,

Faixas normais do cálcio e do fósforo no sangue

Eletrólito sérico	Unidades tradicionais (mg/dL)	Fator de conversão*	Unidades SI (mmol/L)
Cálcio total	9,0-10,0	0,25	2,25-2,50
Cálcio ionizado	4,5-5,0	0,25	1,15-1,25
Fósforo	2,5-5,0	0,32	0,8-1,6

*Multiplicam-se as unidades tradicionais pelo fator de conversão para se obterem unidades SI, ou se dividem as unidades SI pelo fator de conversão, para se obterem unidades tradicionais.

de modo que as amostras de sangue não devem ser colocadas em tubos de coleta que contenham esses anticoagulantes. Os tubos com tampas vermelhas (tubos "com topo vermelho") contêm silicone e são adequados para medir o cálcio ionizado em amostras de soro.

HIPOCALCEMIA IONIZADA

Em uma grande pesquisa multicêntrica, que incluiu cerca de 7.000 pacientes de UTIs, 88% apresentaram pelo menos um episódio de hipocalcemia ionizada leve (0,9 a 1,14 mmol/L) e 33% apresentaram pelo menos um episódio de hipocalcemia ionizada grave (< 0,8 mmol/L) (7). A Tabela 38.2 apresenta uma lista dos distúrbios comuns associados à hipocalcemia ionizada em pacientes de UTIs. O hipoparatiroidismo é uma importante causa de hipocalcemia em pacientes ambulatoriais, mas não é uma consideração na UTI, a menos que o paciente tenha feito uma cirurgia recente no pescoço.

Condições predisponentes

Depleção de magnésio

A depleção de magnésio promove hipocalcemia, inibindo a secreção de paratormônio e reduzindo a responsividade dos órgãos-alvo ao paratormônio (ver as referências no Capítulo 37). A hipocalcemia da depleção de magnésio é refratária à terapia de reposição do cálcio, e a reposição de magnésio frequentemente corrige a hipocalcemia.

Sepse

A sepsé é uma causa comum de hipocalcemia em UTI (8, 9), mas o mecanismo é incerto. A hipocalcemia é independente da vasodilatação sistêmica que acompanha a sepsé (9). Assim, o significado clínico da hipocalcemia na sepsé não está claro.

Alcalose

A alcalose promove a ligação do cálcio à albumina, reduzindo a concentração do cálcio ionizado no sangue. A hipocalcemia sintomática é mais comum na alcalose respiratória do que na alcalose metabólica. As infusões de bicar-

Causas de hipocalcemia ionizada em unidades de terapia intensiva

Alcalose	Embolia de gordura
Transfusões de sangue (15%)	Depleção de magnésio (70%)
Medicamentos:	Pancreatite
Aminoglicosídeos (40%)	Insuficiência renal (50%)
Heparina (10%)	Sepsé (30%)

Os números entre parênteses mostram a frequência da hipocalcemia ionizada relatada em cada condição.

bonato de sódio também podem produzir hipocalcemia ionizada, pois o cálcio liga-se diretamente ao bicarbonato infundido.

Transfusões de sangue

A hipocalcemia ionizada foi relatada em 20% dos pacientes recebendo transfusões de sangue (8). O mecanismo é a ligação do cálcio pelo anticoagulante citrato no sangue estocado. A hipocalcemia das transfusões de sangue, em geral, é transitória e melhora quando o citrato infundido é metabolizado pelo fígado e rins (8). Nos pacientes com insuficiência renal ou hepática, pode resultar em hipocalcemia mais prolongada. Embora a hipocalcemia associada às transfusões de sangue possa impedir a coagulação do sangue, as infusões de cálcio não são mais recomendadas em transfusões de sangue maciças.

Medicamentos

Uma série de medicamentos pode ligar-se ao cálcio e promover hipocalcemia ionizada (8). Os mais frequentemente usados em UTI são os aminoglicosídeos e a heparina.

Insuficiência renal

A hipocalcemia ionizada pode acompanhar a insuficiência renal, como resultado da retenção de fosfato e conversão reduzida de vitamina D em sua forma ativa nos rins. O tratamento visa a baixar os níveis de fosfato no sangue, com antiácidos que bloqueiam a absorção de fósforo no intestino delgado. Porém, o valor dessa prática não está provado. A acidose na insuficiência renal pode reduzir a ligação do cálcio com a albumina, de modo que a hipocalcemia na insuficiência renal não implica hipocalcemia ionizada.

Pancreatite

A pancreatite grave pode produzir hipocalcemia ionizada por meio de diversos mecanismos. O prognóstico é afetado adversamente pelo surgimento da hipocalcemia (10), embora uma relação causal entre hipocalcemia e resultados fatais não tenha sido provada.

Manifestações clínicas

As conseqüências principais da hipocalcemia são aumento da excitabilidade cardíaca e neuromuscular, bem como a força contrátil reduzida no músculo cardíaco e na musculatura vascular.

Neuromusculares

A hipocalcemia pode ser acompanhada por tetania (dos músculos periféricos ou laringeos), hiper-reflexia, parestesias e convulsões (11). Os sinais de Chvostek e Trousseau são frequentemente listados como suas manifestações. Porém, o *sinal de Chvostek é inespecífico* (está presente em 25% dos adul-

tos normais), e o *sinal de Trousseau é insensível* (pode estar ausente em 30% dos pacientes com hipocalcemia) (12).

Cardiovasculares

As complicações cardiovasculares da hipocalcemia incluem hipotensão, débito cardíaco (DC) diminuído e atividade ventricular ectópica. Entretanto, essas complicações são vistas nos casos extremos de hipocalcemia ionizada (< 0,65 mmol/L) (8).

Terapia de reposição de cálcio

O tratamento da hipocalcemia ionizada deve ser direcionado à sua causa subjacente. Nas situações em que for necessário fazer reposição de cálcio, recomenda-se a administração intravenosa de soluções de cálcio com base nos regimes de dosagem apresentados na Tabela 38.3.

Soluções de sais de cálcio

As soluções de cálcio disponíveis para uso intravenoso são o cloreto de cálcio a 10% e o gluconato de cálcio a 10%. O cloreto de cálcio contém três vezes mais cálcio elementar do que o gluconato de cálcio, embora, em geral, o gluconato de cálcio seja o medicamento preferido, talvez porque tenha osmolaridade mais baixa e provoque menos irritação durante a injeção. Entretanto, ambas as soluções de cálcio são hiperosmolares e, se possível, devem ser administradas em veias centrais de grande porte.

Regimes de dosagem

As doses em bólus de 200 mg de cálcio elementar (diluído em 100 mL de solução salina isotônica e administrado durante 5 a 10 minutos) provavelmente elevem o nível sérico do cálcio total em 0,5 mg/dL, embora os níveis comecem a cair depois de 30 minutos (8). Assim, a dose em bólus de cálcio deve ser seguida por uma infusão contínua, em uma taxa de infusão de 1 a 2 mg/kg/h (cálcio elementar) no mínimo por seis horas. As respostas individuais irão

Terapia de reposição de cálcio intravenosa

Solução	Cálcio elementar	Volume unitário	Osmolaridade
Cloreto de cálcio a 10%	27 mg/mL	Ampolas de 10 mL	2.000 mOsm/L
Gluconato de cálcio a 10%	9 mg/mL	Ampolas de 10 mL	sm/L

Para hipocalcemia sintomática:

1. Dar uma dose em bólus de 200 mg de cálcio elementar (p. ex., 22 mL de gluconato de cálcio a 10%) em 100 mL de salina isotônica, em 10 minutos.
2. Seguir com uma infusão contínua de 1-2 mg de cálcio elementar por kg por hora, por 6-12 horas.
3. Monitorar os níveis de cálcio ionizado em intervalos de uma hora durante as próximas horas.

variar, de modo que a dosagem do cálcio deve ser orientada pelo nível de cálcio ionizado no sangue (8).

ATENÇÃO: a administração intravenosa de cálcio pode ser arriscada em populações selecionadas de pacientes. As infusões de cálcio podem promover vasoconstrição e isquemia em qualquer um dos órgãos vitais (13). O risco de isquemia induzida pelo cálcio deve ser particularmente elevado em pacientes com DC baixo, que já apresentam vasoconstrição. Além disso, a reposição de cálcio agressiva pode promover sobrecarga intracelular de cálcio, que pode produzir uma lesão celular letal (14), particularmente em pacientes com choque circulatório. Considerando-se esses riscos, seria prudente evitar correções de hipocalcemia ionizada com cálcio intravenoso, a menos que haja evidências de ligação de alguma complicação séria com a hipocalcemia.

Terapia de manutenção

A dose diária de manutenção de cálcio é de 2 a 4 g em adultos. Pode ser administrada via oral usando carbonato de cálcio ou comprimidos de gluconato de cálcio (500 mg de cálcio por comprimido).

HIPERCALCEMIA IONIZADA

Na pesquisa sobre níveis de cálcio ionizado que foram mencionados (7), 23% dos pacientes de UTIs sofreram pelo menos um episódio de hipercalcemia ionizada leve (1,26 a 1,35 mmol/L) e 17% dos pacientes tiveram pelo menos um episódio de hipercalcemia ionizada e de hipocalcemia ionizada. Embora a fonte de hipercalcemia ionizada em pacientes de UTIs ainda não tenha sido estudada adequadamente, as causas mais comuns de hipercalcemia fora de UTIs são hiperparatiroidismo e neoplasias (15-17).

Manifestações clínicas

As manifestações da hipercalcemia, em geral, são inespecíficas e podem ser classificadas como segue (16):

1. *Gastrintestinais:* náuseas, vômitos, constipação, íleo e pancreatite.
2. *Cardiovasculares:* hipovolemia, hipotensão e intervalo QT encurtado.
3. *Renais:* poliúria e nefrocalcinose.
4. *Neurológicas:* confusão e depressão da consciência, incluindo coma.

Essas manifestações podem se tornar evidentes quando o cálcio sérico total sobe acima de 12 mg/dL (ou o cálcio ionizado sobe acima de 3,0 mmol/L) e quase sempre estão presentes quando o cálcio sérico é maior do que 14 mg/dL (ou o cálcio ionizado está acima de 3,5 mmol/L) (17). A ocorrência dessas manifestações é mais provável nos casos de elevações rápidas no nível sérico de cálcio.

Tratamento

O tratamento está indicado quando a hipercalemia está associada a efeitos adversos ou quando o cálcio sérico é maior do que 14 mg/dL (cálcio ionizado acima de 3,5 mmol/L). A maior parte dos casos de hipercalemia sintomática grave (crise hipercalemática) está relacionada à presença de câncer. O tratamento é apresentado de forma resumida na Tabela 38.4 (1, 5-17).

Infusão de salina isotônica

A hipercalemia, em geral, é acompanhada por hipercalemiúria, que produz uma diurese osmótica. Esta eventualmente leva à hipovolemia, que reduz a excreção de cálcio na urina e precipita um aumento rápido no cálcio sérico. Assim, a infusão de volume para corrigir a hipovolemia e promover a excreção renal de cálcio é o primeiro objetivo do manejo da hipercalemia. A salina isotônica (200 a 500 mL/h) é recomendada para a infusão de volume (16), pois a natriurese promove a excreção renal de cálcio. A meta final é atingir um débito urinário entre 100 a 150 mL por hora (15-17).

Tratamento da hipercalemia grave	
Agentes	Regime de dosagem e comentários
Solução salina isotônica	Dosagem: 200 a 300 mL/h para manter o débito urinário entre 100 a 150 mL/h. Comentário: em geral, as infusões de volume não corrigem o nível sérico de cálcio.
Furosemida	Dosagem: 40 a 80 mg IV a cada duas horas, para manter o débito urinário entre 100 a 150 mL/h. Comentário: embora promova calciúria, a furosemida é contraproducente para infusão de volume, sendo recomendada apenas para uso em casos com evidências de sobrecarga volumétrica.
Calcitonina	Dosagem: injeção de 4 unidades/kg por via subcutânea ou intramuscular em intervalos de 12 horas. Comentário: o início da ação é rápido (duas horas), porém o efeito é modesto. A presença de taquifilaxia é comum.
Glicocorticoides	Dosagem: prednisona oral (20 a 100 mg por dia) ou hidrocortisona IV (200 a 400 mg por dia) durante três a cinco dias. Comentário: útil no tratamento de linfomas e mielomas. Possivelmente os efeitos comecem a surgir depois de quatro dias.
Bifosfonados	Dosagem: zoledronato (4 a 8 mg IV durante 15 minutos) ou pamidronato (90 mg IV por duas horas). A dose poderá ser repetida depois de 10 dias. Comentário: embora sejam medicamentos de primeira linha, os efeitos não se tornam aparentes antes de dois dias. O zoledronato é mais eficaz do que o pamidronato, porém doses mais elevadas podem ser nefrotóxicas.

Furosemida

As infusões salinas não corrigem a hipercalcemia em aproximadamente 70% de casos (15) e, com frequência, recomenda-se o uso de furosemida (40 a 80 mg IV em intervalos de duas horas) para estimular a excreção urinária de cálcio. Entretanto, esta medida possivelmente seja contraproducente, porque provoca hipovolemia, *de modo que a furosemida é recomendada somente em casos de sobrecarga volumétrica* (15, 17).

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio de ocorrência natural que inibe a reabsorção óssea. Ela está disponível como calcitonina de salmão, que é dada via subcutânea ou intramuscular, em uma dose de 4 U/kg a cada 12 horas. A resposta é rápida (início dentro de poucas horas), mas o efeito é leve (a queda máxima no cálcio sérico é de 0,5 mmol/L). A ocorrência de taquifilaxia é comum (15). Como resultado, a calcitonina foi abandonada como opção para o tratamento de casos graves de hipercalcemia (15).

Glicocorticoides

Os glicocorticoides produzem vários efeitos que podem diminuir os níveis séricos de cálcio, incluindo aumento na excreção renal de cálcio, atividade osteoclástica reduzida nos ossos e produção extrarrenal reduzida de calcitrol em linfomas e mielomas (15). Os regimes de glicocorticoides incluem administração oral de prednisona (40 a 100 mg por dia) ou administração intravenosa de hidrocortisona (200 a 400 mg por dia) por um período de três a cinco dias. Observando-se pelo lado negativo, os efeitos dos glicocorticoides podem não surgir antes de quatro dias, podendo precipitar a síndrome da lise tumoral (15).

Bifosfonados

Os bifosfonatos são inibidores potentes da atividade osteoclástica. Dois medicamentos desta classe, o *zoledronato* (4 mg em 15 minutos) e o *pamidronato* (90 mg em duas horas), são considerados agentes de primeira linha no tratamento de hipercalcemia grave (15). O zoledronato é mais eficaz, embora doses excessivamente elevadas possam causar lesões renais. O início da ação de ambos os medicamentos é tardio (dois a quatro dias). O efeito máximo ocorre dentro de quatro a sete dias, com duração de uma a quatro semanas (15).

Diálise

A diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal) é efetiva em remover o cálcio em pacientes com insuficiência renal.

HIPOFOSFATEMIA

Ao contrário do cálcio, o fosfato inorgânico (PO₄) é predominantemente de localização intracelular, onde ele participa na glicólise e na produção de fos-

fato de alta energia adenosina-trifosfato (ATP). A concentração normal do PO_4 no plasma é mostrada na Tabela 38.1 (18).

A hipofosfatemia (PO_4 sérico menor do que 2,5 mg/dL ou 0,8 mmol/L) é relatada em 17 a 28% dos pacientes gravemente doentes (19, 20) e pode ser o resultado de um desvio intracelular de fósforo, um aumento na excreção renal de fósforo ou uma redução na absorção de fósforo pelo trato GI (TGI). A maioria dos casos de hipofosfatemia é devida ao movimento do PO_4 para dentro das células.

Condições predisponentes

Carga de glicose

O movimento da glicose para dentro das células é acompanhado por um movimento similar do PO_4 para dentro das células e, se o conteúdo extracelular de PO_4 é marginal, esse desvio intracelular do PO_4 pode resultar em hipofosfatemia. A carga de glicose é a causa mais comum de hipofosfatemia em pacientes hospitalizados (19, 21, 22), em geral vista durante a realimentação em pacientes alcoolistas, desnutridos ou debilitados. A influência da nutrição parenteral nos níveis séricos de PO_4 é mostrada na Figura 38.2. Note-se o declínio gradual no PO_4 sérico e o grau severo de hipofosfatemia (PO_4 sérico < 1 mg/dL) após sete dias de nutrição intravenosa. O risco de hipofosfatemia é uma das razões pelas quais os regimes de nutrição parenteral são avançados gradualmente nos primeiros dias.

Hiperglicemia prolongada

Observa-se um fenômeno que se assemelha à carga de glicose em pacientes com hiperglicemia prolongada que usam insulina. A hiperglicemia produz uma diurese osmótica (causada pela glicosúria) que provoca perdas urinárias de PO_4 , porém a hipofosfatemia surge somente com a administração de insulina (que movimenta o PO_4 para o interior das células). Um dos exem-

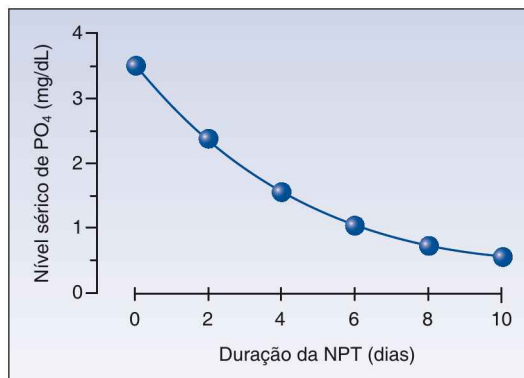


FIGURA 38.2 O efeito cumulativo da nutrição parenteral total (NPT) no nível sérico de fosfato. Dados da Referência 21.

plos desse fenômeno é a hipofosfatemia que surge durante o tratamento de cetoacidose diabética (ver no Capítulo 32).

Alcalose respiratória

A alcalose respiratória pode aumentar o pH intracelular, acelerando a glicólise. O aumento na utilização da glicose é acompanhado por aumento no movimento de glicose e fósforo para dentro das células (23). Essa pode ser uma fonte importante de hipofosfatemia em pacientes dependentes do ventilador, pois a superventilação e a alcalose respiratória são comuns nesses pacientes.

Receptores β -agonistas

A estimulação dos receptores β -adrenérgicos pode mover o PO_4 para dentro das células e promover hipofosfatemia. Esse efeito é evidente em pacientes tratados com broncodilatadores β -agonistas. Em um estudo de pacientes com asma aguda que foram tratados agressivamente com salbutamol nebulizado (2,5 mg a cada 30 minutos), o PO_4 sérico diminuiu 1,25 mg/dL (0,4 mmol/L) três horas após o início da terapia (24).

Inflamação sistêmica

Há uma relação inversa entre o nível sérico de PO_4 e os níveis circulantes de citocinas inflamatórias (25). As explicações possíveis incluem aumento na utilização de PO_4 por neutrófilos ativados e deslocamento do PO_4 provocado por níveis elevados de catecolaminas endógenas.

Agentes ligadores do fosfato

O alumínio pode formar complexos insolúveis com os fosfatos inorgânicos. Como resultado, compostos que contêm alumínio, como o sucralfato, podem impedir a absorção de fosfato no TGI superior e promover a depleção de fosfato (26).

Manifestações clínicas

A hipofosfatemia, na maioria das ocorrências, é clinicamente silenciosa, mesmo quando o PO_4 sérico cai a níveis extremamente baixos. Em um estudo de pacientes com hipofosfatemia grave (i.e., PO_4 sérico menor do que 1,0 mg/dL), nenhum dos pacientes mostrou evidência de efeitos nocivos (27). Apesar da aparente falta de dano, a depleção de fosfato cria um risco de alterações no metabolismo de energia.

Metabolismo energético

A depleção de fosfato tem diversos efeitos que poderiam alterar o metabolismo energético. Esses efeitos são resumidos a seguir e indicados na Figura 38.3.

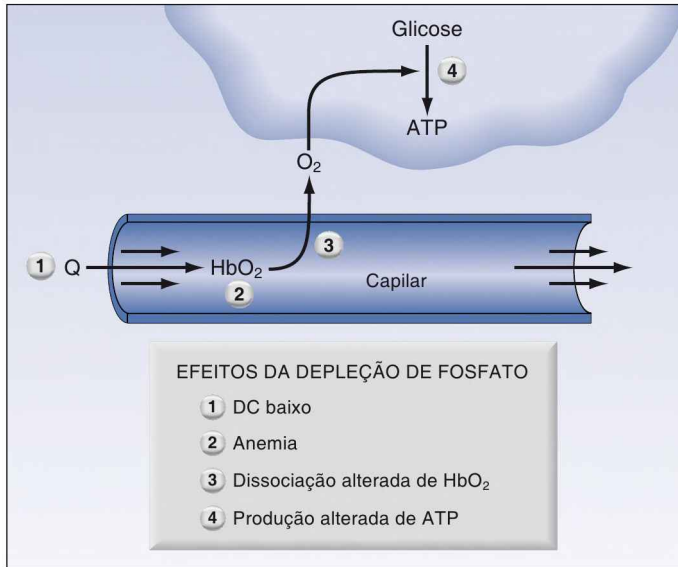


FIGURA 38.3 Efeitos da depleção de fosfato que podem prejudicar a utilização de energia nas células. Ver explicação no texto. ATP, adenosina-trifosfato; DC, débito cardíaco.

1. *Débito cardíaco*: a depleção de fosfato pode reduzir a contratilidade miocárdica e o DC. Os pacientes hipofosfatêmicos com insuficiência cardíaca demonstraram uma melhora no desempenho cardíaco após a suplementação de fosfato (28).
2. *Eritrócitos*: a redução da produção de fosfatos de alta energia pela glicólise nos eritrócitos pode reduzir a deformabilidade das células vermelhas. Isso pode explicar por que a hipofosfatemia grave pode ser acompanhada por anemia hemolítica (26).
3. *Dissociação da oxiemoglobina*: a depleção de fosfato é acompanhada por depleção de 2,3-difosfoglicerato, deslocando a curva de dissociação da oxiemoglobina para a esquerda. Quando isso ocorre, a hemoglobina (Hb) é menos propensa a liberar oxigênio para os tecidos.
4. *Disponibilidade energética*: a depleção de fosfato reduz a disponibilidade de energia celular impedindo a produção de compostos fosfatados de alta energia (ATP).

Fraqueza muscular

Um dos relatos existentes mostra a presença de fraqueza muscular respiratória e de dificuldade para retirar gradualmente a ventilação mecânica em pacientes com hipofosfatemia grave (29). Entretanto, outros estudos mostram que não há fraqueza significativa dos músculos respiratórios em associação com hipofosfatemia (30). Nos dias atuais, há poucas evidências de alguma ligação entre depleção de fosfato e fraqueza muscular clinicamente aparente.

Terapia de reposição de cálcio intravenosa

Solução	Conteúdo de PO ₄	Outros conteúdos	
Fosfato de sódio	93 mg (3 mmol)/mL	Na ⁺ : 4,0 mEq	
Fosfato de potássio	93 mg (3 mmol)/mL	K ⁺ : 4,3 mEq	
Reposição IV de PO ₄ pelo peso corporal†			
PO ₄ Sérico (mg/dL)	40 a 60 kg	61 a 80 kg	81 a 120 kg
< 1	30 mmol	40 mmol	50 mmol
1 a 1,7	20 mmol	30 mmol	40 mmol
1,8 a 2,5	10 mmol	15 mmol	20 mmol

†Se o nível plasmático de K⁺ for ≥ 4 mEq/L, deve-se usar o fosfato de sódio, mas, se o nível plasmático de K⁺ for < 4 mEq/L, deve-se usar o fosfato de potássio. O tempo de infusão é de seis horas. Da Referência 31.

Terapia de reposição de fosfato

A reposição intravenosa de fosfato é recomendada para todos os pacientes com hipofosfatemia grave (i.e., PO₄ sérico abaixo de 1,0 mg/dL ou 0,3 mmol/L) e para pacientes com hipofosfatemia de qualquer grau que também tenham disfunção cardíaca, insuficiência respiratória, fraqueza muscular ou oxigenação tecidual reduzida. As soluções de fosfato e recomendações de dosagem são mostradas na Tabela 38.5 (31).

Terapia de manutenção

A dose diária normal de manutenção do fósforo é de 1.200 mg, se dada via oral (32). A dose de manutenção IV do PO₄ é mais baixa, em torno de 800 mg/dia, pois somente 70% do fosfato administrado oralmente é absorvido pelo TGI.

HIPERFOSFATEMIA

A maioria dos casos de hiperfosfatemia em UTI resulta da excreção reduzida de PO₄ por insuficiência renal ou liberação de PO₄ pelas células rompidas (p. ex., rabdomiólise ou lise tumoral).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da hiperfosfatemia incluem: (a) formação de complexos insolúveis de cálcio-fosfato (com deposição nos tecidos moles) e (b) hipocalcemia aguda (com tetania) (11). Porém, faltam informações sobre a prevalência ou o significado dessas manifestações em pacientes de UTI.

Tratamento

Há duas abordagens à hiperfosfatemia. A primeira é a promoção da ligação de PO₄ no TGI superior, que pode reduzir o PO₄ sérico mesmo na ausência

de qualquer ingestão oral de fosfato (i. e., diálise GI). O sucralfato ou os antiácidos contendo alumínio podem ser usados para esse fim. Em pacientes com hipocalcemia significativa, tabletes de acetato de cálcio (PhosLo, Brain-tree Labs) podem ajudar a elevar o cálcio sérico enquanto baixam o PO_4 sérico. Cada tablete de acetato de cálcio (667 mg) contém 8,45 mEq de cálcio elementar. A dose recomendada é dois tabletes, três vezes por dia (33, 34).

A outra abordagem à hiperfosfatemia é aumentar a eliminação de PO_4 com a hemodiálise. Isso é reservado para pacientes com insuficiência renal e raramente é necessário..

PALAVRA FINAL

Independentemente dos danos potenciais, os distúrbios causados pelo cálcio e fósforo se caracterizam pela ausência de consequências adversas aparentes. Provavelmente os níveis anormais de cálcio e fósforo no plasma sejam marcadores de enfermidades e não de anormalidades que exijam algum tipo de correção. Por outro lado, alguns pontos merecem ênfase:

Para o cálcio:

1. Para pacientes com hipoalbuminemia, não se usa nenhum dos fatores de correção propostos para ajustar a concentração plasmática de cálcio (pois eles não são confiáveis). Deve-se medir o cálcio ionizado nesses pacientes.
2. A depleção de magnésio, que é comum em pacientes de UTI, deve sempre ser considerada como uma possível causa de hipocalcemia.
3. Como as infusões de cálcio podem ser lesivas, o cálcio intravenoso deve ser reservado somente para casos de hipocalcemia sintomática (que, como já foi mencionado, não é uma ocorrência comum).

Para o fósforo:

1. Observam-se os níveis plasmáticos de PO_4 cuidadosamente ao se iniciar a nutrição parenteral, devido ao risco de hipofosfatemia. Isso também se aplica à prática de usar infusões contínuas de insulina para o controle glicêmico estrito.
2. Observa-se hipofosfatemia em pacientes recebendo sucralfato para profilaxia da hemorragia de úlceras de estresse.

REFERÊNCIAS

Revisões de cálcio

1. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet* 1998; 352:306–311.
2. Baker SB, Worthley LI. The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism: part I. *Physiology. Crit Care Resusc* 2002; 4:301–306.
3. Weaver CM, Heaney RP. Calcium. In: Shils ME, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 194–210.

Cálcio plasmático

4. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT, et al. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- and hypocalcemia in the critically ill. *Crit Care Med* 2003; 31:1389–1393.
5. Byrnes MC, Huynh K, Helmer SD, et al. A comparison of corrected serum calcium levels to ionized calcium levels among critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2005; 189:310–314.
6. Forman DT, Lorenzo L. Ionized calcium: its significance and clinical usefulness. *Ann Clin Lab Sci* 1991; 21:297–304.

Hipocalcemia ionizada

7. Moritoki E, Kim I, Nichol A, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med* 2011; 39:314–321.
8. Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992; 20:251–262.
9. Burchard KW, Simms HH, Robinson A, et al. Hypocalcemia during sepsis. Relationship to resuscitation and hemodynamics. *Arch Surg* 1992; 127:265–272.
10. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330:1198–1210.
11. Baker SB, Worthley LI. The essentials of calcium, magnesium and phosphate metabolism: part II. Disorders. *Crit Care Resusc* 2002; 4:307–315.
12. Zaloga G. Divalent cations: calcium, magnesium, and phosphorus. In: Chernow B., ed. *The pharmacologic approach to the critically ill patient*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
13. Shapiro MJ, Mistry B. Calcium regulation and nonprotective properties of calcium in surgical ischemia. *New Horiz* 1996; 4:134–138.
14. Trump BF, Berezsky IK. Calcium-mediated cell injury and cell death. *FASEB J* 1995; 9:219–228.

Hipercalcemia ionizada

15. McCurdy MT, Shanholtz CB. Oncologic emergencies. *Crit Care Med* 2012; 40:2212–2222.
16. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:373–379.
17. Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol* 2004; 24:48–54.

Hipofosfatemia

18. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care* 2010; 14:R147. (An open access journal).
19. French C, Bellomo R. A rapid intravenous phosphate replacement protocol for critically ill patients. *Critical Care Resusc* 2004; 6:175–179.
20. Fiaccadori E, Coffrini E, Fracchia C, et al. Hypophosphatemia and phosphorus depletion in respiratory and peripheral muscles of patients with respiratory failure due to COPD. *Chest* 1994; 105:1392–1398.
21. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137:203–220.
22. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med* 2005; 20:155–159.
23. Paleologos M, Stone E, Braude S. Persistent, progressive hypophosphatemia after voluntary hyperventilation. *Clin Sci* 2000; 98:619–625.
24. Bodenhamer J, Bergstrom R, Brown D, et al. Frequently nebulized beta-agonists for asthma: effects on serum electrolytes. *Ann Emerg Med* 1992; 21:1337–1342.
25. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, et al. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med* 1998; 104:40–47.

26. Miller SJ, Simpson J. Medication-nutrient interactions: hypophosphatemia associated with sucralfate in the intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 1991; 6:199–201.
27. King AL, Sica DA, Miller G, et al. Severe hypophosphatemia in a general hospital population. *South Med J* 1987; 80:831–835.
28. Davis SV, Olichwier KK, Chakko SC. Reversible depression of myocardial performance in hypophosphatemia. *Am J Med Sci* 1988; 295:183–187.
29. Agusti AG, Torres A, Estopa R, et al. Hypophosphatemia as a cause of failed weaning: the importance of metabolic factors. *Crit Care Med* 1984; 12:142–143.
30. Gravelyn TR, Brophy N, Siegert C, et al. Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. *Am J Med* 1988; 84:870–876.
31. Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, et al. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg* 2004; 198:198–204.
32. Knochel JP. Phosphorous. In: Shils ME, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 211–222.

Hiperfosfatemia

33. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, et al. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1663–1682.
34. Lorenzo Sellares V, Torres Ramirez A. Management of hyperphosphataemia in dialysis patients: role of phosphate binders in the elderly. *Drugs Aging* 2004; 21:153–165.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

O ABDOME E A PELVE

A obscuridade é penosa tanto para o espírito como para os olhos.

David Hume

PANCREATITE E INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

*A medicina é uma ciência que se desenvolveu e progrediu bastante.
Percebo que há muita interação, porém pouca criatividade.*

Sir Francis Bacon
1605

As condições descritas neste capítulo (i.e., pancreatite necrosante e insuficiência hepática) compartilham as seguintes características: (a) ambas estão associadas a lesões em vários órgãos, (b) ambas continuam sendo afetadas por infecções de patógenos que se localizam nos intestinos, (c) o tratamento de ambas as condições é principalmente de suporte, e (d) as taxas de mortalidade são elevadas e não sofreram mudanças nos últimos tempos. O tratamento de pacientes com insuficiência hepática é um desafio especial devido ao grande número de funções de suporte à vida (incluindo a produção de aproximadamente 20.000 proteínas) que se perdem durante a ocorrência de falência hepática.

PANCREATITE AGUDA

Pancreatite aguda é uma condição inflamatória no pâncreas que se caracteriza pela presença de dor abdominal e de níveis elevados de enzimas pancreáticas (amilase, lipase) no sangue. Foram identificados dois tipos de pancreatite (1):

1. *Pancreatite edematosa* é a forma mais comum da doença e se caracteriza por infiltrações inflamatórias no pâncreas, sem envolvimento de outros órgãos. Em geral, a apresentação clínica é um período autolimitado de dor abdominal, náusea e vômito. A taxa de mortalidade é baixa (< 2%) (2) e raramente o tratamento exige cuidados na UTI.

2. *Pancreatite necrosante* ocorre em 10 a 15% dos casos (1) e se caracteriza pela presença de áreas de destruição necrótica no pâncreas, normalmente acompanhada de inflamação sistêmica progressiva e de lesões inflamatórias em um ou mais órgãos extra-abdominais (p. ex., pulmões, rins e sistema circulatório). A taxa de mortalidade pode atingir 40% (2) e, em geral, o tratamento exige cuidados na UTI.

Etiologias

De acordo com a Tabela 39.1, a pancreatite apresenta várias etiologias. Aproximadamente 90% dos casos estão relacionados a cálculos biliares (40% dos casos), a abuso de bebidas alcoólicas (30% dos casos) ou são idiopáticos (20% dos casos) (2, 4, 5). As causas menos comuns incluem trauma abdominal, hipertrigliceridemia grave (níveis séricos > 1.000 mg/dL), medicamentos (p. ex., paracetamol, pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol, omeprazol, furosemida), infecções (p. ex., HIV, citomegalovírus, micoplasma, *Legionella*) e vasculites (lúpus e poliarterite nodosa).

Diagnóstico

O diagnóstico de pancreatite aguda exige: (a) elevação nos níveis séricos das enzimas pancreáticas (amilase e lipase) até pelo menos três vezes o limite superior dos valores normais, e (b) evidências de pancreatite em tomografia computadorizada (TC) com contraste (1).

Enzimas pancreáticas

AMILASE: a amilase é uma enzima que fragmenta o amido em pequenos polissacarídeos. As fontes principais de amilase são o pâncreas, as glândulas salivares e as tubas uterinas. Os níveis séricos da amilase começam a se elevar entre 6 a 12 horas após o início de pancreatite aguda, retornando aos níveis normais dentro de três a cinco dias. Elevações nos níveis séricos de amilase em até três vezes o limite superior em relação aos valores normais (limiar para o diagnóstico de pancreatite aguda) têm alta sensibilidade (> 90%) e baixa especificidade (até 70%) para o diagnóstico de pancreatite aguda (6).

A baixa especificidade da amilase sérica é o reflexo de várias condições que podem elevar os níveis séricos. A Tabela 39.2 apresenta uma lista dessas

Etiologia da pancreatite aguda

Causas principais

Cálculos biliares (40%)
Consumo de álcool (30%)
Idiopáticas (20%)

Causas menos comuns

Trauma abdominal
Hipertrigliceridemia
Medicamentos[†]
Infecções[‡]
Vasculite

[†]Inclui paracetamol, omeprazol, metronidazol, trimetoprim-sulfametoxazol, furosemida e ácido valproico. [‡]Inclui HIV, citomegalovírus, micoplasma e *Legionella*. A prevalência relatada está entre parênteses.

condições (7). Em torno de 25% das condições não pancreáticas apresentadas nesta tabela poderão resultar em níveis séricos de amilase que se sobrepõem aos níveis observados em casos de pancreatite aguda (8). As condições que merecem ser mencionadas são parotidite, gravidez ectópica rota e intoxicação aguda por ingestão de álcool. Cabe ressaltar que existem relatos de *hiperamilasemia salivar em 40% de casos de intoxicação aguda por ingestão de álcool* (6). (*Nota: a faixa de referência de amilase sérica não foi mencionada porque, com frequência, varia de acordo com o laboratório clínico.*)

LIPASE: a lipase é uma enzima que provoca hidrólise nos triglicerídeos para formar glicerol e ácidos graxos. As fontes principais de lipase são órgãos como a língua, o pâncreas, o fígado, o intestino e as lipoproteínas em circulação. Nos casos de pancreatite aguda, os níveis séricos da lipase começam a se elevar antes que a amilase sérica (4-8 horas) e permanecem elevados por mais tempo (8-14 dias).

Como na amilase, a Tabela 39.2 mostra que existem várias condições não pancreáticas que elevam os níveis séricos da lipase. Todavia, ao contrário da amilase, raramente, as condições não pancreáticas elevam a lipase em níveis séricos que possam se sobrepor aos níveis observados em casos de pancreatite aguda (8). Portanto, *considera-se a lipase sérica mais específica que a amilase sérica para o diagnóstico de pancreatite aguda*. A elevação na lipase sérica em até três vezes o limite superior do valor normal tem sensibilidade e especificidade de 80 a 100% para pancreatite aguda (6).

RECOMENDAÇÃO: *a lipase sérica pode ser utilizada isoladamente para avaliações diagnósticas de pancreatite*. A inclusão do exame de amilase sérica não aumenta a precisão diagnóstica (6). No entanto, os exames das enzimas pancreáticas não podem ser utilizados para avaliar a gravidade da doença (6).

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) com contraste é o teste diagnóstico mais confiável para detectar pancreatite aguda, para identificar o tipo da doença (edematosa vs. necrosante) e para localizar complicações (p. ex., infecções).

Fontes de níveis séricos elevados da amilase e da lipase

Condições

Pancreatite
Colecistite
Insuficiência renal
Parotidite (amilase)
Úlcera péptica
Obstrução intestinal ou infarto
Doença hepática
Gravidez ectópica rota (amilase)
Cetoacidose diabética

Medicamentos e outros agentes[†]

Amilase:
Intoxicação por etanol
Amido hidroxietílico
Bloqueadores da histamina H₂
Metoclopramida
Opiáceos

Lipase:
Infusões lipídicas
Metilprednisolona
Opiáceos

[†]Inclui apenas substâncias que provavelmente sejam encontradas em pacientes de UTIs. Ver a Referência 7.

A Figura 39.1 mostra a imagem por TC com contraste de um caso de pancreatite edematosa. O pâncreas está espesso e aparece com realce total, e as bordas estão embaçadas, o que é uma característica de edema pancreático. A comparação dessa imagem com a Figura 39.2 revela a presença de uma grande área não realçada pelo contraste na região do colo e do corpo do pâncreas. Isso representa a presença de necrose pancreática e identifica a condição como pancreatite necrosante. *A necrose pancreática pode não estar totalmente evidente em imagens por TC na primeira semana após o início dos sintomas (1), de maneira que é recomendável repetir as imagens em pacientes com sintomas persistentes ou com pancreatite grave.*

Nas situações em que não for possível administrar contraste IV (devido à alergia a corantes ou de níveis de creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL), provavelmente, as imagens por TC não consigam fazer a distinção entre pancreatite edematosa e necrosante.

Avaliação biliar

Considerando-se que nos Estados Unidos os cálculos renais são a causa principal de pancreatite aguda (4), recomenda-se avaliar a vesícula e a árvore biliar em todos os casos de confirmação da doença. As imagens por TC com contraste são suficientes para esse tipo de avaliação, porém, nos casos em que a varredura por TC não for conclusiva, ou não tenha sido feita, a ultrasonografia (US) é a melhor alternativa.



FIGURA 39.1 Imagem por TC com contraste mostrando um caso de pancreatite edematosa. A figura mostra expansão do pâncreas (indicada pela linha tracejada) com realce total. Além disso, há uma mancha cobrindo a borda do pâncreas, que caracteriza a formação de edema. O realce da imagem foi feito com meios digitais.

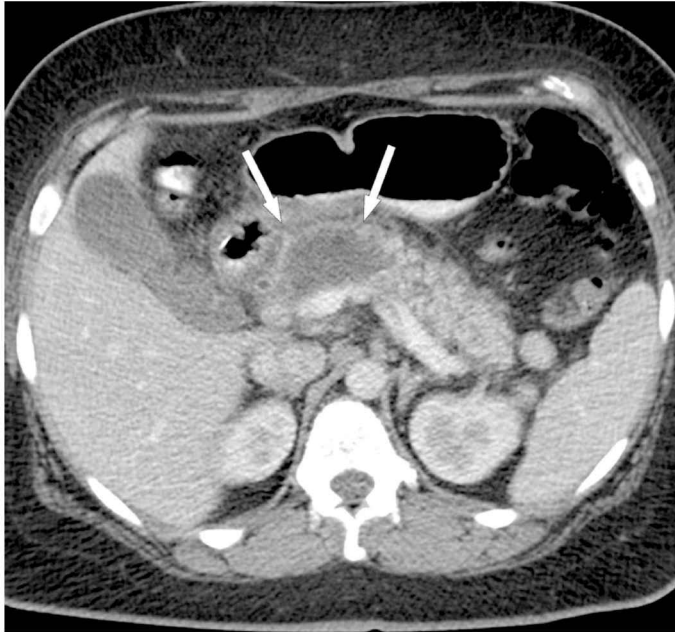


FIGURA 39.2 Imagem por TC com contraste mostrando um caso de pancreatite necrosante. A área não realçada pelo contraste (indicada pelas setas) representa a necrose no colo e no corpo do pâncreas. Esta imagem foi obtida na Referência 1.

PANCREATITE GRAVE

A pancreatite grave é definida como aguda (em geral, necrosante) e está associada a alguma lesão permanente (> 48 horas) em pelo menos algum outro sistema orgânico (1). A causa de lesão orgânica extrapancreática se caracteriza por inflamação sistêmica progressiva (assemelha-se a sepse grave e choque séptico), sendo que os órgãos envolvidos com maior frequência são os pulmões (SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo, do inglês *acute respiratory distress syndrome*), os rins (lesão renal aguda) e o sistema circulatório (hipotensão e choque circulatório). As enzimas pancreáticas e as imagens por TC têm uma fraca correlação com a gravidade clínica desta condição.

O tratamento de pancreatite grave é mais eficaz nos ambientes de UTI e inclui as seguintes medidas: (a) remoção da condição precipitante (p. ex., cálculos biliares que estiverem provocando a obstrução), (b) cuidados de suporte para lesões em órgãos extrapancreáticos (p. ex., ventilação mecânica [VM] para SDRA), (c) suporte nutricional logo no início com alimentação por meio de sondas enterais, e (d) tratamento de complicações intra-abdominais (p. ex., infecções).

Suporte circulatório

O suporte circulatório inclui ressuscitação volêmica e administração de medicamentos vasopressores, em caso de necessidade.

Terapia com líquidos

A pancreatite grave está associada à perda intravascular de líquidos por meio de extravazamentos em capilares sistêmicos, sendo que a hipovolemia resultante poderá produzir necrose pancreática adicional. Por essa razão, terapias agressivas com líquidos podem ser recomendadas na fase inicial do curso de pancreatite grave (9). Não há um consenso sobre o melhor tipo de líquido (coloide ou cristalóide), embora, atualmente, os líquidos cristalóides sejam a escolha mais popular. Apresenta-se, a seguir um resumo do regime inicial de ressuscitação volêmica:

1. Infusão de 20 mL/kg (em torno de 1,5 litros) de líquido cristalóide durante 60 a 90 minutos.
2. Manutenção de uma taxa de infusão de até 250 mL/h durante as próximas 24 a 48 horas para manter uma pressão arterial média (PAM) igual ou superior a 65 mmHg e um débito urinário igual ou superior a 0,5 mL/kg/h.

CUIDADO: infusões de volume agressivas não melhoraram os resultados em casos de pancreatite grave (10) e, além disso, essa prática pode ser prejudicial porque promove a formação de edemas, que, por sua vez, poderão agravar condições como SDRA e aumentar o risco de ocorrência da síndrome abdominal compartimental. Portanto, após a infusão inicial de 20 mL/kg, a taxa de infusão deverá ser titulada de acordo com a pressão arterial (PA) e o débito urinário desejado, porém não poderá exceder 250 mL/h. Deve-se iniciar a terapia com vasopressores nas situações em que a infusão de volume não atingir as metas hemodinâmicas previstas.

Terapia com vasopressores

Não há recomendações oficiais sobre a aplicação da terapia com vasopressores em casos de pancreatite grave, embora a norepinefrina seja uma opção adequada. A taxa de infusão inicial é de 0,1 µg/kg/min, que, a seguir, deverá ser titulada para manter uma PAM igual ou superior a 65 mmHg. Todos os vasconstritores diminuem o fluxo sanguíneo esplâncnico (em especial, a fenilefrina) e possivelmente agravam a necrose pancreática. Por isso, recomenda-se titular com muita cautela as taxas de infusão (e evitar o uso de fenilefrina).

Antibióticos profiláticos

Aproximadamente um terço de pacientes com pancreatite necrosante desenvolve infecções em áreas necróticas do pâncreas (11). Na maioria dos casos, os patógenos são organismos entéricos Gram-negativos e, em geral, as infecções começam a surgir entre 7 a 10 dias após o início da doença. Além das dificuldades com a erradicação, essas infecções estão associadas a um au-

mento nas taxas de mortalidade (11). Infelizmente, a profilaxia antibiótica não diminui a incidência de infecções pancreáticas e não influencia a taxa de mortalidade em casos de pancreatite grave (12). Conseqüentemente, *não se recomenda o uso de antibióticos profiláticos em casos de pancreatite necrosante* (11).

Suporte nutricional

Recomenda-se iniciar o suporte nutricional o quanto antes (dentro de 48 horas após o início da doença) com auxílio de sondas enterais, caso seja possível (13).

Nutrição enteral

A preferência pela nutrição enteral se baseia na capacidade da alimentação por sonda exercer um efeito trófico na mucosa intestinal. Esse efeito ajuda a manter a integridade estrutural e funcional da mucosa intestinal, diminuindo, assim, o risco de translocações bacterianas ao longo da parede dos intestinos (considerada a via principal de infecções pancreáticas). Estudos clínicos revelaram que a *nutrição enteral está associada a um número menor de infecções, a menos insuficiência multiorgânica e a uma taxa mais baixa de mortalidade, em comparação com a nutrição parenteral*, em pacientes portadores de pancreatite grave (14). (O Capítulo 48 descreve o efeito da nutrição enteral com mais detalhes.)

SÍTIO DE ALIMENTAÇÃO: a alimentação feita através de sondas deve ser infundida no jejuno com sondas mais longas que possam ser inseridas com orientação fluoroscópica ou endoscópica. Como alternativa, pode-se criar uma jejunostomia nos casos de pacientes que precisarem de laparotomia para desbridamento pancreático. Nos dias atuais, a alimentação nasogástrica não é recomendada, embora um estudo pequeno tenha comprovado que não há danos aparentes com esse tipo de nutrição em casos de pancreatite grave (15).

REGIME DE ALIMENTAÇÃO: como o jejuno não tem a mesma capacidade de armazenamento que o estômago, as nutrições jejunais deverão avançar mais lentamente que a alimentação gástrica. O efeito diluente das secreções gástricas também se perde no jejuno, de maneira que as fórmulas de alimentação isotônicas são preferíveis às fórmulas hipertônicas. A nutrição por sonda padronizada (polimérica) pode ser utilizada na nutrição jejunal (13), mas em pacientes com diarreia as fórmulas elementares são a melhor opção (as fórmulas elementares possuem baixo teor de gordura e disponibilizam as proteínas na forma de aminoácidos individuais que, presumivelmente, são digeridos com mais facilidade).

Complicações abdominais

Infecção pancreática

De maneira geral, o reaparecimento ou persistência de inflamações sistêmicas e a insuficiência multiorgânica entre 7 a 19 dias após o início da doença são prenúncios do surgimento de infecções em casos de pancreatite necrosante. A Figura 39.3 mostra que varreduras por TC com contraste podem

revelar a presença de bolhas de gás nas áreas necróticas do pâncreas. Em casos de suspeita de infecção, sem evidências de bolhas de gás nas imagens por TC, é necessário obter culturas nas áreas necróticas do pâncreas (com auxílio de aspiração com agulha orientada por TC). O desbridamento cirúrgico (*necrosectomia*) é o tratamento de escolha para necrose pancreática infeccionada (11).

Síndrome compartimental abdominal

Existem várias fontes de elevação na pressão intra-abdominal em casos de pancreatite grave, incluindo acúmulo de líquido peripancreático, ascite e edema na parede intestinal (exacerbado por infusões de volume agressivas). A síndrome compartimental abdominal (SCA) foi identificada em 55% de pacientes com pancreatite grave (16), porém, talvez, essa estimativa seja exagerada porque se baseou em estudos que utilizaram níveis relativamente baixos de pressões abdominais (15 a 20 mmHg) para o diagnóstico de SCA. Não obstante, a SCA é mais comum do que se imaginava em casos de pancreatite grave, sendo imprescindível fazer medições da pressão abdominal em qualquer paciente com pancreatite aguda que desenvolve insuficiência renal oligúrica (ver mais informações sobre SCA no Capítulo 34).

Pancreatite causada por cálculos biliares

Nos casos em que a pancreatite aguda estiver associada a cálculos biliares, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) precoce é indicada para obstrução biliar ou evidência de colangite (i.e., febre e aumento no nível de enzimas hepáticas) (17).

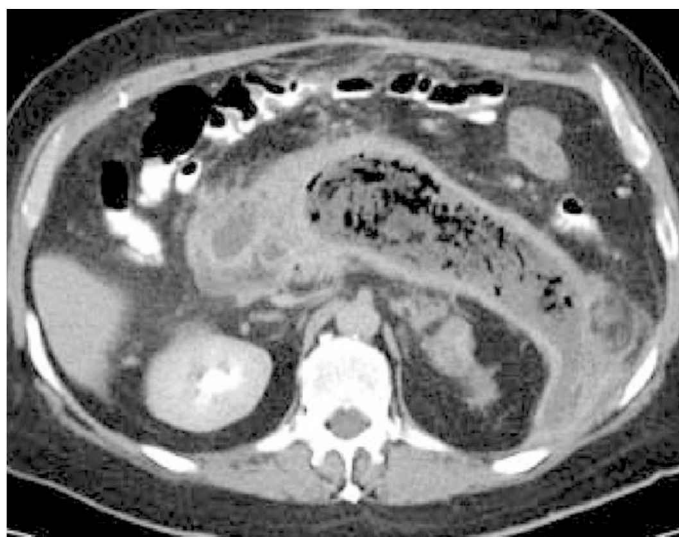


FIGURA 39.3 Imagem por TC com contraste mostrando necrose extensiva no pâncreas com inúmeras bolhas de gás, indicando a presença de infecção.

INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

Tipos de insuficiência hepática

Há dois tipos de insuficiência hepática que se apresentam em UTIs: (a) insuficiência hepática aguda e (b) a insuficiência hepática crônico-agudizada.

Insuficiência hepática aguda

A insuficiência hepática aguda é uma deterioração abrupta e rápida da função hepática, sem doença hepática prévia. Trata-se de uma condição incomum com incidência anual de um a seis casos em um milhão de pessoas em países desenvolvidos (18). A maior parte dos casos resulta de hepatite viral ou lesões hepáticas induzidas por medicamentos, e a manifestação clínica principal se caracteriza por encefalopatia hepática grave. A causa principal de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos é a superdosagem de paracetamol (o Capítulo 54 apresenta uma descrição de hepatotoxicidade por paracetamol).

Insuficiência hepática crônico-agudizada

A maioria dos casos de insuficiência hepática envolve pacientes portadores de doença hepática crônica (cirrose) que sofrem uma deterioração rápida da função hepática, como resultado de alguma condição precipitante, em geral uma infecção ou hemorragia varicosa (19). De maneira geral, as manifestações clínicas incluem sinais de inflamação sistêmica (febre, leucocitose, etc.), aumento de ascite, alterações no estado mental (encefalopatia hepática) e deterioração na função renal. O texto a seguir descreve a avaliação e o tratamento desse grupo de pacientes. A taxa de mortalidade é significativa nesse grupo de indivíduos, variando de 35 a 70% (19, 20).

Peritonite bacteriana espontânea

Entre os pacientes com insuficiência hepática crônico-agudizada e ascite, 10 a 27% apresentam evidências de infecção no líquido ascítico, sem um sítio primário aparente de infecção (21). Essa condição é conhecida por *peritonite bacteriana espontânea* (PBE), sendo que o mecanismo presumido é a translocação de patógenos entéricos pela mucosa intestinal para o interior do líquido peritoneal. A cirrose predispõe a PBE porque altera a função normal do fígado de erradicar patógenos entéricos que se deslocam ao longo da parede intestinal. Na maior parte dos casos de PBE, apenas um único organismo é isolado, sendo que os isolados são bacilos aeróbios Gram-negativos (em especial, o *Escherichia coli*) em 70% dos casos e cocos aeróbios Gram-positivos (em especial, a espécie de estreptococos) em 25% dos casos (21).

Características clínicas

Febre, dor abdominal e dor à descompressão estão presentes em pelo menos 50% dos casos de PBE, embora a condição possa ser assintomática em até um terço de casos (21).

Abordagem diagnóstica

A paracentese diagnóstica é um procedimento que se aplica em todos os pacientes com cirrose e ascite internados em UTIs para tratamento de insuficiência hepática crônico-agudizada. Contagens absolutas de neutrófilos iguais ou superiores a 250 células/mm³ no líquido ascítico pressupõem a presença de infecção e são uma indicação para início imediato de terapia antimicrobiana empírica. *Amostras de cultura de líquido ascítico devem ser injetadas diretamente em frascos de hemocultura ao lado do leito, porque os métodos-padrão de cultura têm uma capacidade diagnóstica de apenas 50% em casos de PBE provável (22).*

Tratamento

A cefotaxima (2 g IV a cada oito horas) é o antibiótico preferido para casos com suspeita de PBE, ou qualquer outra cefalosporina de terceira geração (21-23). Infelizmente, a taxa de mortalidade em casos de PBE varia entre 30 e 40%, apesar da cobertura antibiótica adequada (22). Esse índice de mortalidade talvez se explique pelo fato de que 30% dos pacientes com esta condição desenvolvem síndrome hepatorenal (23), cuja taxa de mortalidade é superior a 50% (ver mais adiante a descrição desta síndrome).

INFUSÕES DE ALBUMINA: levando-se em consideração que a hipoperfusão renal desempenha papel importante na patogênese da síndrome hepatorenal (ver mais adiante), alguns estudos clínicos avaliaram o papel das infusões de albumina em casos de PBE. Os resultados desses estudos indicam que as infusões de albumina diminuem a incidência de síndrome hepatorenal em PBE, porém apenas em pacientes de alto risco, isto é, pacientes com BUN (do inglês *blood urea nitrogen*) > 30 mg/dL, creatinina > 1 mg/dL e bilirrubina > 4 mg/dL (24). O regime recomendado para infusões de albumina é o seguinte (24):

Primeiro dia: infusão de 1,5 g/kg de peso corporal dentro de seis horas após o diagnóstico de PBE.

Terceiro dia: 1,0 g/kg de peso corporal.

Neste momento, não está suficientemente claro se o benefício da albumina é um efeito de expansão volêmica ou se está relacionado a qualquer outro efeito (p. ex., a albumina tem atividade antioxidante e pode também ligar-se às citocinas).

Tratamento de ascite

A formação de ascite em pacientes com cirrose é, em parte, resultado da retenção de sódio pelos rins em resposta à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. O objetivo do tratamento da ascite é neutralizar a retenção de sódio por meio da administração de diuréticos (furosemida e espirolactona) e restringir a ingestão de sódio.

Restrição de sódio

Caso seja possível, a ingestão diária de sódio deve se restringir a 2 g (88 mEq) (22). Com frequência, essa meta não é realista em pacientes hospitalizados

(que necessitam de infusões de solução salina ou de Ringer lactato por uma série de razões), embora ingestões mais elevadas de sódio sejam toleradas nos casos em que as perdas urinárias diárias forem superiores a 88 mEq (i.e., durante as terapias à base de diuréticos). A restrição à ingestão de líquidos torna-se desnecessária, a não ser em casos de hiponatremia sintomática.

Espironolactona

A ação da aldosterona para promover retenção de sódio em pacientes cirróticos poderá ser antagonizada pela espironolactona. A administração deve ser por via oral (ou por uma sonda para alimentação), uma vez ao dia, com dose inicial de 100 mg. A dose diária poderá ser aumentada em incrementos de 100 mg, em caso de necessidade, até a dose diária máxima de 400 mg. Não se recomenda o uso isolado de espironolactona devido ao risco de hipercaliemia (22).

Furosemida

A terapia diurética com furosemida promove a perda urinária de sódio e diminui o risco de hipercaliemia causada pela espironolactona. A dose inicial é 40 mg (por via oral ou intravenosa), podendo ser aumentada gradualmente em incrementos de 40 mg, até atingir a dose diária máxima de 160 mg, em caso de necessidade. A furosemida não deve ser usada isoladamente, tendo em vista que é menos eficaz que a espironolactona para tratamento de ascite relacionada à cirrose (22).

Paracentese de grande volume

Pacientes com ascite tensa podem sentir alívio imediato com paracentese de grande volume. É possível remover um volume de cinco litros em "uma única vez" sem consequências hemodinâmicas adversas (25). No caso de remoção de volumes maiores, a albumina poderá ser infundida em uma dose de 8,5 mg/kg para cada litro de líquido removido (23).

Resultados finais

Não há nenhum limite para perda diária de peso em pacientes cirróticos com edema e ascite (22). A perda hídrica é permitida até se atingir o nível de peso corporal basal ou na fase pré-mórbida, ou até surgirem evidências de azotemia pré-renal. Elevação na creatinina sérica para 2 mg/dL é uma indicação para interromper a terapia à base de diuréticos. Evitar diurese excessiva é uma consideração importante para limitar o risco da síndrome hepatorenal (ver mais adiante).

Aproximadamente 10% de pacientes com cirrose e ascite são resistentes à terapia diurética (22). O prognóstico nessa situação é ruim, devendo se considerar a hipótese de transplante de fígado.

Síndrome hepatorenal

A síndrome hepatorenal (SHR) é uma insuficiência renal funcional (i.e., ocorre sem doença renal intrínseca) que ocorre em pacientes com estado

avançado de cirrose, principalmente aqueles com peritonite bacteriana espontânea ou sepse de outra fonte (26).

Patogênese

A SHR é o resultado de alterações hemodinâmicas nas circulações esplâncnica e renal. A cirrose está associada à vasodilatação esplâncnica, sendo que a resposta neuro-humoral (sistema renina) a essa vasodilatação provoca vasoconstrição em outros órgãos, incluindo os rins (26). A vasoconstrição renal cria uma situação em que a taxa de filtração glomerular é vulnerável a pequenas reduções no débito cardíaco (DC). A sepse também está associada à vasodilatação esplâncnica, o que explica a associação entre sepse e SHR.

Diagnóstico

A Tabela 39.3 mostra os critérios diagnósticos para SHR. Esses critérios incluem alteração renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dL) que não responde a infusões de albumina e nenhuma outra fonte provável de disfunção renal (i.e., medicamentos nefrotóxicos, choque ou doença renal parenquimatosa).

Tratamento

O objetivo do tratamento da SHR é corrigir as alterações hemodinâmicas responsáveis pela doença. As terapias de primeira linha incluem um vasoconstritor esplâncnico (terlipressina, um análogo da vasopressina) e um expansor de volume (albumina). A Tabela 39.3 mostra o regime de dosagem mais eficaz. Em torno de 50% de pacientes com SHR melhoram a função renal com esse regime (26, 27). No entanto, *poderá haver recidivas frequentes de SHR após a interrupção da terapia* e a sobrevida no longo prazo depende de transplante de fígado (26). A derivação portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPPS, do inglês *transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt*) melhora a função renal em casos de SHR, porém, como promove encefalopatia hepática, esse procedimento é reservado para candidatos a transplante que não respondem à farmacoterapia.

Abordagem clínica da síndrome hepatorenal

Critérios Diagnósticos

1. Cirrose com ascite.
2. Creatinina sérica > 1,5 mg/dL.
3. Nenhuma melhora na função renal após dois dias de infusões de albumina e sem diuréticos.
4. Sem evidências de choque.
5. Sem medicamentos nefrotóxicos.
6. Sem evidências de doença renal parenquimatosa.

Tratamento

1. Terlipressina: 1 a 2 mg IV em intervalos de 4 a 6 horas.
Albumina: 1 g/kg (até 100 mg) no primeiro dia e a seguir 20 a 40 mg diariamente[†].
2. TIPPS: se a resposta ao # 1 for subótima.
3. Transplante de fígado: tratamento ideal.

[†]Interromper se a albumina sérica > 4,5 g/dL. Esta tabela foi extraída da Referência 26.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

A insuficiência hepática produz um tipo de encefalopatia que se caracteriza pela presença de edema cerebral, raciocínio desordenado e alteração na consciência. Encefalopatia hepática é a manifestação dominante nos casos de insuficiência hepática aguda, e na insuficiência hepática crônico-agudizada, é precedida por algum insulto agudo (p. ex., hemorragia varicosa). A amônia foi identificada como fator importante na patogênese de encefalopatia hepática (28).

Patogênese

A amônia (NH_3) é um subproduto da degradação proteica e é produzida principalmente nos intestinos (e em menor extensão nos músculos esqueléticos e nos rins). O fígado desempenha papel importante na depuração da amônia convertendo-a em ureia no ciclo da ureia. Esse mecanismo depurativo altera-se ou perde-se na insuficiência hepática, resultando na elevação progressiva dos níveis de amônia no sangue. Ao final, a amônia atravessa a barreira hematoencefálica e é absorvida por astrócitos, que a utilizam para converter glutamato em glutamina, isto é,



(Normalmente, os astrócitos fornecem glutamina para os neurônios, que a utilizam como substrato para produzir glutamato, um neurotransmissor.) A carga de amônia nos astrócitos provoca o acúmulo de glutamina, criando uma força osmótica que conduz água para o interior dos astrócitos. O resultado é a formação de edema cerebral, danos nos astrócitos e alteração na transmissão sináptica para o cérebro.

Características clínicas

A Tabela 39.4 mostra as principais características da encefalopatia hepática progressiva (29). Agitação e desorientação são proeminentes nos estágios iniciais, ao passo que consciência deprimida é a característica dominante nos estágios finais. Os nervos cranianos não chegam a ser afetados, embora a presença de disartria seja uma possibilidade (30). Movimentos involuntários como tremores ou asterix (movimentos clônicos durante a extensão do punho) podem ocorrer, embora a sensação permaneça intacta. Déficits neurológicos focais são considerados evidências de um diagnóstico alternativo (30).

Avaliação diagnóstica

Em geral, o diagnóstico de encefalopatia hepática é feito pela exclusão de outras causas de alteração na atividade mental. Outras condições que devem ser consideradas em pacientes com insuficiência hepática cirrótica incluem *overdose* de medicamentos, hematoma subdural e encefalopatia de Wernicke (causada por deficiência de tiamina). Os estudos de neuroimagens excluem

Estágios progressivos de encefalopatia hepática

Estágios	Características
Estágio 0	<ul style="list-style-type: none"> • Sem encefalopatia
Estágio 1	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de atenção • Euforia ou depressão • Provável presença de asterix
Estágio 2	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia ou apatia • Desorientação • Presença comum de asterix
Estágio 3	<ul style="list-style-type: none"> • Sonolência, porém com responsividade a comandos verbais • Desorientação grave • Ausência de asterix
Estágio 4	<ul style="list-style-type: none"> • Coma

“Critérios de West Haven”; tabela extraída da Referência 22.

outros diagnósticos. O nível sérico de amônia é o único teste que ajuda a identificar encefalopatia hepática.

Amônia sérica

Considerando o papel da amônia na patogênese de encefalopatia hepática, não chega a causar nenhuma surpresa o fato de que os níveis séricos de amônia sejam geralmente elevados em pacientes portadores dessa doença. Essa relação é demonstrada na Figura 39.4, que mostra a correlação entre níveis de amônia no sangue (arterial e venoso) e a presença e a gravidade de encefalopatia hepática (31). Embora os níveis de amônia sejam levemente elevados na ausência de encefalopatia hepática (estágio 0), os níveis são mais elevados na presença de encefalopatia hepática, e o grau de elevação corresponde à gravidade da condição. Cabe observar que os níveis de amônia são mais elevados no sangue arterial. Embora a diferença entre os níveis de amônia no sangue arterial e venoso nesse estudo não tenham sido estatisticamente significativos (31), aparentemente o sangue arterial é ideal para identificar a presença de encefalopatia hepática nos estágios iniciais da condição.

Tratamento

O tratamento de encefalopatia hepática tem o objetivo de reduzir a carga da amônia no sistema nervoso central (SNC). A estratégia mais eficaz é alterar a produção de amônia no intestino com lactulose (terapia de primeira linha) e antibióticos não absorvíveis (terapia de segunda linha).

Lactulose

A lactulose é um dissacarídeo não-absorvível que é metabolizado pelas “bactérias do ácido láctico” (p. ex., *Lactobacillus acidophilus*) no intestino (32). Isso promove a formação de ácidos graxos de cadeia curta, sendo que a acidificação resultante do lúmen intestinal diminui a carga de amônia proveniente do intestino de duas maneiras: (a) pela erradicação de micro-organismos

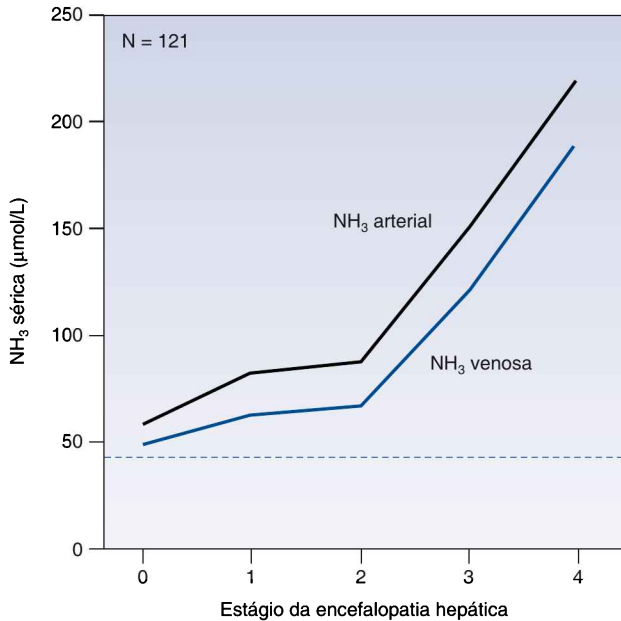


FIGURA 39.4 Relação entre amônia (NH₃) arterial e venosa e a presença e gravidade de encefalopatia hepática. Os estágios da encefalopatia correspondem àqueles indicados na Tabela 39.3. A linha tracejada horizontal representa o limite superior da faixa normal para a amônia sérica (47 µmol/L) no hospital do estudo. N indica o número de pacientes que foram estudados. Dados obtidos na Referência 1.

amoniogênicos (a maioria formada por bacilos aeróbios Gram-negativos) e (b) pela redução na absorção da amônia proveniente dos intestinos (a Figura 5.3 ilustra as ações bactericidas de um pH ácido). As recomendações para dosagens de lactulose em casos de encefalopatia hepática são as seguintes:

1. *Via oral ou nasogástrica*: iniciar com 45 mL de lactulose em intervalos de uma hora até ocorrer a evacuação; em seguida, deve-se diminuir a dose para 30 mL a cada 8 a 10 horas. Esta é a via preferida.
2. *Enema de retenção*: misturar 300 mL de lactulose em um litro de água corrente. Administrar por enema retal alto e reter por uma hora com o paciente na posição de Trendelenburg.

A lactulose pode provocar diarreia osmótica, sendo que, nesta hipótese, a dose deverá ser reduzida (ou suspensa temporariamente). Em pacientes com diarreia, doses menores de lactulose podem ser combinadas com um antibiótico não absorvível.

Antibióticos não absorvíveis

A função dos antibióticos não absorvíveis é erradicar organismos que geram amônia (i.e., bacilos aeróbios Gram-negativos). Existem dois regimes que podem utilizados em casos de encefalopatia hepática grave:

1. *Neomicina*: a dose oral (nasogástrica) varia de 3 a 6 g por dia em três doses divididas; este regime deve continuar por uma a duas semanas (23).
2. *Rifamicina*: um regime com sucesso comprovado é a administração de 1.200 mg por dia (400 mg por via oral ou nasogástrica a cada oito horas) por um período de 10 a 21 dias (33).

A neomicina é a escolha tradicional (e não apresenta efeitos oto e nefrotóxicos quando utilizada em terapias de curto prazo), e a rifamicina (um análogo da rifampicina com atividade de espectro amplo e baixa toxicidade) está se tornando cada vez mais popular. Atualmente não há evidências de superioridade de um regime em relação ao outro.

Suporte nutricional

A restrição proteica (para diminuir a carga de amônia proveniente do intestino) não é recomendada para uso em pacientes com encefalopatia hepática porque esses indivíduos apresentam taxas elevadas de catabolismo de proteínas e, conseqüentemente, a restrição à ingestão de proteínas poderia criar um balanço negativo de nitrogênio (34). A ingestão proteica recomendada em pacientes gravemente enfermos varia de 1,2 a 1,5 g/kg por dia (ver Capítulo 47), de maneira que a melhor escolha seria permanecer na extremidade mais baixa dessa faixa (1,2 g/kg por dia) em pacientes com encefalopatia hepática.

PALAVRA FINAL

De volta ao intestino

Um dos temas recorrentes deste livro é a importância do intestino como fonte de infecções em pacientes gravemente enfermos (ver Capítulos 5 e 40). Duas observações feitas neste capítulo mostram os mecanismos normais de defesa que evitam a ocorrência de infecções de origem intestinal.

A primeira observação é a capacidade de alimentar os pacientes com sondas enterais para reduzir a incidência de sepse e de insuficiência multiorgânica em pacientes com pancreatite grave. Isso ressalta o efeito trófico de nutrientes sobre a integridade estrutural e funcional da barreira mucosa intestinal; isto é, a função “não nutritiva” da alimentação enteral (ver mais informações sobre este tópico no Capítulo 48).

A segunda observação é a ocorrência de peritonite bacteriana espontânea em pacientes com cirrose e ascite. Este é um exemplo clássico de infecção causada pelo deslocamento de patógenos entéricos ao longo da mucosa intestinal. Além disso, ressalta a importância do sistema reticuloendotelial no intestino (representado principalmente pelo fígado) na defesa contra a disseminação de patógenos entéricos.

REFERÊNCIAS

Pancreatite

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2012; 62:102–111.
2. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (Proinf-AISP). *Dig Liver Dis* 2004; 36:205–211.
3. Greer SE, Burchard KW. Acute pancreatitis and critical illness. A pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation. *Crit Care Med* 2009; 136:1413–1419.
4. Forsmark CE, Baille J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterol* 2007; 132:2022–2044.
5. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168:649–656.
6. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1309–1318.
7. Gelrud D, Gress FG. Elevated serum amylase and lipase. UpToDate (accessed on May 30, 2013).
8. Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, Dave PB. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:2051–2055.

Pangreatite aguda

9. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues in the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2489–2494.
10. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013; 257:182–188.
11. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2379–2400.
12. Hart PA, Bechtold ML, Marshall JB, et al. Prophylactic antibiotics in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *South Med J* 2008; 101:1126–1131.
13. Parrish CR, Krenitsky J, McClave SA. Pancreatitis. 2012 A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum. Silver Spring, MD: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition, 2012:472–490.
14. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002837.
15. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:432–439.
16. Al-Bahrani AZ, Abid GH, Holt A, et al. Clinical relevance of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36:39–43.
17. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32:2524–2536.

Insuficiência hepática

18. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376:190–201.
19. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:165–169.
20. Saliba F, Ichai P, Levesque E, Samuel D. Cirrhotic patients in the ICU: prognostic markers and outcome. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:154–160.

Ascite

21. Gilbert JA, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis: an update. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:365–370.
22. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:264–272.
23. Moore CM, van Thiel DH. Cirrhotic ascites review: pathophysiology, diagnosis, and management. *World J Hepatol* 2013; 5:251–263.
24. Narula N, Tsoi K, Marshall JK. Should albumin be used in all patients with spontaneous bacterial peritonitis? *Can J Gastroenterol* 2011; 25:373–376.
25. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, et al. Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in cirrhotic patients with diuretic resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:394–399.

Síndrome hepatorenal

26. Dalerno F, Gerbes A, Gines P, et al. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56:131–1318.
27. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(Suppl):109–114.

Encefalopatía hepática

28. Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. *Chest* 2007; 132: 1368–1378.
29. Blei AT, Cordoba J, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1968–1976.
30. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 55:716–721.
31. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med* 2003; 114:188–193.
32. Salminen S, Salminen E. Lactulose, lactic acid bacterial, intestinal microecology, and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 222(Suppl):45–48.
33. Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1019–1032.
34. Nutrition in end-stage liver disease: principles and practice. *Gastroenterology* 2008; 134:1729–1740.

INFECÇÕES ABDOMINAIS

*Se você conhece seus inimigos e a si mesmo não correrá
nenhum perigo em cem batalhas.*

Sun Tzu
A Arte da Guerra

O conceito de que o intestino é um reservatório tóxico surgiu pela primeira vez no início do século 20 quando um cirurgião escocês, William Arbuthnot-Lane, começou a fazer colestomias totais em pacientes portadores de constipação crônica com a finalidade de impedir “autointoxicação” por conteúdos tóxicos provenientes dos intestinos (1). Embora essa prática tenha caído no esquecimento (junto com o cirurgião), o conceito de autointoxicação foi lançado novamente e, nos dias atuais, o intestino passou a ser reconhecido como fonte principal de morbidade e de mortalidade em pacientes gravemente enfermos.

Este capítulo apresenta uma descrição de infecções abdominais que ocorrem em UTIs, incluindo infecções na árvore biliar (colecistite acalculosa), no intestino (enterocolite por *Clostridium difficile*) e na cavidade peritoneal (infecções pós-operatórias) (2, 3).

COLECISTITE ACALCULOSA

A colecistite acalculosa é responsável por apenas 5 a 15% de casos de colecistite (4), porém é mais comum em pacientes gravemente enfermos, e sua taxa de mortalidade (em torno de 45%) se iguala à do choque séptico (4, 5).

Patogênese

Condições comuns associadas à colecistite acalculosa incluem o período pós-operatório (em especial, depois de cirurgia com circulação extracorpórea [CEC]), trauma, choque circulatório e falência de múltiplos órgãos (FMO) (4,5). A inatividade intestinal prolongada (i.e., em nutrição parenteral) predispõe à

colecistite acalculosa pela promoção de colestase, embora sejam necessárias mais de quatro semanas de inatividade intestinal antes de a colecistite acalculosa se tornar um risco (6), que é um período muito mais longo do que a permanência da maioria dos pacientes em UTIs.

Os possíveis mecanismos subjacentes da colecistite acalculosa incluem hipoperfusão, distensão da vesícula biliar como consequência da redução de contrações e alteração na composição da bile. O papel desempenhado por este último mecanismo pode se tornar extremamente importante, porque o barro biliar (i.e., material ecogênico na vesícula biliar associado à colecistite acalculosa) contém pequenos cristais conhecidos por "micrólitos" que produzem colecistite (5).

Características clínicas

A maioria dos casos de colecistite acalculosa não é descoberta até o surgimento de complicações (p. ex., colecistite gangrenosa ou perfuração na vesícula biliar), de maneira que, com frequência, as manifestações clínicas de colecistite acalculosa são as de colecistite em estado avançado acompanhada de complicações. De maneira geral, o diagnóstico de colecistite acalculosa é tardio, levando-se em conta que a *dor e a sensibilidade no quadrante superior direito provavelmente estejam ausentes em um terço dos pacientes com esta condição* (2). Febre (100%), nível elevado de bilirrubina (90%) e FMO (65 a 80%) são achados comuns, porém inespecíficos (4, 5). As hemoculturas são positivas em 90% dos casos, e os bacilos aeróbios Gram-negativos são isolados em quase todas as situações.

Diagnóstico

A ultrassonografia (US) é o teste diagnóstico preferido para colecistite acalculosa, porque pode ser feito à beira do leito. Embora sejam achados sugestivos, a distensão e o barro da vesícula biliar não são específicos. A imagem ultrassonográfica na Figura 40.1 mostra achados mais específicos, isto é, espessura acentuada na parede da vesícula biliar e mucosa necrosada no lúmen vesicular. O diagnóstico obtido por imagens ultrassonográficas varia amplamente em relatos diferentes (4, 8) e podem ser operador-específico. Se a US revelar-se de pouca utilidade, o próximo passo é a varredura hepatobiliar, que é o padrão-ouro para diagnóstico de colecistite aguda (porém exige que o fígado seja funcional para possibilitar a movimentação do traçador nos ductos biliares).

Tratamento

A intervenção imediata é imprescindível. A colecistectomia é o procedimento de escolha, porém no caso de pacientes cirurgicamente instáveis a melhor alternativa é a drenagem percutânea da vesícula biliar. Deve-se iniciar a antibioticoterapia empírica logo após a confirmação do diagnóstico. Os antibióticos recomendados são piperacilina-tazobactam ou um carabapenêmico (imipenem ou meropenem) (2).



FIGURA 40.1 Imagem ultrassonográfica transversa da vesícula biliar mostrando espessamento acentuado da parede vesicular e uma massa ecogênica projetando-se no interior do lúmen. A massa representa mucosa necrosada, que é uma das características de colecistite gangrenosa.

COLONIZAÇÃO DO TRATO GASTRINTESTINAL

O perfil microbiano do trato gastrintestinal (TGI) se altera em pacientes gravemente enfermos. Nesta seção, serão descritas as infecções que surgem como resultado dessa alteração.

Colonização gástrica

Considerando-se que as bactérias não evoluem em ambientes ácidos (ver Figura 5.3, Capítulo 5), a acidez gástrica mantém um ambiente estéril no estômago. A perda de acidez gástrica (provocada por medicamentos de supressão de secreção ácida para evitar hemorragia de úlceras por estresse) promove a colonização do estômago. As observações a seguir indicam que a colonização gástrica aumenta o risco de infecções nosocomiais.

1. O uso de medicamentos para supressão de secreção ácida na profilaxia de úlcera por estresse está associado ao aumento na incidência de pneumonia nosocomial (9).
2. O deslocamento de organismos foi documentado em 15% de casos de colonização gástrica, sendo que cerca da metade dos casos de translocação resultou em infecções nosocomiais (10).
3. Os organismos isolados, em geral no estômago, são idênticos aos organismos geralmente isolados em infecções nosocomiais (11). Esse fato poderá ser observado na Figura 40.2.

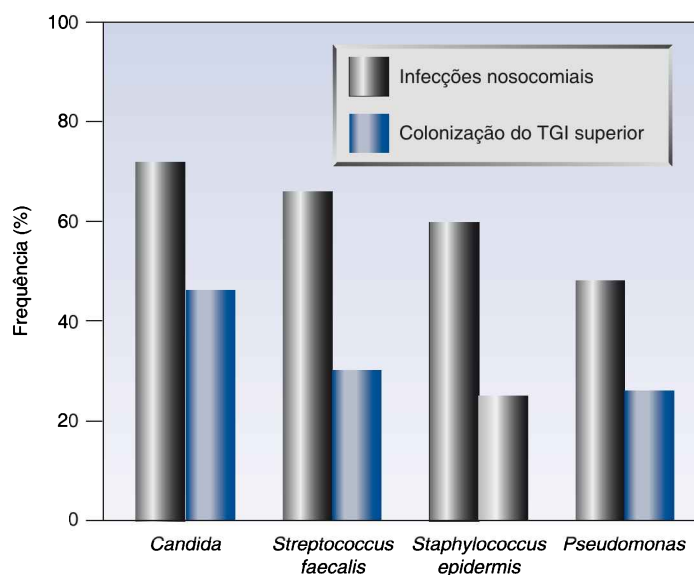


FIGURA 40.2 Correlação entre os isolados mais frequentes no estômago e os isolados mais frequentes em infecções nosocomiais em pacientes gravemente enfermos. TGI, trato gastrintestinal. Dados da Referência 4.

Medidas corretivas

Há duas medidas para se reduzir a colonização do estômago: (a) evitar o uso de medicamentos para supressão da secreção de ácidos gástricos na profilaxia de hemorragia de úlceras por estresse, e (b) descontaminação digestiva seletiva com antibióticos não absorvíveis. Essas duas medidas são apresentadas com detalhes no Capítulo 5.

Clostridium difficile

O *Clostridium difficile* é um bacilo anaeróbio Gram-positivo formador de esporos que, embora não se aloje no intestino de indivíduos saudáveis, poderá colonizar e proliferar nos casos em que a microflora normal for alterada por terapias antibióticas (12). Os hospedeiros usuais para colonização de *C. difficile* são pacientes idosos ou debilitados, ou pacientes institucionalizados que tenham tomado antibióticos em algum momento nas duas semanas anteriores. A colonização não é comum em indivíduos saudáveis que vivem na comunidade (embora esse quadro possa se modificar).

Patogênese

O *C. difficile* é transmitido de paciente para paciente por via oral-fecal. Há uma forma em estado latente (esporo) que consegue sobreviver em superfícies ambientais durante meses, embora a transmissão entre pacientes geralmen-

te ocorra no contato com as mãos dos funcionários dos hospitais (13). Portanto, o uso de luvas descartáveis diminui significativamente a transmissão (14).

O *C. difficile* não é um organismo invasivo, porém libera citotoxinas que provocam lesões na mucosa intestinal. Essas citotoxinas provocam infiltrações inflamatórias nas paredes intestinais e doença sintomática. Inflamações graves são acompanhadas por lesões elevadas que se assemelham a placas na superfície mucosa, conhecidas por "pseudomembranas". A presença dessas lesões (colite pseudomembranosa) é uma evidência de doença grave.

SUPRESSÃO DE ÁCIDOS GÁSTRICOS: existem vários relatos mostrando que o uso de medicamentos para suprimir a secreção de ácidos, particularmente os inibidores da bomba de prótons (IBPs), está associado a um aumento no risco de infecções causadas por *C. difficile*. O risco de outras infecções entéricas (p. ex., salmonelose) também aumenta com a perda de acidez gástrica (18), sendo que esse efeito é uma evidência adicional do papel desempenhado pelo ácido gástrico como mecanismo de defesa antimicrobiana.

O efeito protetor do ácido gástrico sobre infecções por *C. difficile* tem implicações importantes devido à escalada e ao uso excessivo de medicamentos supressores da secreção de ácidos gástricos, principalmente os IBPs, em pacientes hospitalizados. Na realidade, nos últimos anos, tem ocorrido um aumento acentuado na frequência e na gravidade das infecções por *C. difficile* (19). Tal fato coincide com o aumento acentuado no uso de IBPs na profilaxia de hemorragia de úlcera por estresse. Portanto, é provável que o surto recente de infecções por *C. difficile* reflita a escalada no uso (desnecessário) de IBPs em pacientes hospitalizados (20).

Características clínicas

A manifestação principal de infecção por *Clostridium difficile* (ICD) é a diarreia aquosa, que ocorre isoladamente (em casos brandos) ou em combinação com febre e leucitose (em casos mais graves), podendo progredir para choque circulatório e FMO. A complicação mais temida (porém incomum) de ICD é o megacólon tóxico, que se apresenta com distensão abdominal, choque circulatório e radiografias que se assemelham à imagem apresentada na Figura 40.3.

Avaliação diagnóstica

O diagnóstico de ICD exige evidências da presença de citotoxinas de *C. difficile* nas fezes. As culturas de fezes para *C. difficile* não são confiáveis, porque não distinguem cepas toxigênicas de cepas não toxigênicas do organismo. Grande parte dos laboratórios utiliza o método ELISA (do inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) para detectar a presença de citotoxinas. A sensibilidade desse teste é de aproximadamente 85% para uma amostra de fezes e de até 95% para duas amostras (12, 21, 22). Portanto, a análise de citotoxina perde 15% de diagnósticos, se for testada apenas uma amostra de fezes, e 5%, se forem testadas duas amostras. A especificidade desse teste é de até 98% (21), de forma que os resultados falso-positivos são raros.

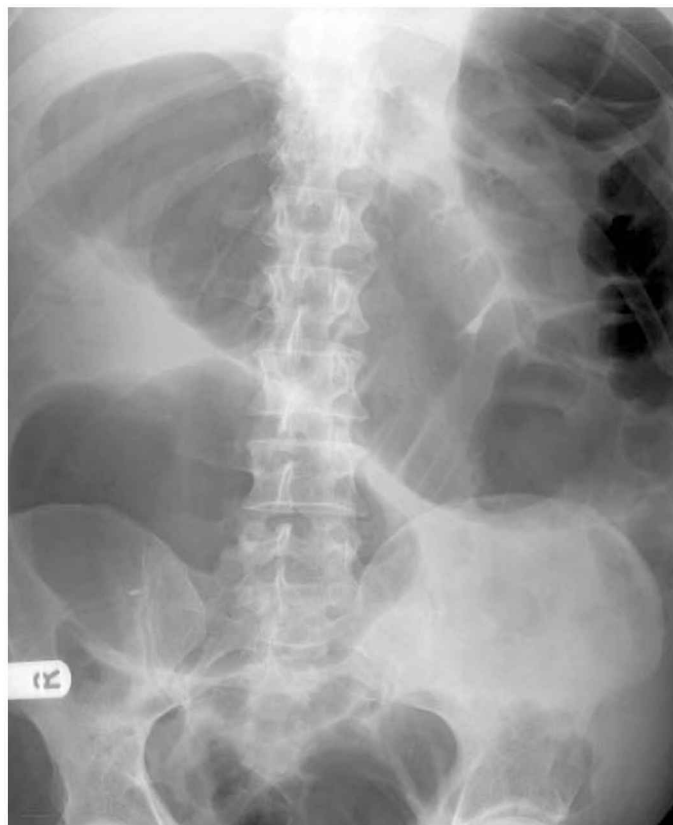


FIGURA 40.3 Aparência radiográfica de megacólon tóxico em um paciente com enterocolite causada por *C. difficile*.

COLONOSCOPIA: a visualização direta da mucosa intestinal fica reservada para casos ocasionais em que houver alta suspeita clínica de ICD que não tenha sido confirmada por análise de citotoxinas. A presença de pseudomembranas confirma o diagnóstico de ICD. A colonoscopia é preferível à proctossigmoidoscopia por ter melhores resultados.

Antibioticoterapia

O primeiro passo no tratamento de ICD é interromper, se possível, o uso de quaisquer medicamentos predisponentes (antibióticos e IBPs). A administração de medicamentos antiperistálticos também deve ser descontinuada, tendo em vista que a *peristalse reduzida prolonga a exposição às citotoxinas do C. difficile* (12). A Tabela 40.1 apresenta regimes antibióticos recomendados para ICD. O tratamento deve ser planejado de acordo com a condição clínica (leve, grave ou recorrente) e com a possibilidade de administrar medicamentos por via oral (ou por via nasogástrica).

Terapia antibiótica para infecções por *Clostridium difficile*

Condição	Categoria	Regime medicamentoso†
ICD leve • Temp ≤ 38,8 °C • Leuc ≤ 15.000	Preferida	Metronidazol: 500 mg por via oral a cada 8 horas.
	Alternativa (via oral)	Vancomicina: 125 mg por via oral a cada 6 horas, ou Fidaxomicina: 200 mg por via oral a cada 12 horas.
	Alternativa (IV)	Metronidazol: 500 mg IV a cada 8 horas.
ICD grave	Preferida	Vancomicina: 125 mg por via oral a cada 6 horas.
	Alternativa (IV)	Metronidazol: 500 mg IV a cada 8 horas.
ICD com risco de vida	Preferida	Vancomicina: 500 mg a cada 6 horas por sonda nasogástrica ou enema, mais Metronidazol: 500 mg IV a cada 8 horas.
Recidiva de ICD	Preferida	Mesmo regime que no primeiro episódio.
	Alternativa (via oral)	Fidaxomicina: 200 mg por via oral a cada 12 horas.

†A duração da terapia varia de 10 a 14 dias. ICD, infecção por *Clostridium difficile*. Dados das Referências 19, 23-25.

INFECÇÃO POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE LEVE: ICD leve é definida como diarreia citotoxina-positiva com temperatura corporal máxima de 38,8 °C (101 °F) e contagem máxima de leucócitos de 15.000/mm³ (19, 23, 24). O tratamento preferido é com metronidazol por via oral (500 mg a cada oito horas) por 10 a 14 dias (23, 24). A administração oral de vancomicina (125 mg a cada seis horas) tem a mesma eficácia, porém este medicamento é usado como terapia de segunda linha para limitar a proliferação de enterococos resistentes à vancomicina. A fidaxomicina, antibiótico introduzido recentemente, é equivalente à vancomicina para tratamento de episódios agudos de ICD, apresentando 50% menos casos de recidiva (25).

INFECÇÃO POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE GRAVE: ICD grave é definida como diarreia citotoxina-positiva em combinação com seguinte: (a) temperatura corporal acima de 38,8 °C (101 °F) e contagem de leucócitos acima de 15.000/mm³, (b) presença de pseudomembranas, ou (c) uma complicação de ICD (p. ex., megacólon tóxico, insuficiência renal, choque séptico). O tratamento de escolha para ICD grave é a terapia com vancomicina (125 mg a cada seis horas), que é mais eficaz do que a administração oral de metronidazol (24). No caso de pacientes gravemente enfermos devido ao ICD, o tratamento recomendado é administração de 500 mg de vancomicina (por sonda nasogástrica ou enema) mais metronidazol IV (500 mg a cada oito horas) (23).

RESPOSTA: na maioria dos casos, a febre desaparece dentro de 24 a 48 horas, e a diarreia, entre quatro a cinco dias (12). O tratamento deve se prolongar por 10 a 14 dias. A persistência de doença sintomática é acompanhada de complicações como megacólon tóxico, peritonite ou sepse progressiva e FMO, que, com frequência, exigem intervenção cirúrgica (26). O procedimento de escolha é a colectomia subtotal.

RECIDIVAS: há relatos de recidivas (em geral, dentro de três semanas) em 25% de casos tratados com metronidazol ou com vancomicina (12, 24) e em 13% de casos tratados com fidaxomicina (24). A repetição da terapia usando o mesmo antibiótico é bem-sucedida em aproximadamente 75% de recidivas, com expectativa de nova recidiva em torno de 25% de casos (27). Existem menos relatos de recidivas com fidaxomicina (25), que poderá se tornar o tratamento preferido para ICDs recorrentes. Aproximadamente 5% de pacientes experimentam mais de seis recidivas (12).

Terapia microbiana

A terapia microbiana é utilizada em casos de recidivas de ICD, além de ser uma tentativa para recuperar a microflora intestinal normal para antagonizar ou impedir colonizações com *C. difficile*.

PROBIÓTICOS: probióticos são organismos não patogênicos (da espécie *Saccharomyces boulardii* ou *Lactobacillus*) que se ligam às células epiteliais e impedem a inserção do *C. difficile*. A terapia probiótica com *S. boulardii* (1 g/dia, iniciar com terapia antimicrobiana e continuar durante quatro semanas), mas não com *Lactobacillus*, pode reduzir a incidência de ICD recorrente (23). Portanto, terapia probiótica com *S. boulardii* pode ser utilizada como terapia adjuvante para ICD com o objetivo de evitar recidivas (23).

TRANSPLANTE FECAL: a instilação de preparações líquidas de fezes de doadores saudáveis (por meio de sondas nasogástricas ou enemas) tem sido bem-sucedida nos tratamentos de recidivas de ICD em 70 a 100% de casos (23, 28) (a Referência 28 apresenta uma descrição detalhada do processo de transplante fecal, incluindo rastreamento de doadores).

INFECÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

As infecções abdominais pós-operatórias se localizam na cavidade peritoneal e resultam da inoculação peritoneal durante o procedimento ou de vazamentos do conteúdo intestinal a partir de algum sítio anastomótico ou de lesões não detectadas na parede intestinal. Essas infecções se apresentam como peritonite difusa ou como abscesso abdominal.

Peritonite

A peritonite generalizada não é uma manifestação comum de infecção pós-operatória e, em geral, é o resultado de alguma ruptura não detectada na parede intestinal durante o procedimento.

Características clínicas

De maneira geral, pequenas lesões se apresentam inicialmente com dor abdominal não específica, sendo que o primeiro sinal de ruptura pode ser a presença de ar sob o diafragma, conforme mostra a Figura 40.4. Pequenas quantidades de até 1 mL de gás podem ser detectadas sob o hemidiafrag-



FIGURA 40.4 Radiografia abdominal na posição ereta mostrando a presença de ar livre sob ambos os hemidiafragmas. Na ausência de laparoscopia recente, esta descoberta é evidência de perfuração visceral.

ma direito na posição ereta (29). Entretanto, a presença de ar sob o diafragma pode não ser um achado útil depois de procedimentos laparoscópicos, levando-se em conta que a instilação de CO₂ durante a laparoscopia poderá gerar ar residual sob o diafragma por vários dias.

Vazamentos persistentes através de alguma ruptura na parede intestinal produzem, ao final, sinais de irritação peritoneal (i.e., defesa involuntária e dor à descompressão) e respostas inflamatórias sistêmicas (febre, leucocitose, etc.). A progressão para choque circulatório (p. ex., hipotensão, alteração no estado mental) geralmente é muito rápida.

Tratamento

Sinais de peritonite difusa exigem exploração cirúrgica imediata. O tratamento inicial deverá incluir as seguintes medidas.

LÍQUIDOS: com frequência, a peritonite é acompanhada por perdas hídricas consideráveis no interior da cavidade peritoneal, de maneira que sinais de comprometimento circulatório (i.e., redução no débito urinário ou na pressão arterial [PA]) são motivos suficientes para iniciar ressuscitação volêmica agressiva. Sempre que possível, recomenda-se evitar o uso de terapias com vasopressores, tendo em vista que esses medicamentos promovem vasoconstrição esplâncnica, podendo agravar a condição isquêmica subjacente no intestino.

Tabela 40.2 Organismos isolados em 1.237 pacientes com infecções abdominais complicadas

Organismo	Pacientes (%)
Bacilos aeróbios Gram-negativos	
<i>Escherichia coli</i>	71
<i>Klebsiella</i> sp.	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
<i>Proteus mirabilis</i>	5
<i>Enterobacter</i> sp.	5
Organismos anaeróbios	
<i>Bacteroides fragilis</i>	35
Outros <i>Bacteroides</i> sp.	71
<i>Clostridium</i> sp.	29
Outros anaeróbios	55
Cocos aeróbios Gram-positivos	
<i>Streptococcus</i> sp.	38
<i>Enterococcus</i> sp.	23
<i>Staphylococcus aureus</i>	4

Dados da Referência 2.

ANTIBIÓTICOS: a antibioticoterapia com medicamentos ativos contra isolados frequentes deve ser iniciada o mais rapidamente possível, conforme mostra a Tabela 40.2. Recomenda-se cobertura antibiótica com um único agente usando piperacilina-tazobactam ou um carbapenêmico (imipenem-cilastatina, meropenem ou doripenem) (2). Em pacientes que poderão ser colonizados pela espécie *Candida* (p. ex., pacientes que utilizaram antibióticos recentemente), seria prudente aplicar uma cobertura empírica adicional com um agente antifúngico (p. ex., fluconazol).

Abscessos abdominais

Os abscessos abdominais servem como fonte oculta de sepse e sua detecção é muito difícil com as avaliações clínicas de rotina.

Características clínicas

Febre é uma presença quase constante (30), mas dor abdominal localizada pode estar ausente em até 60% dos casos e evidência de massa abdominal palpável ocorre em menos de 10% dos casos (30, 31). As radiografias abdominais mostram a presença de ar extraluminal, embora esse fato ocorra em menos de 15% dos casos (31).

Tomografia computadorizada

A TC do abdome é o método diagnóstico mais confiável para detectar abscessos abdominais, com sensibilidade e especificidade de 90% ou mais (31). No entanto, as imagens por TC no início do período pós-operatório podem ser enganosas, porque o acúmulo de sangue ou de soluções utilizadas para irrigação na cavidade peritoneal poderá ser incorretamente interpretado

como abscesso. A TC é mais confiável nas situações em que for feita após a primeira semana pós-operatória (quando as coleções de líquido peritoneal tiverem sido reabsorvidas) (31). A Figura 40.5 mostra a aparência tomográfica de um abscesso abdominal

Tratamento

Recomenda-se fazer drenagem pós-operatória imediata em abscessos abdominais. A localização precisa por meio de imagens por TC permite fazer a drenagem percutânea de abscessos com auxílio de cateteres de drenagem orientados por TC. A terapia antibiótica empírica deve ser iniciada enquanto se aguarda os resultados das culturas de líquidos dos abscessos. O regime antibiótico empírico é o mesmo descrito para peritonite.

PALAVRA FINAL

Foco no ácido gástrico

Conforme mencionado várias vezes neste livro, o papel do ácido gástrico como mecanismo de defesa antimicrobiana não recebeu a atenção que merece. Isso se aplica particularmente na observação de que a supressão da acidez gástrica com IBPs promove a transmissão de ICDs. O surto recente na incidência e na gravidade de ICDs talvez seja o reflexo da escalada (desnecessária) na utilização de IBPs para profilaxia de hemorragia de úlceras por estresse (20).

A observação a seguir ajuda a evitar o uso de IBPs na profilaxia de úlceras por estresse.

1. Os IBPs não são mais eficazes do que os bloqueadores de H_2 (p. ex., a ranitidina) para evitar hemorragia em úlceras por estresse (33).



FIGURA 40.5 Tomografia abdominal mostrando um abscesso multiloculado no quadrante superior esquerdo em um paciente pós-esplenectomia.

E a observação a seguir ajuda a evitar qualquer tipo de medicamento para supressão de acidez gástrica na profilaxia de úlceras por estresse.

2. Nas situações em que os pacientes estiverem sendo alimentados por meio de sondas enterais para suporte nutricional completo, não há nenhum benefício adicional com a supressão da acidez gástrica para prevenção de hemorragia de úlceras por estresse (34).

REFERÊNCIAS

Introdução

1. Arbuthnot-Lane W. Remarks on the operative treatment of chronic constipation. Reprinted in *Dis Colon & Rectum* 1985; 28:750–757.

Revisão

2. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:133–164.
3. Sarteli M, Viale P, Catena F, et al. 2013 WSES guidelines for the management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* 2013; 8:3.

Colecistite acalculosa

4. McChesney JA, Northrup PG, Bickston SJ. Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion. A case series and review of pathophysiology. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1960–1967.
5. Laurila J, Syrjälä H, Laurila PA, et al. Acute acalculous cholecystitis in critically ill patients. *Acta Anesthesiol Scand* 2004; 48:986–991.
6. Messing B, Borjes C, Kuntslinger C. Does parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis? *Gastroenterology* 1983; 84:1012–1019.
7. Jünger C, Killack-Ublick GA, Jünger D. Gallstone disease: microlithiasis and sludge. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:1053–1062.
8. Puc MM, Tran HS, Wry PW, Ross SE. Ultrasound is not a useful screening tool for acalculous cholecystitis in critically ill trauma patients. *Am Surg* 2002; 68:65–69.

Colonização gástrica

9. Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: A meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care* 2010; 14:R194–R204.
10. MacFie J, Reddy BS, Gatt M, et al. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years. *Br J Surg* 2006; 93:87–93.
11. Marshall JC, Christou NV, Meakins JL. The gastrointestinal tract: the “undrained abscess” of multiple organ failure. *Ann Surg* 1993; 218:111–119.

Infecções por *clostridium difficile*

12. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346:334–339.
13. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami, et al. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996; 100:32–40.

14. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med* 1990; 88:137–140.
15. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium-difficile* diarrhea among hospitalized patients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Canad Med Assoc J* 2004; 171:33–38.
16. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressing agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294:2989–2995.
17. Aseri M, Schroeder T, Kramer J, Kackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2308–2313.
18. Cook GC. Infective gastroenteritis and its relationship to reduced gastric acidity. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20(Suppl 111):17–21.
19. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359:1932–1940.
20. Cunningham R, Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fuelling the current epidemic of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea? *J Hosp Infect* 2008; 70:1–6.
21. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2001; 161:525–533.
22. Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. *Clostridium difficile*- associated diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:725–730.
23. van Nispen tot Pannerden CMF, Verbon A, Kuipers E. Recurrent *Clostridium difficile* infection. What are the treatment options. *Drugs* 2011; 71:853–868.
24. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45:302–307.
25. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364:422–431.
26. Lipssett PA, Samantaray DK, Tam ML, et al. Pseudomembranous colitis: a surgical disease? *Surgery* 1994; 116:491–496.
27. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:549–557.
28. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36:580–585.

Infecções abdominais acompanhadas de complicações

29. Miller RE, Nelson SW. The roentgenologic demonstration of tiny amounts of free intraperitoneal gas: experimental and clinical studies. *AJR Am J Roentgenol* 1971; 112:574–585.
30. Khurram Baig M, Hua Zao R, Batista O, et al. Percutaneous postoperative intra-abdominal abscess drainage after elective colorectal surgery. *Tech Coloproctol* 2002; 6:159–164.
31. Fry DE. Noninvasive imaging tests in the diagnosis and treatment of intraabdominal abscesses in the postoperative patient. *Surg Clin North Am* 1994; 74:693–709.

Palavra final

32. Lin P-C, Chang C-H, Hsu P-I, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs. histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197–1205.
33. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Em toda a natureza, infecção sem doença é a regra, e não a exceção.

René Dubois
1966

O uso de sondas vesicais é bastante comum em pacientes gravemente enfermos, e as pesquisas indicam que infecções do trato urinário associadas à inserção de sondas são responsáveis por 40% das infecções hospitalares nos Estados Unidos (1). No entanto, essas pesquisas são ilusórias, tendo-se em vista que a grande maioria das infecções associadas ao uso de sondas se refere à bacteriúria assintomática (*infecção sem doença*, de acordo com Dubois) e não precisam de terapia antimicrobiana. Este capítulo descreve as recomendações atuais para diagnóstico e tratamento de infecções sintomáticas do trato urinário relacionadas ao uso de sondas.

PATOGÊNESE

A presença de sondas vesicais está associada à incidência de 3 a 8% de bacteriúria *por dia* ($\geq 10^5$ unidades formadoras de colônia (UFC)/mL) (1). Acredita-se que isso seja resultado da migração bacteriana ao longo da superfície externa da sonda para o interior da bexiga. Além disso, as bactérias formam biofilmes nas superfícies interna e externa das sondas vesicais (2), que agem como fontes de colonização microbiana constante na bexiga. No entanto, esta não é toda a história, já que a *injeção direta de patógenos na bexiga de indivíduos saudáveis não resulta em infecção do trato urinário* (3). Além disso, o fluxo contínuo de urina permitido pelas sondas vesicais remove os micróbios que migram até a uretra.

Aderência bacteriana

A peça que falta no quebra-cabeça é a capacidade de aderência dos organismos patogênicos no epitélio da bexiga. Normalmente, as células epiteliais da bexiga são revestidas com organismos não-patogênicos, conforme mostra a

Figura 41.1 (4). Isso evita a fixação de organismos patogênicos, que é o evento precipitante que provoca infecções no trato urinário inferior (5). Trata-se do mesmo fenômeno que ocorre na colonização da mucosa oral com bacilos aeróbios patogênicos Gram-negativos (ver Figura 5.5), que é o prelúdio de pneumonia nosocomial. A ligação entre sondas vesicais e alterações na aderência bacteriana não é clara. No entanto, é possível que qualquer aumento na gravidade da doença seja responsável tanto por alterações na aderência bacteriana como pela necessidade de usar sondas vesicais (a seção “Palavra Final” na parte final deste capítulo mostra mais detalhes sobre o papel da aderência bacteriana em infecções nosocomiais).

Microbiologia

A Tabela 41.1 mostra os patógenos isolados em casos de bacteriúria associada ao uso de sondas(6). Os organismos predominantes são bacilos aeróbios Gram-negativos (em especial a *Escherichia coli*), enterococos e espécies de *Candida*, ao passo que os estafilococos são isolados pouco frequentes. Um único organismo predomina nos casos de bacteriúria associada ao uso de sonda de curto prazo (< 30 dias), enquanto que, com frequência, a bacteriúria é polimicrobiana ao uso de sonda de longo prazo (≥ 30 dias).

Prevenção

O risco de infecção associada ao uso de sondas é determinado principalmente pelo tempo de duração da sua utilização (1), *de maneira que a remoção de sondas a partir do momento em que se tornarem desnecessárias é a única medida profilática eficaz para infecções associadas ao uso de sondas*. A seguir, um resumo de outras observações sobre prevenção.

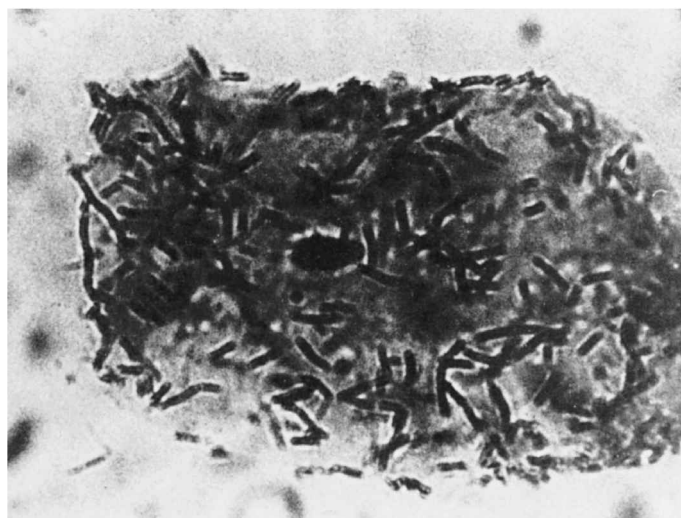


FIGURA 41.1 Microfotografia mostrando a presença de organismos *Lactobacillus* não-patogênicos aderindo às células epiteliais da bexiga. Imagem com realce digital. Da Referência 3. (Esta imagem pode ser vista em cores no Apêndice 4, página 980.)

Patógenos isolados em casos de bacteriúria associada ao uso de sondas

Patógeno	Infecções (%)	
	Em hospitais	Em UTIs
<i>Escherichia coli</i>	21,4	22,3
Enterococos	15,5	15,8
<i>Candida albicans</i>	14,5	15,3
Outras espécies de <i>Candida</i>	6,5	9,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10,0	13,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,7	7,5
Espécie <i>Enterobacter</i>	4,1	5,5
Estafilococos Gram-negativos	2,5	4,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,2	2,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,2	1,5

Alguns percentuais representam valores médios.
Adaptação da Referência 6.

1. NÃO se recomenda limpar os sítios de inserção de sondas (com soluções antissépticas, cremes antibióticos ou sabão com água), tendo em vista que essa prática pode aumentar o risco de bacteriúria (1).
2. Profilaxia com antibióticos sistêmicos não é recomendada para prevenção de infecções do trato urinário (1).
3. Sondas vesicais impregnadas com agentes antimicrobianos (i.e., liga de prata ou nitrofurazona) diminuem a incidência de bacteriúria assintomática associadas ao uso de sondas de curto prazo (< 1 semana) (7), embora não seja claro quais seriam os benefícios da prevenção de infecções sintomáticas do trato urinário (1).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

As recomendações apresentadas nesta seção foram retiradas das orientações mais recentes da Infectious Disease Society of America (1).

Diagnóstico

1. Em pacientes com sondade curto prazo (< 30 dias), as amostras de urina para culturas poderão ser coletadas por meio da porta ou da sonda. No caso de pacientes com sondas de longo prazo (≥ 30 dias), deve-se substituir a sonda antes da coleta da amostra de urina.
2. Define-se bacteriúria significativa em pacientes sondados como uroculturas que crescem $\geq 10^5$ UFC/mL. Entretanto, em torno de 90% de pacientes com bacteriúria significativa não apresentam nenhuma outra evidência de infecção (*bacteriúria assintomática*) (8).
3. Define-se infecção do trato urinário associada ao uso de sondas (CAUTI, do inglês *catheter-associated urinary tract infection*) como urocultura que

crece mais de 10^3 ufc/mL em pacientes com sinais clínicos de ITU sintomática. Esses casos incluem:

- a) Bacteriemia com o mesmo organismo isolado no sangue e na urina.
- b) Sensibilidade costovertebral recente.
- c) Tremores.
- d) Início recente de *delirium* ou de alteração de consciência.
- e) Aumento na espasticidade em pacientes com lesões na medula espinhal.

Sintomas comuns de ITU, como disúria e frequência, não são relevantes em pacientes sondados, sendo que os sinais usuais de infecção (febre, leucocitose) podem ser inespecíficos nessa população de pacientes (ver mais adiante).

4. As descobertas a seguir NÃO são confiáveis para o diagnóstico de CAUTI:
 - a) Presença de febre ou de leucocitose.
 - b) Urina turva.
 - c) Presença de leucócitos na urina (piúria).

O problema com a febre e a leucocitose é que os pacientes sondados frequentemente têm outra infecção que poderia explicar essas descobertas. Além disso, um estudo que fez a comparação entre pacientes com suspeita de CAUTI e pacientes sem CAUTI, nos quais não havia nenhuma outra infecção aparente, comprovou que a presença de febre e de leucocitose era a mesma nos dois grupos de pacientes (8). A presença de leucócitos na urina (piúria) não é suficiente para distinguir bacteriúria assintomática de CAUTI, embora a *ausência de piúria possa ser utilizada como evidência contra o diagnóstico de CAUTI* (1).

Tratamento

1. NÃO se recomenda fazer o rastreamento ou o tratamento antibiótico de bacteriúria assintomática, a menos que o paciente tenha sido programado para algum procedimento urológico que está associado a sangramento de mucosa (p. ex., ressecção transuretral na próstata) (9). Essas recomendações se baseiam nas seguintes observações: (a) poucos casos de bacteriúria assintomática evoluem para CAUTI, (b) a terapia antibiótica não diminui a incidência de CAUTI, e (c) a terapia antibiótica estimula o surgimento de organismos resistentes.
2. Recomenda-se o uso de antibióticos empíricos em pacientes com suspeita de CAUTI. A melhor opção é a terapia com um único agente, como *apiperacilina-tazobactam*, ou com um *carbapenêmico* (impeném ou meropeném), sendo que a levofloxacina (750 mg IV uma vez ao dia) é considerada agente de segunda linha (10).
3. A terapia antibiótica deverá ser ajustada de acordo com o organismo isolado e com as sensibilidades relatadas nas situações em que a urocultura confirmar o diagnóstico de CAUTI. Recomenda-se trocar as sondas com mais de duas semanas de uso.
4. O tempo de duração da terapia antibiótica para CAUTI deve ser de sete dias nos casos de pacientes com resposta imediata e de 10 a 14 dias em pacientes com resposta tardia.

CANDIDÚRIA

Em geral, a presença da espécie *Candida* na urina indica colonização em pacientes com sondas vesicais de demora, embora a candidúria possa também ser um sinal de candidíase disseminada (i.e., nos casos em que a candidúria seja o resultado, e não a causa, de candidíase disseminada). O diagnóstico de candidíase disseminada é impreciso, porque as hemoculturas não são reveladoras em mais de 50% de casos (11) e a *candidúria possivelmente seja a única evidência de doença disseminada*. A condição clínica dos pacientes se torna um fator importante na abordagem de candidúria em UTIs.

Microbiologia

Nos casos de candidúria, a contagem de colônias não tem nenhum valor preditivo para identificação de candidíase renal ou disseminada (11). O isolado mais frequente é a *Candida albicans* (em torno de 50% de casos), seguido pela *Candida glabrata* (em torno de 15% de casos) (31). O organismo *Candida glabrata* caracteriza pela resistência ao fluconazol, um agente antifúngico.

Candidúria assintomática

A candidúria assintomática não necessita de tratamento, a menos que o paciente seja neutropênico (12, 13). Sempre que for possível, recomenda-se remover a sonda, pois com isso é possível erradicar a candidúria em 40% dos casos (13). A repetição das uroculturas é uma medida recomendável, sendo que os casos de candidúria persistente em pacientes de alto risco (imunossuprimidos) deverão ser investigados por meio de hemoculturas e de estudos de imagem dos rins.

A profilaxia recomendada para pacientes neutropênicos com candidúria assintomática inclui o uso de *caspofungina* (70 mg IV como dose de ataque, seguida por 50 mg IV todos os dias) (12).

Candidúria sintomática

A candidúria associada a condições como febre, sensibilidade suprapúbica ou sensibilidade costovertebral deve ser tratada com terapia antifúngica e exige hemoculturas e estudos de imagens renais (ultrassonografia [US] ou tomografia computadorizada [TC]), para facilitar a busca de abscessos renais ou evidências de obstrução no trato urinário. Em geral, a candidíase renal é consequência da candidíase disseminada (11).

Resume-se a seguir o tratamento para candidúria sintomática:

1. O tratamento recomendado para cistite e pielonefrite por *Candida* é *fluconazol* (por via oral ou intravenosa): 400 mg ao dia durante duas semanas (14). Este regime pode erradicar infecções causadas por organismos resistentes ao fluconazol (i.e., *C. glabrata* e *C. krusei*), pois esse medicamento é concentrado na urina. A redução na dose de fluconazol em casos de insuficiência renal (que é a recomendação normal) não é aconselhável para tratamento de infecção urinária por *Candida*, porque isso poderia reduzir as concentrações urinárias do medicamento aos níveis subterapêuticos (14).

2. Os casos de ITU por *Candida* que não responderem ao fluconazol poderão ser tratados com *flucitosina*: 25 mg/kg por via oral a cada seis horas (com ajustes para insuficiência renal), durante 7 a 10 dias (14). O tempo de duração do tratamento é limitado, pois esse medicamento causa supressão da medula óssea e lesão mucosa no trato gastrointestinal.
3. A administração intravenosa de uma dose de ataque de 800 mg de fluconazol, seguida de 400 mg por dia (14) é o tratamento recomendado para candidúria associada à instabilidade hemodinâmica ou disfunção multiorgânica progressiva (i.e., nos casos em que houver suspeita de candidíase disseminada).

PALAVRA FINAL

Aderência bacteriana

A característica unificadora das infecções nosocomiais envolvendo o trato gastrointestinal, respiratório e urinário é a alteração na característica dos micróbios que aderem nas superfícies epiteliais. Em indivíduos saudáveis, as superfícies epiteliais da boca, do trato gastrointestinal e do trato urinário são revestidas com organismos comensais inofensivos, ao passo que, em pacientes portadores de enfermidade grave ou crônica, essas superfícies são revestidas com organismos patogênicos, o que pode significar um prelúdio para infecções nosocomiais. Nesse aspecto, foi realizado um estudo interessante em pacientes com lesões na medula espinal e com sondas vesicais de longo prazo nos quais a injeção de *E. Coli* não patogênica no interior da bexiga foi associada com redução de 50% de infecções no trato urinário (15).

No entanto, a população de superfícies epiteliais não é apenas uma questão de "imperativo territorial" (em que uma população ocupa ou defende um território), mas o resultado de receptores nas células epiteliais que se ligam a grupos específicos de micro-organismos. Qualquer alteração na configuração desses receptores facilita a ligação de patógenos nas superfícies epiteliais, que é o evento precipitante que provoca infecções nosocomiais. Consequentemente, torna-se necessário verificar como os micróbios se ligam nas superfícies epiteliais nas situações em que a intenção for eliminar a ameaça de infecções nosocomiais.

REFERÊNCIAS

1. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infections in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:625–663.
2. Ganderton L, Chawla J, Winters C, et al. Scanning electron microscopy of bacterial biofilms on indwelling bladder catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:789–796.
3. Howard RJ. Host defense against infection – Part 1. *Curr Probl Surg* 1980; 27:267–316.
4. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infections: host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1:751–772.

5. Daifuku R, Stamm WE. Bacterial adherence to bladder uroepithelial cells in catheter-associated urinary tract infection. *N Engl J Med* 1986; 314:1208–1213.
6. Shuman EK, Chenoweth CE. Recognition and prevention of healthcare-associated urinary tract infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl):S373–S379.
7. Schumm K, Lam TB. Types of urethral catheters for management of shortterm voiding problems in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004013.
8. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic. *Arch Intern Med* 2000; 160:678–682.
9. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Disease Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643–654.
10. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos, et al, eds. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 2009. 39th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc, 2009:31.
11. Hollenbach E. To treat or not to treat – critically ill patients with candiduria. *Mycoses* 2008; 51(Suppl 2):12–24.
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–525.
13. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized double-blind study of treatment with fluconazole or placebo. *Clin Infect Dis* 2000; 30:19–24.
14. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections – treatment. *Clin Infect Dis* 2011; 52(Suppl 6):S457–S466.
15. Darouiche RO, Thornby JL, Cerra-Stewart C, et al. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection: a prospective, randomized, placebocontrolled, double-blind pilot trial. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1531–1534.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

DISTÚRBIOS DA TEMPERATURA CORPORAL

*Não há nenhuma chance de escapar da condenação entrópica imposta
sobre todos os fenômenos naturais*

Aharon Katchalsky
1965

HIPERTERMIA E HIPOTERMIA

Não acenda uma fornalha muito quente para seu inimigo, você poderá se queimar.

William Shakespeare
Henrique VIII

O corpo humano é uma fornalha metabólica que gera calor suficiente, mesmo em repouso, para elevar a temperatura corporal em 1 °C a cada hora (1). A superfície externa do corpo age como um radiador e descarrega o excesso de calor no ambiente circundante. O comportamento desse radiador é orientado por um termostato (sistema termorregulador) que limita a variação diária da temperatura do corpo a $\pm 0,6$ °C (2). Este capítulo descreve o que acontece quando esse termostato falha, permitindo que a temperatura aumente ou caia a níveis extremos e com risco de morte.

DOENÇAS ASSOCIADAS AO CALOR

Hipertermia vs. febre

Desde o início da condição, é importante fazer a distinção entre hipertermia e febre. Ambas as condições se caracterizam por temperaturas elevadas do corpo, porém hipertermia é resultado de alguma falha na termorregulação, ao passo que febre é resultado de um sistema termorregulador normal operando em um ponto de regulação mais elevado. As elevações na temperatura corporal mencionadas neste capítulo representam hipertermia, não febre. Tendo em vista que os mecanismos subjacentes envolvidos na produção de hipertermia e febre são diferentes, *os agentes antipiréticos utilizados no tratamento de febre (p. ex., paracetamol) não são eficazes nos casos de hipertermia.*

Resposta ao estresse térmico

A manutenção da temperatura corporal nas condições de estresse térmico (clima quente, exercício extenuante, ou ambos) é obtida primariamente pelo

aumento do fluxo sanguíneo à pele (perda de calor por convecção) e pelo suor (perda de calor por evaporação).

Perda de calor por convecção

Quando o calor é perdido pela pele, ele aquece o ar logo acima da superfície cutânea. Esse aumento na temperatura de superfície limita a perda subsequente de calor corporal por condução. Porém, quando uma corrente de ar de um ventilador (ou uma rajada de vento) é passada através da pele, ela desloca a camada quente de ar acima da pele e a substitui por ar mais fresco, e esse processo facilita a perda continuada de calor corporal por condução. O mesmo efeito é produzido pelo aumento no fluxo sanguíneo logo abaixo da pele. A ação de correntes (ar e sangue) para promover a perda de calor é conhecida como *convecção*.

Perda de calor por evaporação

A transformação da água da fase líquida para a fase gasosa requer calor (denominado calor latente de vaporização) e, quando água ou suor evapora da superfície do corpo, o calor utilizado é o do corpo. A evaporação de um litro de suor da pele é acompanhada pela perda de 580 quilocalorias (kcal) de calor do corpo (3). Isso corresponde a cerca de um quarto da capacidade diária de geração de calor de um adulto de porte médio em estado de repouso. Sudorese térmica (em comparação com "sudorese nervosa") pode atingir taxas de um a dois litros por hora (3), significando que aproximadamente 1.000 kcal de calor poderão se perder durante uma hora de sudorese abundante. É importante enfatizar que o suor pode evaporar para assegurar a perda de calor do corpo. O ato de enxugar o suor da pele não resulta em perda de calor, de maneira que essa prática não deve ser incentivada durante exercícios extenuantes.

Síndromes

As doenças relacionadas ao calor são condições em que o sistema termorregulador não é mais capaz de manter uma temperatura corporal constante em resposta ao estresse térmico. Há uma série de doenças mais leves relacionadas ao calor, como as câibras do calor e o exantema do calor (prurido pelo calor), mas as descrições a seguir limitam-se às principais doenças relacionadas ao calor: *exaustão* e *intermação*. As características comparativas dessas condições são mostradas na Tabela 42.1.

Características comparativas da exaustão e da intermação pelo calor

Característica	Exaustão	Intermação
Temperatura corporal	< 39 °C	≥ 41 °C
Disfunção do SNC	Leve	Grave
Produção de suor	Sim	Mínima
Desidratação	Sim	Sim
Envolvimento de múltiplos órgãos	Não	Sim

SNC, sistema nervoso central.

Exaustão pelo calor

A exaustão pelo calor é a forma mais comum de doença relacionada ao calor. Os pacientes com exaustão pelo calor apresentam sintomas gripais, que incluem hipertermia (em geral, abaixo de 39 °C), câibras musculares, náuseas e mal-estar. A marca registrada dessa condição é a *depleção de volume*, sem sinais de comprometimento hemodinâmico. A perda de volume pode ser acompanhada por hipernatremia (pela perda de suor) ou hiponatremia (em geral, vista quando as perdas de sal e água são repostas com água). Não há evidência de disfunção neurológica significativa.

O manejo da exaustão pelo calor inclui a repleção de volume e outras medidas gerais de suporte. As medidas de resfriamento para reduzir a temperatura corporal não são necessárias.

Intermação pelo calor

A intermação é uma condição ameaçadora à vida, caracterizada por elevações extremas na temperatura corporal (≥ 41 °C), disfunção neurológica grave (p. ex., *delirium*, coma e convulsões), depleção grave de volume com hipotensão e envolvimento de múltiplos órgãos, que inclui rabdomiólise, insuficiência renal aguda (IRA), coagulação intravascular disseminada (CIVD) e elevação marcada nas transaminases séricas, presumivelmente do fígado. A incapacidade de produzir suor (anidrose) é uma característica comum da intermação, mas não é universal (4).

Há dois tipos de intermação: (a) *intermação clássica* relacionada às temperaturas ambientais, e (b) *intermação do exercício* relacionada ao exercício extenuante. A intermação do exercício tende a ser mais grave, com incidência maior de disfunção em múltiplos órgãos.

Tratamento

O tratamento de intermação inclui ressuscitação volêmica e resfriamento do corpo para reduzir a temperatura para 38 °C.

RESFRIAMENTO EXTERNO: o resfriamento externo é a maneira mais fácil e mais rápida para reduzir a temperatura do corpo. Para tanto, é necessário colocar bolsas de gelo na virilha e na axila, cobrindo a parte superior do tórax e o pescoço com gelo. Em seguida, colocam-se mantas térmicas ao longo de todo o corpo. A maior desvantagem do resfriamento externo é o risco de tremores, que é contraproducente porque elevam a temperatura corporal. Os tremores iniciam a partir do momento em que a temperatura da pele cair abaixo de 30 °C (5).

O *resfriamento por evaporação* é o método de resfriamento externo mais eficaz que se caracteriza pela aspensão cutânea de água fria (a 15 °C) e, a seguir, ventilando a pele para promover a evaporação. Esse método reduz a temperatura corporal a uma taxa de 0,3 °C por minuto (6). O *resfriamento por evaporação* é utilizado principalmente no campo, sendo bastante eficaz quando o clima estiver quente e seco (intensifica a evaporação da pele).

RESFRIAMENTO INTERNO: o resfriamento interno pode ser feito lavando-se o estômago, a bexiga ou o reto com água fria. Esses métodos reduzem

a temperatura do corpo mais rapidamente que o resfriamento externo, porém são mais trabalhosos. Em geral, o resfriamento interno é reservado para casos em que o resfriamento externo não tenha sido bem-sucedido ou tenha produzido calafrios indesejáveis.

Rabdomiólise

As lesões nos músculos esqueléticos (rabdomiólise) são complicações comuns das síndromes de hipertermia, incluindo intermação (em particular aquela causada por exercícios) e hipertermia induzida pelo uso de medicamentos (ver descrição mais adiante neste mesmo capítulo). A ruptura dos miócitos no músculo esquelético libera creatinocinase (CK) na corrente sanguínea, e a medição dos níveis de CK no plasma é usada para determinar a presença e a gravidade da rabdomiólise. Não há nível padrão de CK para o diagnóstico da rabdomiólise, mas níveis de CK cinco vezes maiores do que o normal (ou cerca de 1.000 unidades/litro) têm sido usados para identificar a rabdomiólise em estudos clínicos (7). Níveis plasmáticos de CK acima de 15.000 unidades/litro indicam rabdomiólise grave e risco aumentado de IRA provocada pela liberação de mioglobina após o rompimento de miócitos (7).

Insuficiência renal mioglobinúrica

As lesões renais tubulares causadas por mioglobina resultam em IRA em cerca de um terço de pacientes com rabdomiólise (8). O Capítulo 34 apresenta uma descrição detalhada dessa condição.

HIPERTERMIA INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

As doenças relacionadas ao calor recém-descritas são caracterizadas por estresse térmico no ambiente. A fonte do estresse térmico nas condições a seguir é a produção metabólica de calor induzida pelo uso de medicamentos.

Hipertermia maligna

A hipertermia maligna (HM) é um distúrbio incomum que ocorre uma vez em 15.000 casos de anestesia inalatória e afeta cerca de um em 50.000 adultos (9). É um distúrbio hereditário com um padrão autossômico dominante, sendo caracterizada pela liberação excessiva de cálcio pelo retículo sarcoplasmático no músculo esquelético em resposta a agentes anestésicos inalatórios halogenados (p. ex., halotano, isoflurano, sevoflurano e desflurano) e bloqueadores neuromusculares despolarizantes (p. ex., succinilcolina) (9). O influxo de cálcio leva ao desacoplamento da fosforilação oxidativa e a um aumento marcado na velocidade do metabolismo.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da HM incluem rigidez muscular, hipertermia, alteração de consciência e instabilidade autonômica. O primeiro sinal de HM pode ser uma elevação súbita e inesperada na PCO_2 final expirada (refletin-

do o hipermetabolismo subjacente) no bloco cirúrgico (9, 10). Isso é seguido (dentro de minutos a poucas horas) por rigidez muscular generalizada, que pode progredir rapidamente para mionecrose disseminada (rabdomiólise) e subseqüente insuficiência renal mioglobínúrica. O calor gerado pela rigidez muscular é responsável pelo aumento marcado na temperatura corporal (frequentemente acima de 40 °C) na HM. O estado mental alterado na HM pode variar de confusão e agitação a coma. A instabilidade autonômica pode levar a arritmias cardíacas, pressão arterial (PA) flutuante ou hipotensão persistente.

Manejo

A primeira suspeita de HM deve levar à suspensão imediata do agente anestésico lesivo.

DANTROLENO: o tratamento específico para a rigidez muscular é feito com dantroleno sódico, um relaxante muscular que bloqueia a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático. Quando dado precocemente no curso da HM, o dantroleno pode reduzir a taxa de mortalidade de 70% ou mais (em casos não tratados) para 10% ou menos (9, 10). O regime de dosagem do dantroleno na HM é o seguinte.

Regime: 1 a 2 mg/kg em bólus, IV, e repetir a cada 15 minutos, se necessário, até uma dose total de 10 mg/kg. Seguir o regime de dose inicial com uma dose de 1 mg/kg, IV ou 2 mg/kg, via oral, quatro vezes por dia por três dias.

O tratamento é prolongado por três dias para prevenir recorrências. O efeito colateral mais comum do dantroleno é a fraqueza muscular, particularmente a força de preensão, que, na maioria das vezes, melhora em dois a quatro dias após o medicamento ser suspenso (11). O efeito colateral mais problemático do dantroleno é a lesão hepatocelular, que é mais comum quando a dose diária excede 10 mg/kg (9). A hepatite ativa e a cirrose são consideradas contraindicações à terapia com dantroleno (11), mas, considerando a alta mortalidade na HM, se não tratada, essas contraindicações não devem ser absolutas.

Prevenção

Todos os pacientes que sobrevivem a um episódio de HM devem usar um bracelete médico que identifique sua suscetibilidade à HM. Além disso, como a HM é um distúrbio genético com um padrão de herança conhecido (autossômica dominante), os membros mais próximos da família devem ser informados de sua possível suscetibilidade à HM. Existe um teste para identificar o gene responsável pela HM em membros da família (10).

Síndrome neuroléptica maligna

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) é notavelmente similar à hipertermia maligna por ser um distúrbio induzido por medicamentos e se caracteriza por alteração mental e instabilidade autonômica (12).

Patogênese

A SNM está associada ao uso de medicamentos que influenciam a transmissão sináptica mediada pela dopamina no cérebro. Redução na neurotransmissão dopaminérgica nos gânglios basais e no eixo hipotálamo-pituitário pode ser responsável por muitas das manifestações clínicas da SNM (12). Como indicado na Tabela 42.2, a SNM pode ser o resultado de terapias medicamentosas que inibem a transmissão dopaminérgica (a maior parte dos casos), ou pode ser desencadeada pela interrupção no uso de medicamentos que facilitam a transmissão dopaminérgica (cabe observar que todos os medicamentos associados à SNM são neurolépticos). Os medicamentos associados com maior frequência na SNM são o *haloperidol* e a *flufenazina* (12). A incidência de SNM durante a terapia com agentes neurolépticos é relatada em 0,2 a 1,9% (13).

Não há relação entre a intensidade ou duração da terapia medicamentosa e o risco de SNM (12), de modo que a SNM é uma reação medicamentosa idiossincrásica, e não uma manifestação de toxicidade pelo medicamento. Há algumas evidências de uma tendência familiar, mas um padrão genético de transmissão não foi identificado (14).

Características clínicas

A maioria dos casos de SNM começa 24 a 72 horas após o início da terapia e quase todos os casos são aparentes nas duas primeiras semanas da terapia. O início em geral é gradual e pode levar dias para se desenvolver completamente. Em 80% dos casos, a manifestação inicial é rigidez muscular ou estado mental alterado (12). A rigidez muscular tem sido descrita como rigidez em *cano de chumbo*, para distingui-la da rigidez associada ao tremor (rigidez em roda dentada). A alteração no estado mental pode variar de confusão e agitação à obnubilação e coma. A hipertermia (a temperatura corporal pode exceder 41 °C) é requerida para o diagnóstico de SNM (12), mas o aumento na temperatura corporal pode demorar 8 a 10 horas após o surgimento da

Medicamentos envolvidos na síndrome neuroléptica maligna

I. Medicamentos que inibem a transmissão dopaminérgica

Agentes antipsicóticos:	Butirofenonas (p. ex. haloperidol), fenotiazinas, clozapina, olanzapina, risperidona.
Agentes antieméticos:	Metoclopramida, droperidol, proclorperazina.
Etimulantes do SNC:	Anfetaminas, cocaína.
Outros:	Lítio, overdose de antidepressivos tricíclicos.

II. Medicamentos que facilitam a transmissão dopaminérgica†

Medicamentos dopaminérgicos:	Amantadina, bromocriptina, levodopa.
------------------------------	--------------------------------------

†A descontinuação desses medicamentos poderá desencadear a síndrome neuroléptica maligna. SNC, sistema nervoso central.

rigidez muscular (15). A instabilidade autonômica pode produzir arritmias cardíacas, PA lábil ou hipotensão persistente.

Estudos laboratoriais

Pode ser difícil distinguir reações distônicas aos agentes neurolépticos de rigidez muscular em casos de SNM. Isso é particularmente relevante no estágio inicial da SNM, em que a rigidez muscular seja a única manifestação. Os níveis séricos de CK podem ajudar nesse aspecto, porque nas reações distônicas estão apenas ligeiramente elevados, mas estão acima de 1.000 unidades/litro em casos de SNM (13).

A contagem de leucócitos no sangue pode aumentar até 40.000/ μ L com um desvio para a esquerda na SNM (12), de modo que a apresentação clínica da SNM (febre, leucocitose, estado mental alterado) pode ser confundida com sepse. O nível sérico de CK distinguirá a SNM da sepse.

Manejo

A medida isolada mais importante no manejo da SNM é a remoção *imediate* do medicamento lesivo. Se a SNM é causada pela suspensão de terapia dopaminérgica, ela deve ser reinstituída imediatamente, com planos para uma redução gradual na dosagem em um momento posterior. As medidas gerais incluem a ressuscitação volêmica para rabdomiólise e hipotensão.

DANTROLENO: o dantroleno sódico (mesmo relaxante muscular usado no tratamento da HM) pode ser dado via intravenosa para casos graves de rigidez muscular. A dose ótima não está definida claramente, mas uma sugestão é a seguinte (12, 16):

Regime: 2 a 3 mg/kg em bólus intravenoso; repetir depois de algumas horas, se necessário, até uma dose total de 10 mg/kg. Seguir o regime com dantroleno oral em doses de 50 a 200 mg por dia (em doses divididas a cada 6 a 8 horas).

BROMOCRIPTINA: o mesilato de bromocriptina é um agonista da dopamina que tem sido bem-sucedido no tratamento da SNM quando dado via oral, em uma dose de 2,5 a 10 mg, três vezes por dia (16). Alguma melhora na rigidez muscular pode ser vista dentro de horas após o início da terapia, mas a *resposta completa frequentemente leva dias para se desenvolver*. A hipotensão é um efeito colateral problemático. *Não há vantagem da bromocriptina sobre o dantroleno, exceto em pacientes com doença hepática avançada (na qual o dantroleno não é aconselhável)*.

O tratamento da SNM deve continuar por cerca de 10 dias após a resolução clínica, devido à eliminação retardada de muitos neurolépticos (quando preparações de depósito são implicadas, a terapia deve continuar por duas a três semanas após a resolução clínica) (12). Há um risco aumentado de tromboembolia venosa durante a SNM (12), de modo que a profilaxia com heparina é recomendada. A taxa de mortalidade da SNM é cerca de 20% (13) e não se sabe se o tratamento específico com o dantroleno ou a bromocriptina tem um efeito favorável na mortalidade (12, 13).

Síndrome da serotonina

A superestimulação dos receptores de serotonina no SNC produz uma combinação de alterações do estado mental, da hiperatividade autonômica e das anormalidades neuromusculares, conhecida como a *síndrome da serotonina* (SS) (17). O crescimento recente na popularidade dos medicamentos serotoninérgicos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), levou a um aumento marcado na prevalência da SS em anos recentes. A intensidade da doença pode variar amplamente, e os casos mais graves podem ser confundidos com quaisquer das outras síndromes de hipertermia.

Patogênese

A serotonina é um neurotransmissor que participa nos ciclos de sono-vigília, humor e termorregulação. Uma variedade de medicamentos pode aumentar a neurotransmissão serotoninérgica e produzir SS. Uma lista de medicamentos serotoninérgicos capazes de produzir SS é mostrada na Tabela 42.3. Muitos desses medicamentos atuam em combinação para produzir a SS, embora a terapia com um só medicamento também possa resultar em SS. Muitos dos medicamentos envolvidos na SS são potencializadores do humor, incluindo substâncias ilegais, como o *ecstasy*, um derivado de anfetaminas associado a casos de SS com risco de vida (18).

Manifestações clínicas

O início da SS em geral é abrupto (em contraste com a SNM, na qual a síndrome completa pode levar dias para se desenvolver), e mais da metade dos casos é evidente dentro de seis horas após a ingestão do medicamento responsável (17). Os achados clínicos incluem alterações do estado mental (p. ex., confusão, *delirium*, coma), hipertermia, hiperatividade autonômica (p. ex., midríase, taquicardia, hipertensão) e anormalidades neuromusculares (p. ex., hipercinesia, reflexos tendinosos profundos hiperativos, clônus e rigidez muscular). A apresentação clínica pode variar marcadamente (17). Os casos leves podem incluir apenas hipercinesia, hiper-reflexia, taquicardia, diaforese e midríase. Os casos moderados frequentemente apresentam achados adicionais de hipertermia (temperatura > 38 °C), clônus e agitação. O

Medicamentos que podem produzir a síndrome da serotonina*

Mecanismo de ação	Medicamentos
Síntese aumentada de serotonina	L-triptofano.
Degradação diminuída de serotonina	IMAOs (incluindo a linezolida), ritonavir.
Liberação aumentada de serotonina	Anfetaminas, MDMA (<i>ecstasy</i>), cocaína, fenfluramina.
Recaptção diminuída de serotonina	ISRSs, ATCs, dextrometorfano, meperidina, fentanil, tramadol.
Agonistas do receptor da serotonina	Lítio, sumatriptano, buspirona, LSD.

*Ver Referência 17 para uma lista maior de medicamentos. IMAOs, inibidores da monoaminoxidase; MDMA, metilenedioximetanfetamina; ISRSs, inibidores seletivos da recaptção da serotonina; ATCs, antidepressivos tricíclicos.

clônus é mais óbvio nos reflexos tendinosos profundos patelares, e o clônus ocular horizontal também pode estar presente. Os casos graves de SS frequentemente se apresentam com *delirium*, hiperpirexia (temperatura > 40 °C), rigidez muscular disseminada e clônus espontâneo. Os casos com risco de morte são marcados por rabdomiólise, insuficiência renal, acidose metabólica e hipotensão.

Uma lista de questões útil para o diagnóstico da SS é mostrada na Tabela 42.4. A primeira etapa na avaliação diagnóstica é estabelecer a ingestão recente de medicamentos serotoninérgicos. Embora a lista na Tabela 42.2 inclua todas as ingestões de medicamentos nas últimas cinco semanas, a maioria dos casos de SS ocorre dentro de horas da ingestão do medicamento (17). A hipertermia e a rigidez muscular podem estar ausentes nos casos leves da doença. *As características que mais distinguem a SS de outras síndromes de hipertermia induzidas por medicamentos são a hipercinesia, a hiper-reflexia e o clônus.* Porém, em casos graves de SS, a rigidez muscular pode mascarar esses achados clínicos.

Manejo

Assim como no caso de todas as síndromes de hipertermia induzidas por medicamentos, a remoção dos medicamentos precipitantes é o elemento mais importante no manejo da SS. O restante do manejo inclui medidas para controlar a agitação e a hipertermia e o uso de antagonistas da serotonina. Muitos casos de SS melhoram dentro de 24 horas após o início da terapia, mas os medicamentos serotoninérgicos com meias-vidas de eliminação longas podem produzir sintomatologia mais prolongada.

As benzodiazepinas são consideradas essenciais para o controle da agitação na SS. Contenções físicas devem ser evitadas, pois estimulam as contrações musculares isométricas, podendo agravar a lesão ao músculo esquelético e promover acidose láctica (19).

Lista de questões diagnósticas da síndrome de serotonina*

Diagnóstico

Responda às seguintes questões:

	SIM	NÃO
O paciente recebeu um medicamento serotoninérgico nas últimas cinco semanas?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Se a resposta for SIM, prossiga para as questões a seguir

	SIM	NÃO
O paciente tem algum dos seguintes?		
Tremor + hiper-reflexia	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clônus espontâneo	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rigidez + temp. > 38 °C + clônus ocular ou induzível	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clônus ocular + agitação ou diaforese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Clônus induzível + agitação ou diaforese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Se a resposta for SIM para quaisquer das condições descritas na tabela, então o paciente tem Síndrome da Serotonina.

*Adaptada da Referência 17.

CIPROEPTADINA: a *ciproeptadina* é um antagonista da serotonina que pode ser dado em casos graves de SS (20). Esse medicamento está disponível somente para administração oral, mas os comprimidos podem ser quebrados e administrados por meio de uma sonda nasogástrica.

Regime: a dose inicial recomendada é de 12 mg, seguidos por 2 mg a cada duas horas para sintomas persistentes. A dose de manutenção é de 8 mg a cada seis horas.

A ciproeptadina pode ser sedativa, mas isso deve auxiliar no controle da agitação na SS.

A paralisia neuromuscular pode ser necessária em casos graves de SS, para controlar a rigidez muscular e as elevações extremas da temperatura corporal (> 41 °C). Agentes não despolarizantes (p. ex., vecurônio) devem ser usados para a paralisia muscular, pois a succinilcolina pode agravar a hipercalemia que acompanha a rabdomiólise. O dantroleno não reduz a rigidez muscular e a hipertermia na SS (17).

HIPOTERMIA

Hipotermia é definida como uma queda na temperatura corporal abaixo de 35 °C e pode ser o resultado de forças ambientais (hipotermia ambiental), distúrbio metabólico primário (hipotermia secundária) ou intervenção terapêutica (hipotermia induzida). Essa seção focará primariamente a hipotermia ambiental (acidental).

Adaptação ao frio

Fisiologicamente, o corpo humano é muito mais bem equipado para sobreviver em ambientes quentes do que em frios. A resposta fisiológica a uma redução na temperatura corporal inclui vasoconstrição cutânea (para reduzir a perda de calor por convecção) e calafrios (que podem dobrar a produção metabólica de calor). Infelizmente, essas adaptações fisiológicas ao frio protegem somente em condições de hipotermia leve (ver a seguir) e devem ser suplementadas por respostas comportamentais ao frio (p. ex., usar roupas quentes e procurar abrigo do frio). Devido à importância das respostas comportamentais, a hipotermia é particularmente pronunciada quando as respostas comportamentais estão prejudicadas (p. ex., em pacientes com intoxicação ou confusos).

Hipotermia acidental

A hipotermia ambiental é mais provável de ocorrer nas seguintes situações: (a) submersão prolongada em água fria (a transferência de calor à água fria ocorre muito mais prontamente que a transferência de calor ao ar frio), (b) exposição a vento frio (o vento promove a transferência de calor por convecção, como descrito no capítulo), (c) quando as respostas fisiológicas ao frio estão prejudicadas (p. ex., o consumo de álcool reduz a vasoconstrição cutânea em resposta ao frio) e (d) quando as respostas comportamentais ao frio são impedidas (como descrito no último parágrafo).

Registros da temperatura

A maioria dos termômetros-padrões medem temperaturas até 34 °C. Para leituras mais precisas em hipotermia, a melhor opção é usar sondas eletrônicas especiais que medem temperaturas até 25 °C e podem ser colocadas na bexiga, no reto ou no esôfago.

Características clínicas

A Tabela 42.5 apresenta um resumo das consequências da hipotermia progressiva.

HIPOTERMIA LEVE: na hipotermia leve (32 a 35 °C), os pacientes em geral estão confusos e apresentam sinais de adaptação ao frio, que incluem pele fria e pálida pela vasoconstrição cutânea. Os calafrios são vigorosos, e há taquicardia.

HIPOTERMIA MODERADA: os calafrios podem estar ausentes em pacientes com hipotermia moderada (28 a 31,8 °C) ou se apresentam com letargia. Bradicardia e frequência respiratória diminuída (bradipneia) se tornam evidentes, assim como a ausência de reflexos pupilares à luz.

HIPOTERMIA GRAVE: na hipotermia grave (< 28 °C), os pacientes em geral estão obnubilados ou comatosos, com pupilas dilatadas, fixas (que não são um sinal de morte cerebral nessa situação). Os achados adicionais incluem hipotensão, bradicardia importante, oligúria e edema generalizado. Apneia e assistolia são esperadas em temperaturas corporais abaixo de 25 °C.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais de mais interesse na hipotermia são gasometria arterial, eletrólitos séricos (particularmente o potássio) e testes de coagulação e função renal. A coagulopatia generalizada (com elevação da razão de normatização internacional [INR] e tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPA] prolongado) é comum na hipotermia (21), mas pode não ser evidente se o perfil de coagulação for realizado em temperaturas corporais normais. A gasometria arterial (que deve ser feita em temperatura corporal normal) pode revelar acidose respiratória ou acidose metabólica (21). Os eletrólitos

Manifestação da hipotermia progressiva		
Intensidade	Temperatura corporal	Manifestações clínicas
Leve	32-35 °C	Confusão, pele fria e pálida, calafrios, taquicardia.
Moderada	28-31,8 °C	Letargia, calafrios reduzidos ou ausentes, bradicardia, bradipneia.
Grave	< 28 °C	Obnubilação ou coma, sem calafrios, pele edematosa, pupilas dilatadas e fixas, bradicardia, hipotensão, oligúria.
Com risco de vida	< 25 °C	Apneia, assistolia.

séricos podem revelar hipercaliemia, que é presumivelmente devida à liberação de potássio pelo músculo esquelético, devido aos calafrios ou à rabdomiólise. Os níveis séricos de creatinina podem estar elevados, como resultado da diurese pelo frio (que pode resultar de respostas tubulares diminuídas ao hormônio antidiurético), rabdomiólise ou IRA.

Eletrocardiograma

Cerca de 80% dos pacientes com hipotermia terão ondas J destacadas na junção QRS-ST no eletrocardiograma (ver Figura 42.1). Essas ondas, que são chamadas *ondas de Osborn*, não são específicas da hipotermia e também podem ocorrer em associação com a hipercalcemia, a hemorragia subaracnóide, as lesões cerebrais e a isquemia miocárdica (22). Apesar da atenção que essas ondas têm recebido, elas são meramente uma curiosidade e têm pouco ou nenhum valor diagnóstico ou prognóstico na hipotermia (13-21).

ARRITMIAS: quase todos os distúrbios do ritmo podem ocorrer na hipotermia, incluindo bloqueios cardíacos de primeiro, segundo e terceiro grau, bradicardia sinusal e juncional, ritmo idioventricular, batimentos atriais e ventriculares prematuros e fibrilação atrial (FA) e ventricular (FV) (22).

Reaquecimento

REAQUECIMENTO EXTERNO: o reaquecimento externo (remover as roupas molhadas, cobrir o paciente com cobertores, etc.) pode aumentar a temperatura corporal a uma velocidade de 1 a 2 °C por hora (21), e é *adequado para a maioria dos casos de hipotermia* (23). Há um risco de redução subsequente na temperatura corporal durante o reaquecimento externo (queda posterior, ou *afterdrop*), que pode desencadear FV (24). Esse fenômeno é atribuído ao deslocamento central do sangue frio para os vasos sanguíneos cutâneos. Felizmente, arritmias cardíacas sérias não são comuns e não contribuem para a mortalidade durante o reaquecimento externo para a hipotermia grave (23, 24).

REAQUECIMENTO INTERNO: há diversos métodos de reaquecimento interno, mas eles são invasivos, consomem tempo e são necessários somente em casos mais graves de hipotermia. A técnica de aquecimento interno mais fácil envolve elevar a temperatura dos gases inalados de 40 a 45 °C, o que pode elevar a temperatura central a uma velocidade de 2,5 °C por hora em



FIGURA 42.1 A onda de Osborn (em destaque).

pacientes intubados (21). Outras técnicas de aquecimento interno incluem a lavagem peritoneal com líquidos aquecidos (21), o reaquecimento extracorporeal do sangue (25) e os líquidos intravenosos aquecidos (26). A lavagem gástrica aquecida é considerada ineficaz (21).

CHOQUE POR REAQUECIMENTO: o reaquecimento da hipotermia moderada a grave frequentemente é acompanhado de hipotensão (*choque por reaquecimento*), que é atribuída a uma combinação de fatores, incluindo hipovolemia (da diurese pelo frio), depressão miocárdica e vasodilatação (23, 24). Infusões de volume podem ajudar a aliviar esse problema, mas os líquidos intravenosos devem ser aquecidos, pois a infusão de líquidos à temperatura ambiente (21 °C) pode agravar a hipotermia. Medicamentos vasoativos são requeridos em cerca de metade dos pacientes com hipotermia grave e a sua necessidade implica um mau prognóstico (24).

Hipotermia induzida

O resfriamento externo a uma temperatura corporal de 32 a 34 °C se tornou uma modalidade de tratamento popular em pacientes que permanecem comatosos após a ressuscitação de uma parada cardíaca. Esse tópico é apresentado no Capítulo 15.

PALAVRA FINAL

A adaptabilidade do ser humano

Estima-se que, nos Estados Unidos, o número de mortes causadas pela exposição ao calor seja de 400 casos por ano (27). Uma pesquisa feita em um importante hospital urbano francês pelo período de 20 anos revelou que a hipotermia grave foi responsável por apenas 0,4% das internações em UTIs (24). Esses números inexpressivos são o testemunho da capacidade do ser humano de se adaptar (sob o ponto de vista fisiológico e comportamental) a extremos ambientais.

REFERÊNCIAS

1. Keel CAm Neil E, Joels N. Regulation of body temperature in man. In: Samson Wright's Applied Physiology, 13th ed. New York: Oxford University Press, 1982:346.
2. Guyton AC, Hall JE. Body temperature, temperature regulation, and fever. In: Medical Physiology, 10th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000:822–833.

Doenças associadas ao calor

3. Khosla R, Guntupalli KK. Heat-related illnesses. Crit Care Clin 1999; 15:251–263.
4. Lugo-Amador NM, Rothenhaus T, Moyer P. Heat-related illness. Emerg Med Clin N Am 2004; 22:315–327.
5. Glazer JL. Management of heat stroke and heat exhaustion. Am Fam Physician 2005; 71:2133–2142.
6. Hadad E, Rav-Acha M, Heled Y, et al. Heat stroke: a review of cooling methods. Sports Med 2004; 34:501–511.

7. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148:1553–1557.
8. Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 2004; 188:801–806.

Hipertermia maligna

9. Rusyniakn DE, Sprague JE. Toxin-induced hyperthermic syndromes. *Med Clin N Am* 2005;89:1277–1296.
10. Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *J Am Med Assoc* 2005; 293:2918–2924.
11. McEvoy GK, ed. AHFS Drug Information, 2001. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2001, pp. 1328–1331.

Síndrome neuroléptica maligna

12. Bhanushali NJ, Tuite PJ. The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin N Am* 2004; 22:389–411.
13. Khaldarov V. Benzodiazepines for treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Hosp Physician*, 2003 (Sept):51–55.
14. Otani K, Horiuchi M, Kondo T, et al. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? *Br J Psychiatry* 1991; 158:850–853.
15. Lyve R, Clark RF. Neuroleptic malignant syndrome presenting without fever: case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1996; 12:49–55.
16. Guze BH, Baxter LR. Neuroleptic malignant syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313:163–166.

Síndrome da serotonina

17. Boyer EH, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112–1120.
18. Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19:157–164.
19. Hick JL, Smith SW, Lynch MT. Metabolic acidosis in restraint-associated cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 1999; 6:239–245.
20. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998; 16:615–619.

Hipotermia

21. Hanania NA, Zimmerman NA. Accidental hypothermia. *Crit Care Clin* 1999; 15:235–249.
22. Aslam AF, Aslam AK, Vasavada BC, Khan IA. Hypothermia: evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *Am J Med* 2006; 119:297–301.
23. Cornell HM. Hot topics in cold medicine: controversies in accidental hypothermia. *Clin Ped Emerg Med* 2001; 2:179–191.
24. Vassal T, Bernoit-Gonin B, Carrat F, et al. Severe accidental hypothermia treated in an ICU. *Chest* 2001; 120:1998–2003.
25. Ireland AJ, Pathi VL, Crawford R, et al. Back from the dead: Extracorporeal rewarming of severe accidental hypothermia victims in accidental emergency. *J Accid Emerg Med* 1997; 14:255–303.
26. Handrigen MT, Wright RO, Becker BM, et al. Factors and methodology in achieving ideal delivery temperatures for intravenous and lavage fluid in hypothermia. *Am J Emerg Med* 1997; 15:350–359.

Palavra final

27. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2002; 51:567–570.

FEBRE

Dê-me o poder de produzir febre e curarei todas as doenças.

Parmênides
ca 500 A.C.

O surgimento de um novo tipo de febre sempre causa muita preocupação em pacientes hospitalizados. Este capítulo apresenta uma abordagem prática de pacientes que desenvolvem febre em UTI, incluindo: (a) definição de febre em pacientes de UTI, (b) sítios adequados para medir a temperatura corporal, (c) método ideal para obter hemoculturas, e (d) fontes potenciais de febre em UTI (1, 2). A seção final foca a prática de combater a febre e porque Parmênides talvez não concordasse com essa prática.

TEMPERATURA CORPORAL

Duas escalas (Celsius e Fahrenheit) são usadas para registrar a temperatura corporal, e a conversão de uma escala para outra é mostrada na Tabela 43.1. Embora as leituras em escala Celsius sejam frequentemente chamadas graus "centígrados", essa unidade destina-se aos graus em uma circunferência, e não a temperaturas (3). O termo apropriado para temperaturas na escala Celsius é *graus Celsius*.

Temperatura corporal normal

A definição de temperatura normal do corpo não é direta, como demonstram as observações a seguir:

1. A norma tradicional de 37 °C é um valor médio derivado de um estudo de temperaturas axilares em 25.000 adultos saudáveis, conduzido no final do século 19 (4). Porém, as temperaturas axilares podem variar até 1,0 °C em relação à temperatura corporal central (5) e, como resultado, as temperaturas axilares não são recomendadas para registrar a temperatura corporal em pacientes de UTI (1).
2. A temperatura corporal central pode ser 0,5 °C maior do que a temperatura oral (6), e 0,2 a 0,3 °C menor do que a temperatura retal (1).

3. Os indivíduos idosos têm temperatura corporal média aproximadamente $0,5^{\circ}\text{C}$ menor do que a dos adultos mais jovens (4, 7).
4. A temperatura corporal normal tem variação diurna, com o nadir no início da manhã (entre quatro e oito horas) e o pico no final da tarde (entre 16 e 18 horas). A faixa de variação diurna varia entre os indivíduos, e a maior faixa relatada em um indivíduo foi $1,3^{\circ}\text{C}$ (8).

Essas observações indicam que a temperatura corporal normal sofre influências da idade, do sítio de medição e da hora do dia. Consequentemente, a melhor definição de temperatura corporal normal é a faixa comum de temperaturas de pacientes individuais, medidas no mesmo sítio, durante um período de 24 horas.

Termometria

As orientações mais recentes aplicáveis à febre em UTIs (1) contêm as seguintes recomendações para medições da temperatura corporal:

1. As medições mais precisas são feitas com cateteres equipados com termistores, que são colocados na artéria pulmonar, no esôfago ou na bexiga urinária.
2. As medições menos precisas são obtidas com temperaturas nas membranas retal, oral e timpânica, nesta ordem. As temperaturas retais não são recomendadas em pacientes neutropênicos (1), e as temperaturas orais devem ser medidas com sondas eletrônicas (não com termômetros de mercúrio) colocadas nos bolsões sublinguais direito ou esquerdo.
3. As axilas e a artéria temporal não são sítios recomendados para medições de temperatura em pacientes de UTI.

Conversões de temperaturas Celsius e Fahrenheit

(°C)	(°F)	Fórmulas de conversão
100	212	As conversões são baseadas nas temperaturas correspondentes no ponto de congelamento da água:
41	105,8	
40	104	$0^{\circ}\text{C} = 32^{\circ}\text{F}$
39	102,2	e nas variações de temperatura correspondentes do ponto de congelamento ao ponto de ebulição da água:
38	100,4	
37	98,6	$\Delta 100^{\circ}\text{C} = \Delta 180^{\circ}\text{F}$
36	96,8	Que poderá ser reduzida para:
35	95	
34	93,2	$\Delta 5^{\circ}\text{C} = \Delta 9^{\circ}\text{F}$
33	91,4	As relações anteriores são então combinadas para derivar as seguintes fórmulas de conversão:
32	89,6	
31	87,8	$^{\circ}\text{F} = (9/5^{\circ}\text{C}) + 32$
30	86	$^{\circ}\text{C} = 5/9 (^{\circ}\text{F} - 32)$
0	32	

Aparentemente, as sondas vesicais equipadas com um termistor são ideais para pacientes que usam sonda vesical (incluindo pacientes em UTI). Esses dispositivos não apenas permitem fazer medições precisas da temperatura corporal, como também possibilitam fazer o monitoramento contínuo da temperatura, facilitando a identificação da faixa de temperatura normal para cada paciente.

Definição de febre

A febre é mais bem-definida como uma temperatura que excede a faixa diária normal de temperatura para um dado indivíduo. Entretanto, essa não é uma definição prática, pois a faixa de temperatura normal de cada paciente não pode ser determinada com medições periódicas. As recomendações atuais para definição de febre em pacientes de UTI são as seguintes:

1. Temperatura corporal de 38,3 °C ou mais representa febre e merece avaliação subsequente.
2. O limiar inferior de 38,0 °C pode ser utilizado nos casos de pacientes imunocomprometidos, principalmente os neutropênicos.

A resposta febril

A febre é o resultado de citocinas inflamatórias (chamadas pirogênicos endógenos) que atuam no hipotálamo para elevar a temperatura corporal. Portanto, qualquer condição que desencadear respostas inflamatórias sistêmicas poderá produzir febre. Apresentam-se, a seguir, algumas implicações da resposta febril.

1. A febre é um sinal de inflamação – não de infecção – e cerca de 50% dos pacientes de UTI com febre não apresentam infecção aparente (9, 10).
2. A intensidade da febre não se correlaciona com a presença ou gravidade da infecção. Febres altas podem estar associadas a processos não infecciosos, como febre medicamentosa (ver mais adiante), ao passo que a febre pode estar ausente em infecções com risco de vida (1).

A distinção entre inflamação e infecção é muito importante, não apenas para avaliação da febre, mas também para diminuir o uso indiscriminado de antibióticos.

Febre como resposta adaptativa

Ao contrário da hipertermia, que é o resultado de alterações na regulação térmica (ver Capítulo 42), a febre é uma condição em que o sistema termorregulador permanece intacto, porém opera em um ponto de regulação mais elevado (11). Além de intensificarem a função imune, as temperaturas corporais elevadas inibem a replicação bacteriana e viral, indicando que a febre pode ser considerada uma resposta adaptativa que ajuda o hospedeiro a defender-se contra infecções (12). Os efeitos benéficos da febre serão descritos com mais detalhes mais adiante neste mesmo capítulo.

Fontes de febre

Qualquer condição capaz de desencadear resposta imune é capaz de causar febre. A Figura 43.1 mostra as fontes principais de febre em UTIs.

FONTES NÃO INFECCIOSAS

Conforme mencionado, a infecção é responsável por apenas metade das febres adquiridas em UTI (9,10). As condições descritas nesta seção são responsáveis pela maior parte dos 50% remanescentes, sendo que as que merecem atenção foram incluídas na Tabela 43.2.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

A entidade clínica conhecida como *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (SIRS) é caracterizada por sinais de inflamação sistêmica (ver Tabela 14.2) e pode não estar associada a infecções. Possíveis fontes não infecciosas da SIRS incluem lesão tecidual (p. ex., de isquemia ou de cirurgias de grande porte) e translocação de endotoxinas e de citocinas inflamatórias provenientes do trato gastrointestinal (TGI). A SIRS é frequentemente acompanhada por lesão inflamatória em um ou mais órgãos vitais (p. ex., síndrome da angústia respiratória aguda [SARA]) e o resultado poderá ser fatal. Essa condição é descrita mais detalhadamente no Capítulo 14.

Febre pós-operatória

As cirurgias de grande porte são fontes de lesão tecidual (nas palavras do Dr. John Millili, cirurgião e amigo, a cirurgia de grande porte é semelhante a ser *golpeado com um bastão de baseball!*). Como inflamação e febre são respostas normais às lesões teciduais, não chega a causar surpresa o fato que

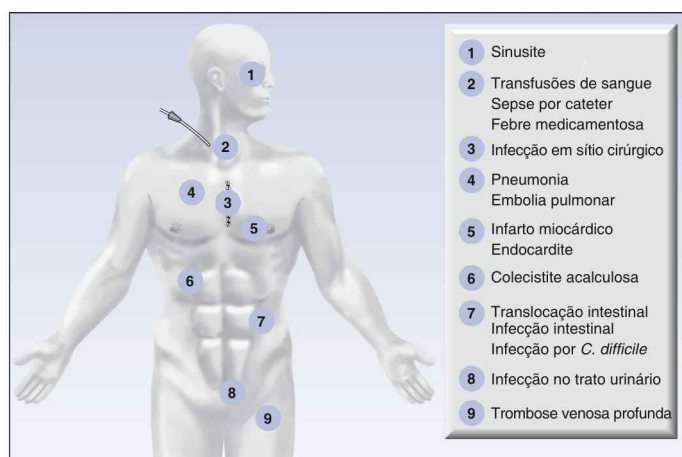


FIGURA 43.1 Fontes potenciais de febre nosocomial em unidades de terapia intensiva.

os relatos indicam que a febre atinge 15 a 40% de casos de cirurgias de grande porte no primeiro dia pós-operatório (13-15) e, na maior parte dos casos, não há infecção aparente (13, 14). Essas febres são de curta duração e em geral melhoram dentro de 24 a 48 horas.

Atelectasia não provoca febre

Há muito tempo se acredita erroneamente que atelectasia é uma causa comum de febre no período pós-operatório inicial. Uma possível fonte dessa concepção errônea é a alta incidência de atelectasia em pacientes que desenvolvem febre pós-operatória. Isso é demonstrado na Figura 43.2 (ver o gráfico à esquerda), que é de um estudo envolvendo pacientes que sofreram cirurgia cardíaca aberta (15). Cerca de 90% dos pacientes com febre no primeiro dia de pós-operatório tiveram evidência radiográfica de atelectasia. Isso, porém, *não* é evidência de que a atelectasia é a fonte da febre. De fato, o gráfico à direita na Figura 43.2 mostra que a maioria (75%) dos pacientes com atelectasia não teve febre. A incapacidade da atelectasia de produzir febre foi demonstrada há mais 50 anos em um estudo em animais, em que a

Causas não infecciosas de febre adquirida em unidade de terapia intensiva	
Causas mais comuns	Causas menos comuns
SIRS	Febre medicamentosa
Febre pós-operatória	Insuficiência suprarrenal
Embolia pulmonar	Colecistite acalculosa
Transfusões de plaquetas	Febre iatrogênica

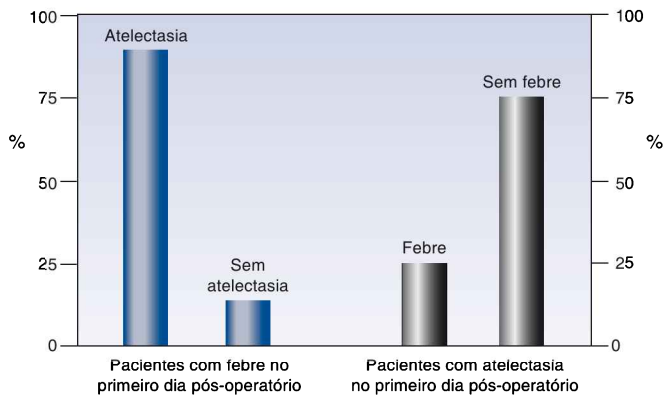


FIGURA 43.2 Relação entre atelectasia e febre no primeiro dia pós-operatório em 100 pacientes consecutivos que realizaram cirurgia cardíaca aberta. O gráfico à esquerda mostra que a maior parte dos pacientes com febre teve atelectasia, e o gráfico à direita mostra que a maioria dos pacientes com atelectasia não teve febre. Dados da Referência 15.

atelectasia lobar produzida pela ligação de um brônquio-fonte não foi acompanhada de febre (16).

Resumindo, a atelectasia é uma complicação comum de cirurgias de grande porte e ocorre em aproximadamente 90% de casos de anestesia geral (17). No entanto, não é uma causa comum de febre pós-operatória. A maioria das febres que se manifesta dentro de 24 horas depois de uma cirurgia é resultado de lesão tecidual sustentada durante o procedimento.

Hipertermia maligna

Outra causa comum, porém tratável, de temperatura corporal elevada no período pós-operatório imediato é a hipertermia maligna, um distúrbio hereditário caracterizado por rigidez muscular, hiperpirexia (temperatura > 40 °C) e rabdomiólise em resposta a anestésicos inalatórios halogenados e bloqueadores neuromusculares despolarizantes (p. ex., succinilcolina). Esse distúrbio é descrito em detalhes no Capítulo 42.

Tromboembolia venosa

Diversos grupos de pacientes hospitalizados apresentam risco de tromboembolia venosa (ver Tabela 6.1 e Figura 6.1), mas o risco é maior em vítimas de trauma e pacientes em pós-operatório. A maioria dos casos de trombose venosa profunda (TVP) adquirida em hospital é assintomática, mas a embolia pulmonar aguda pode produzir uma febre que dura até uma semana (18). A abordagem diagnóstica à suspeita de tromboembolia venosa é descrita na Figura 6.2.

Transfusões de sangue

Transfusões de eritrócitos

Reações transfusionais febris não hemolíticas ocorrem em 0,5% das transfusões de eritrócitos. Essas reações são provocadas por anticorpos antileucocitários no receptor que reagem com os leucócitos do doador e, provavelmente, ocorrem em pacientes que receberam diversas transfusões. Em geral, a febre surge durante as transfusões, ou até seis horas depois. Mais informações sobre essas reações podem ser encontradas no Capítulo 18.

Transfusões de plaquetas

A febre é mais comum nas transfusões de plaquetas, isto é, a incidência documentada chega a 30% (ver Capítulo 19). Essas reações também são provocadas por anticorpos que reagem com os leucócitos do doador e, provavelmente, a manifestação dessas reações em transfusões de plaquetas seja consequência do uso de vários doadores em transfusões de plaquetas rotineiras.

Febre medicamentosa

A febre induzida por medicamentos pode resultar de reação de hipersensibilidade ou de uma reação idiossincrásica, embora qualquer medicamento possa desencadear reações de hipersensibilidade. A Tabela 43.3 apresenta

uma lista dos medicamentos implicados com mais frequência na febre medicamentosa.

A febre medicamentosa é pouco compreendida. O início da febre varia de poucas horas a mais de três semanas após o início da terapia com o medicamento (1). A febre pode surgir como um achado isolado ou ser acompanhada pelas outras manifestações listadas na Tabela 43.3 (19). Nota-se que cerca de metade dos pacientes têm calafrios e cerca de 20% desenvolvem hipotensão, indicando que *os pacientes com febre medicamentosa podem parecer estar seriamente doentes*. Evidências de uma reação de hipersensibilidade (i.e., eosinofilia e exantema) estão ausentes em cerca de 75% dos casos de febre medicamentosa (19).

A suspeita de febre medicamentosa em geral ocorre quando não há outras fontes prováveis de febre. Nessa situação, é melhor suspender os possíveis causadores. A febre deve desaparecer em dois a três dias, mas pode levar até sete dias para desaparecer por completo (20).

Síndromes de hipertermia induzida por medicamentos

As síndromes de hipertermia induzidas por medicamentos incluem hipertermia maligna (mencionada), síndrome neuroléptica maligna (SNM) e síndrome da serotonina (SS). Esses distúrbios se caracterizam pela presença de rigidez muscular, hiperpirexia (temperatura > 40 °C) e rabdomiólise, e são descritos com detalhes no Capítulo 42. A SNM é uma preocupação especial em pacientes que recebem haloperidol para sedação.

Outras fontes

Há várias outras causas potenciais de febre não infecciosa. O texto a seguir apresenta uma descrição das causas mais importantes.

Colecistite acalculosa

A colecistite acalculosa é um distúrbio incomum, mas sério, relatado em até 1,5% dos pacientes gravemente doentes (21). Acredita-se que essa condição resulte da isquemia e da estase dentro da vesícula biliar, levando eventualmente ao edema do ducto cístico, que bloqueia a drenagem da vesícula biliar.

Febre associada a medicamentos na unidade de terapia intensiva		
Causas comuns	Causas ocasionais	Achados clínicos
Anfotericina	Cimetidina	Calafrios (53%)
Cefalosporinas	Carbamazepina	Mialgias (25%)
Penicilinas	Hidralazina	Leucocitose (22%)
Fenitoína	Rifampicina	Eosinofilia (22%)
Procaïnâmica	Estreptoquinase	Exantema (18%)
Quinidina	Vancomicina	Hipotensão (18%)

Da Referência 19.

O Capítulo 40 apresenta uma descrição detalhada sobre o diagnóstico e o tratamento dessa condição.

Distúrbios endócrinos

Os distúrbios endócrinos conhecidos por produzir febre são a tireotoxicose e a crise suprarrenal. A tireotoxicose é improvável de surgir na UTI, mas a crise suprarrenal devida à hemorragia suprarrenal espontânea é uma complicação reconhecida da terapia anticoagulante e da coagulação intravascular disseminada (CIVD). Esses distúrbios endócrinos são descritos no Capítulo 50.

Febre iatrogênica

Os reguladores térmicos defeituosos em colchões d'água e umidificadores em aerossol podem causar febre por transferência (22). Leva somente um minuto para verificar a temperatura nos colchões aquecidos e nos ventiladores, mas pode levar muito mais tempo para explicar por que uma causa tão simples de febre passou despercebida.

INFECÇÕES NOSOCOMIAIS

A Tabela 43.4 mostra a incidência de infecções adquiridas por pacientes de UTIs clínicas e cirúrgicas. Quatro infecções são responsáveis por cerca de três quartos das infecções adquiridas em UTI (pneumonia, infecções no trato urinário, infecções na corrente sanguínea e infecções em sítios cirúrgicos), sendo que três dessas infecções envolvem o uso de dispositivos plásticos permanentes: isto é, 83% dos casos de pneumonia ocorrem em pacientes intubados, 97% das infecções no trato urinário ocorrem em pacientes com sonda e 87% das infecções na corrente sanguínea são provocadas por cateteres intravasculares (23).

Infecções nosocomiais em pacientes de unidades de terapia intensiva clínicas e cirúrgicas

Infecção nosocomial	% Total de infecções	
	Pacientes clínicos	Pacientes cirúrgicos
Pneumonia	30%	33%
Infecção do trato urinário	30%	18%
Infecção da corrente sanguínea	16%	13%
Infecção em sítios cirúrgicos	—	14%
Infecção cardiovascular	5%	4%
Infecção do TGI	5%	4%
Infecção dos ouvidos, nariz e garganta	4%	4%
Infecção da pele e tecidos moles	3%	3%
Outros	7%	7%

TGI, trato gastrointestinal.

Infecções nosocomiais comuns

As três infecções adquiridas em UTI mais comuns da Tabela 43.4 são descritas em alguma outra parte deste livro. Informações sobre o diagnóstico e o tratamento dessas condições poderão ser encontradas no Capítulo 3 (infecções associadas ao uso de cateteres vasculares), no Capítulo 29 (pneumonia associada à ventilação mecânica) e no Capítulo 41 (infecções no trato urinário). A seguir, apresentam-se outras infecções nosocomiais que ocorrem em pacientes com febre adquirida em UTI.

Infecções em sítios cirúrgicos

As infecções em sítios cirúrgicos ainda são fontes consideráveis de morbidade pós-operatória, independente da atenção especial às medidas preventivas (24). As infecções de ferida operatória surgem cinco a sete dias após a cirurgia. As infecções superficiais têm menor probabilidade de produzir febre em comparação com infecções envolvendo tecidos profundos. As infecções em incisões no esterno depois de cirurgia cardíaca aberta têm uma propensão particular para envolver tecidos profundos (i.e., mediastinite) (25). Em pacientes com febre depois de cirurgia cardíaca aberta, a instabilidade do esterno pode ser um sinal precoce de infecção em incisão esternal.

Os patógenos envolvidos na infecção em sítio cirúrgico são determinados pelo procedimento cirúrgico. Em geral, essas infecções causadas por procedimentos cirúrgicos limpos (sem abertura do tórax ou do abdome) estão associadas ao *Staphylococcus aureus*, e as infecções causadas por procedimentos contaminados (com abertura do tórax ou do abdome) em geral envolvem organismos que não fazem parte da flora endógena do órgão que foi submetido a reparo cirúrgico (p. ex., as infecções depois de cirurgia intestinal envolvem bacilos Gram-negativos aeróbios e anaeróbios) (1).

Tratamento

As infecções superficiais são tratadas somente com desbridamento. O tratamento de infecções profundas depende das características da infecção. Com frequência, o tratamento de coleções localizadas (abscessos) é feito apenas com drenagem, ao passo que o envolvimento mais difuso de tecidos profundos exige a aplicação de terapia antimicrobiana.

Infecções necrotizantes em feridas

As infecções necrotizantes em feridas são produzidas pelas espécies *Clostridium* ou estreptococos β -hemolíticos. Ao contrário das outras infecções de ferida (que surgem cinco a sete dias após a cirurgia), as infecções necrotizantes são evidentes nos primeiros dias de pós-operatório. Frequentemente há edema marcado em torno da incisão, e a pele pode ter crepitação e bolhas cheias de líquido. A disseminação para as estruturas mais profundas é rápida e produz doença progressiva acompanhada de rabdomiólise e insuficiência renal mioglobulinúrica. O tratamento envolve desbridamento extenso e penicilina intravenosa. A mortalidade é alta (acima de 60%) quando o tratamento é retardado.

Sinusite paranasal

A sonda nasogástrica e o tubo nasotraqueal podem bloquear os óstios que drenam os seios paranasais, levando ao acúmulo de secreções infectadas nos seios. Os seios maxilares estão quase sempre envolvidos, e a sinusite aguda resultante pode ser uma fonte oculta de febre. Essa complicação é relatada em 15 a 20% dos pacientes com sonda nasal (26, 27) e pode ser fonte de febre e bacteriemia. Entretanto, seu significado em muitos pacientes é incerto (ver a seguir).

Microbiologia

Os patógenos associados à sinusite adquirida em UTI são os mesmos que colonizam a orofaringe em pacientes gravemente enfermos. Os isolados mais frequentes são bacilos aeróbios Gram-negativos (em 60% dos casos), seguidos por cocos aeróbios Gram-positivos (principalmente o *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase-negativo), em 30% dos casos, e leveduras (principalmente *Candida albicans*), em 5 a 10% dos casos (1).

Diagnóstico

A drenagem purulenta das narinas está ausente em 75% dos casos (1), e o diagnóstico é sugerido pelas características radiográficas da sinusite (i.e., opacificação ou níveis hidroaéreos nos seios envolvidos). Embora TCs sejam recomendadas para o diagnóstico da sinusite nosocomial (26, 27), os raios X portáteis dos seios obtidos à beira do leito também podem ser reveladores, como mostrado na Figura 43.5. Os seios maxilares podem ser vistos com uma só "incidência occipitomentoniana", também chamada "incidência de Waters", que pode ser obtida à beira do leito (28) (evitar o uso de TC evita também os riscos e a mão de obra envolvida no transporte de pacientes para fora da UTI).

As evidências radiográficas ou tomográficas não são suficientes para o diagnóstico da sinusite, pois 30 a 40% de pacientes com evidências de sinusite em estudos de imagens não são portadores de infecção documentada pela aspiração do seio envolvido (26, 27). O diagnóstico exige aspiração do seio com culturas quantitativas que crescem à base de 10^3 unidades formadoras de colônias por mililitro (26, 27).

Tratamento

Uma tentativa com antibioticoterapia empírica justifica-se nos casos em que houver evidências radiográficas de sinusite em pacientes febris sem nenhuma outra fonte aparente de febre. O regime antibiótico deve cobrir bacilos anaeróbios Gram-negativos e estafilococos. A terapia com um único agente, imipeném ou meropeném, é suficiente nas situações em que o *S.aureus* resistente à metilina (MRSA) não tiver sido isolado em *swab* nasal de rotina. Caso o MRSA tenha sido isolado em *swab* nasal, ou seja um isolado frequente na UTI, deve-se adicionar vancomicina à cobertura Gram-negativa. Além disso, as sondas nasais devem ser removidas e substituídas por sondas orais. Se não houver nenhuma melhora com a antibioticoterapia empírica, é necessário fazer punção do seio nasal para coloração Gram e culturas quantitativas (1).

Significado clínico

Embora a sinusite nosocomial tenha sido documentada em 15 a 20% de pacientes com sondas nasais permanentes (26, 27), na maioria das vezes a sinusite passa despercebida na avaliação da febre adquirida em UTI, sem nenhum dano aparente. Esse quadro cria uma incerteza sobre o significado clínico da sinusite adquirida em UTI.

Infeção por *Clostridium difficile*

Febre adquirida em UTI associada ao início de diarreia é um sinal de enterocolite causada por *Clostridium difficile*. O Capítulo 40 apresenta uma descrição detalhada sobre o diagnóstico e o tratamento dessa condição.

Infeções específicas do paciente

As infecções que devem ser consideradas em populações de pacientes específicos incluem: (a) abscessos abdominais em pacientes que fizeram laparotomia ou laparoscopia (ver Capítulo 40), (b) endocardite em pacientes com válvulas protéticas ou danificadas, (c) meningite em pacientes de

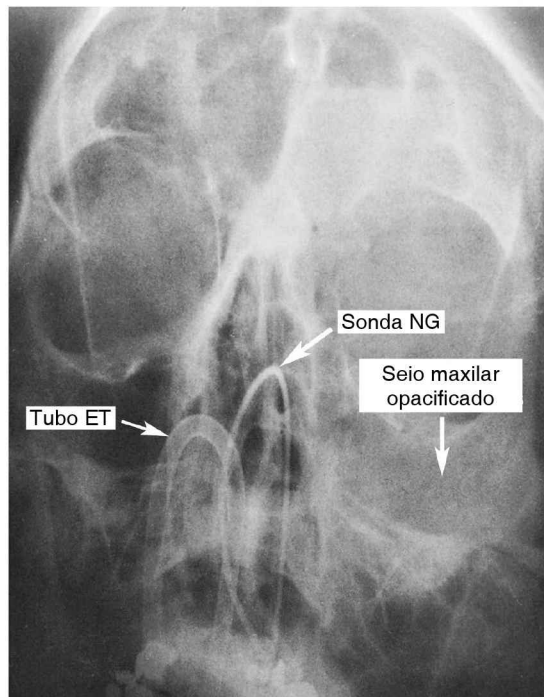


FIGURA 43.3 Radiografia sinusal portátil (visão de Waters) mostrando a opacificação dos seios maxilar esquerdo e frontal em um paciente com tubo nasotraqueal e sonda nasogástrica. O diagnóstico de sinusite paranasal foi confirmado subsequentemente por meio de uma punção sinusal maxilar à beira do leito, com o aspirado crescendo *Staphylococcus epidermidis* a 10^3 UFC/mL.

neurocirurgia, e (d) peritonite bacteriana espontânea em pacientes com cirrose e ascite (ver Capítulo 39).

ABORDAGEM INICIAL

O surgimento de febre adquirida em UTI não autoriza a se fazer uma avaliação extensiva e iniciar uma terapia antimicrobiana empírica. Em vez disso, é necessário fazer uma avaliação para determinar a probabilidade de uma fonte de febre infecciosa ou não infecciosa. Se uma fonte de febre não infecciosa for improvável, as medidas mencionadas a seguir são bastante relevantes.

Hemoculturas

As hemoculturas são recomendadas para todos os casos de febre na UTI em que fonte não infecciosa seja improvável (1). A acurácia das hemoculturas depende do volume de sangue coletado durante a venopunção e do número de sítios de venopunção.

Influência do volume

A acurácia das hemoculturas atinge o nível ótimo se forem coletados 20 a 30 mL de sangue de cada sítio de venopunção (1). A prática-padrão é retirar 20 mL de sangue de um sítio de venopunção: em seguida, injeta-se a metade (10 mL) em cada um dos frascos de meio de cultura (um aeróbio e outro anaeróbio) que fazem parte do *kit* de hemocultura. O aumento de 20 mL para 30 mL de sangue aumenta a acurácia das hemoculturas em aproximadamente 10% (29). Nos casos em que se utilizar 30 mL por venopunção, a alíquota extra de 10 mL de sangue deve ser injetada em um frasco aeróbio de meio de cultura (29).

Número de hemoculturas

Na terminologia de hemoculturas, uma hemocultura se refere a um único sítio de venopunção (p. ex., a cultura de amostras de sangue de cada lúmen de um cateter multilúmen ainda representa uma hemocultura). A Figura 43.4 (30) mostra a relação entre o número de hemoculturas e a detecção de bacteriemia. Os dados foram obtidos em um estudo de pacientes com bacteriemia documentada por quatro ou mais hemoculturas retiradas no período de 24 horas. As duas curvas do gráfico representam pacientes com endocardite e pacientes com outras infecções. A maior parte das bacteriemias (94%) foi detectada com duas hemoculturas nos pacientes com endocardite, ao passo que foram necessárias três hemoculturas para detectar cerca de 90% das bacteriemias em pacientes com outras infecções. A melhora na taxa de detecção de endocardite se deve à bacteriemia contínua associada à endocardite.

Com base nos dados apresentados na Figura 43.4, *três hemoculturas retiradas no período de 24 horas permitem detectar a maior parte (> 90%) das bacteriemias* (1). No entanto, duas hemoculturas permitem detectar a maior parte de bacteriemias em pacientes com endocardite.

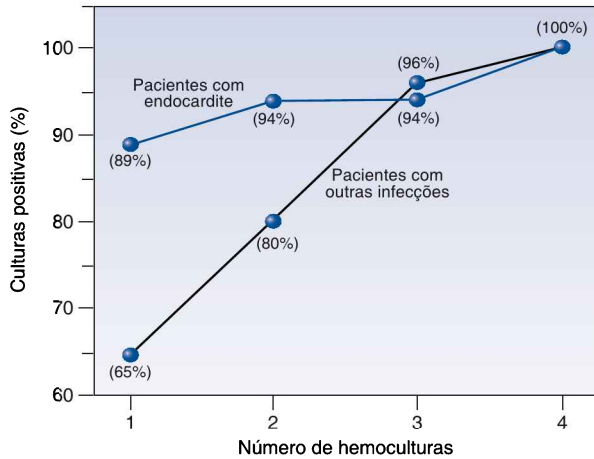


FIGURA 43.4 Relação entre o número de hemoculturas retiradas no período de 24 horas (20 mL por hemocultura) e a taxa de detecção de bacteriemia. Ver explicações no texto. Dados da Referência 30.

Terapia antimicrobiana empírica

Recomenda-se o uso de terapia antibiótica empírica nos casos em que a probabilidade de infecções seja elevada. Nessas circunstâncias, o início imediato da terapia antimicrobiana é essencial, *principalmente em pacientes com neutropenia* (contagem absoluta de neutrófilos < 500), tendo-se em vista que o retardo de apenas algumas horas poderá exercer impacto negativo sobre os resultados (31).

1. A antibioticoterapia empírica deve sempre incluir um antibiótico ativo contra os bacilos aeróbios Gram-negativos, que são os patógenos mais predominantes em infecções adquiridas em UTI. As escolhas mais populares incluem os *carbapenêmicos* (*imipeném* ou *meropeném*), *piperacilina/tazobactam* ou *cefepima*.
2. A cobertura antibiótica para estafilococos (*S. aureus* e estafilococos coagulase-negativo) deve ser incluída nas situações em que a ocorrência de bacteriemia relacionada ao uso de cateteres vasculares for uma possibilidade. A *vancomicina* é o antibiótico de escolha para esses casos.
3. Deve-se considerar a hipótese de utilizar um agente antifúngico nos casos de persistência de febre inexplicável por mais de três dias após o início da terapia com antibióticos empíricos. Esse regime é mais adequado em pacientes com risco de candidíase disseminada (p. ex., internações hospitalares prolongadas, terapia antimicrobiana recente, pacientes imunossuprimidos, vários sítios de colonização de *Candida*). O *fluconazol* é uma boa opção na maior parte dos pacientes, e um agente alternativo (p. ex., *casofungina*) é mais adequado para pacientes neutropênicos.

O Capítulo 52 apresenta mais informações sobre os agentes antimicrobianos mencionados, incluindo recomendações para dosagens.

TERAPIA ANTIPIRÉTICA

A percepção popular de que a febre é um mal que precisa ser corrigido se baseia em rumores. Na realidade, *a febre é uma resposta adaptativa normal que aumenta a capacidade de erradicar infecções* (12). Esta seção contém algumas observações sobre febre com o objetivo de que se pense duas vezes antes de iniciar terapia antipirética em pacientes gravemente enfermos.

Febre como um mecanismo de defesa do hospedeiro

Elevação na temperatura corporal pode aumentar a função imune, elevando a produção de anticorpos e citocinas, ativando os linfócitos T, facilitando a quimiotaxia dos neutrófilos e aumentando a fagocitose pelos neutrófilos e macrófagos (32, 33). Além disso, as altas temperaturas inibem a replicação bacteriana e viral. O efeito da temperatura corporal sobre o crescimento de bactérias nas hemoculturas é demonstrado na Figura 43.5. Observa-se que uma elevação de 4 °C na temperatura suprime completamente o crescimento. Resultados semelhantes foram demonstrados em um modelo animal de meningite pneumocócica (35).

Estudos clínicos

Os benefícios da febre como defesa do hospedeiro contra infecções têm o suporte de estudos clínicos que demonstraram que pacientes sépticos que desenvolvem hipotermia têm taxa de mortalidade duas vezes maior do que os pacientes sépticos que desenvolvem febre (36, 37). A Figura 43.6 ilustra os resultados desses estudos. Embora esses estudos não estabeleçam uma relação causal entre temperatura corporal e resultados, mostram efetivamente

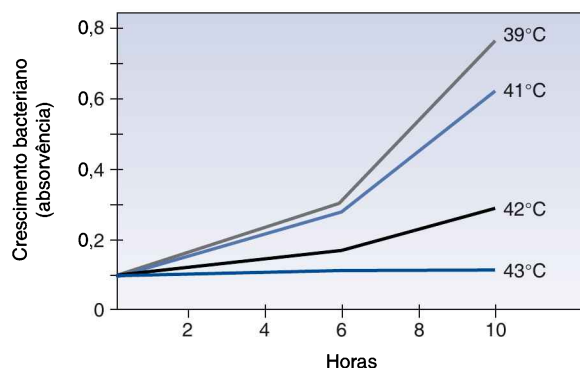


FIGURA 43.5 Influência da temperatura corporal sobre o crescimento de *Pasteurella multocida* no sangue de animais infectados em laboratório. A faixa de temperaturas apresentada na figura é a faixa mais comum de temperaturas febris para o estudo feito em animais (coelhos). Dados da Referência 34.

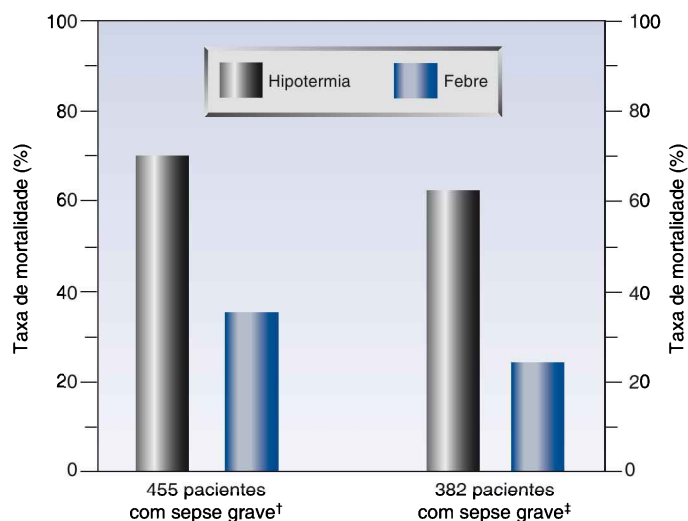


FIGURA 43.6 Relação entre a temperatura corporal e a sobrevivência em dois estudos clínicos de pacientes com sepse grave. Dados da Referência 36[†] e 37[‡].

que temperaturas corporais mais elevadas estão associadas a resultados melhores. Um estudo mais recente observou que a terapia antipirética estava associada a taxas de mortalidade mais elevadas em pacientes sépticos (38).

A febre causa algum dano?

Taquicardia

Uma das alegações a favor da supressão da febre é o efeito presumido de que essa condição produz taquicardia, que pode ser prejudicial em portadores de doença cardíaca. No entanto, verificou-se que há uma associação entre febre e taquicardia em modelos animais de sepse e, provavelmente, a resposta inflamatória à sepse seja a fonte de taquicardia, e não a elevação na temperatura corporal.

Lesões neurológicas

Existem evidências convincentes de que a elevação nas temperaturas corporais agrava as lesões cerebrais isquêmicas depois de paradas cardíacas (ver Capítulo 17) e de acidentes vasculares encefálicos (AVEs) (ver Capítulo 16). Todavia, ainda não foram realizados estudos conclusivos sobre os efeitos de elevações na temperatura corporal em cérebros não isquêmicos. A crença popular de que a hiperpirexia (temperaturas ≥ 40 °C) provoca lesões em cérebros não isquêmicos não pode ser apoiada nem refutada, já que, raramente, essa condição deixa de ser tratada na prática clínica.

Resumo

As evidências disponíveis até o presente momento indicam o seguinte:

1. A febre não é uma condição patológica, mas uma resposta adaptativa normal que funciona como mecanismo de defesa antimicrobiana.
2. À exceção do período inicial depois de parada cardíaca ou de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), a febre produz benefícios documentados em pacientes com alguma infecção.
3. Os danos presumidos da hiperpirexia ($\geq 40^\circ\text{C}$) em cérebros não isquêmicos é mais suposição do que um fato documentado.

Medicamentos antipiréticos

Acredita-se que a prostaglandina E medeia a resposta febril aos pirogênicos endógenos, e os medicamentos que interferem com a síntese da prostaglandina E são efetivos em reduzir a febre (39). Esses medicamentos incluem AAS (ácido acetilsalicílico), paracetamol e agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Somente os dois últimos medicamentos são usados para supressão de febre em UTI.

Paracetamol

O paracetamol é o medicamento de escolha para antipirese, independente do fato de ser a causa principal de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos (ver Capítulo 54). O paracetamol é contraindicado para uso em pacientes com insuficiência hepática.

REGIMES DE DOSAGEM: em geral, o paracetamol é administrado por via oral ou por supositórios retais na dose de 650 mg em intervalos de quatro a seis horas, com dose diária máxima de 4 g. Atualmente, existe uma preparação intravenosa comercializada nos Estados Unidos, sendo que a dose recomendada para adultos com peso igual ou superior a 50 kg é de 650 mg a cada quatro horas, ou 1.000 mg a cada seis horas, com dose diária máxima de 4 g (40). Esse regime de dosagem é equivalente ao paracetamol oral para supressão de febre em adultos (41). No entanto, o paracetamol intravenoso tem custo muito elevado e, portanto, é recomendado somente para pacientes que não conseguem tolerar a administração oral ou retal do medicamento.

Anti-inflamatórios não esteroides

O *ibuprofeno* é um AINE muito popular e de venda livre que produz antipirese segura e eficaz em doses intravenosas de 400 a 800 mg em intervalos de seis horas (42). O *cetorolaco* é outro AINE intravenoso bastante eficaz para supressão de febre (em uma dose única de 0,5 mg/kg). O Capítulo 51 apresenta informações mais detalhadas sobre esses medicamentos.

Cobertores de resfriamento

O uso de cobertores de resfriamento é inapropriado para o tratamento de febre. A resposta febril eleva a temperatura corporal, promovendo a vasoconstrição cutânea e produzindo aumento generalizado no tônus muscular (rigidez e calafrios). Isso é o que o corpo normalmente faz em resposta a am-

biente frio, de modo que a resposta febril mimetiza a resposta fisiológica ao frio. Dito de outro modo, *a resposta febril faz o corpo se comportar como se estivesse enrolado em um cobertor de resfriamento*. Adicionar um cobertor de resfriamento somente irá aumentar a resposta ao frio, produzindo mais vasoconstrição cutânea e um aumento subsequente no tônus muscular. Isso explica por que os cobertores de resfriamento são notoriamente ineficazes em reduzir a febre.

Os cobertores de resfriamento são mais adequados para as síndromes de hipertermia se houver problemas na termorregulação normal (ver Capítulo 42).

PALAVRA FINAL

Certo vs. errado

Há um modo errado e um modo certo de avaliar a febre em UTIs. O modo errado é fazer culturas de tudo o que vir, ordenar um caminhão de exames laboratoriais e raios X e iniciar antibióticos sem hesitação. A maneira certa é avaliar se a febre é real (e não o resultado de algum problema iatrogênico) e, em seguida, avaliar se existe alguma possibilidade de o paciente ter uma fonte infecciosa ou não infecciosa de febre. Deve-se lembrar que há uma chance de 50-50 de se encontrar uma infecção, de modo que não se inicie os antibióticos, a menos que uma infecção seja aparente ou altamente suspeita, ou o paciente esteja imunocomprometido. Deve-se pensar duas vezes antes de se suprimir a febre, e não se deve usar um cobertor de resfriamento!

REFERÊNCIAS

Revisão

1. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett J, et al. Guidelines for the evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Disease Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36:1330–1349.
2. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med* 2009; 37(Suppl): S273–S278.

Temperatura corporal

3. Stimson HF. Celsius versus centigrade: the nomenclature of the temperature scale of science. *Science* 1962; 136:254–255.
4. Wunderlich CA, Sequine E. *Medical thermometry and human temperature*. New York: William Wood, 1871.
5. Mellors JW, Horwitz RI, Harvey MR, et al. A simple index to identify occult bacterial infection in adults with acute unexplained fever. *Arch Intern Med* 1987; 147:666–671.
6. Tandberg D, Sklar D. Effect of tachypnea on the estimation of body temperature by an oral thermometer. *N Engl J Med* 1983; 308:945–946.
7. Marion GS, McGann KP, Camp DL. Core body temperature in the elderly and factors which influence its measurement. *Gerontology* 1991; 37:225–232.

8. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; 268:1578–1580.
9. Commichau C, Scarmeas N, Mayer SA. Risk factors for fever in the intensive care unit. *Neurology* 2003; 60:837–841.
10. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Melot C, et al. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:811–816.
11. Saper CB, Breder CB. The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994; 330:1880–1886.
12. Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, et al. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:1–20.

Fontes não infecciosas da febre

13. Fry DE. Postoperative fever. In: Mackowiak PA, ed. *Fever: basic mechanisms and management*. New York: Raven Press, 1991; 243–254.
14. Freischlag J, Busuttill RW. The value of postoperative fever evaluation. *Surgery* 1983; 94:358–363.
15. Engoren M. Lack of association between atelectasis and fever. *Chest* 1995; 107:81–84.
16. Shelds RT. Pathogenesis of postoperative pulmonary atelectasis: an experimental study. *Arch Surg* 1949; 48:489–503.
17. Warlittier DC. Pulmonary atelectasis. *Anesthesiology* 2005; 102:838–854.
18. Murray HW, Ellis GC, Blumenthal DS, et al. Fever and pulmonary thromboembolism. *Am J Med* 1979; 67:232–235.
19. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. *Ann Intern Med* 1987; 106:728–733.
20. Cunha B. Drug fever: The importance of recognition. *Postgrad Med* 1986; 80:123–129.
21. Walden DT, Urrutia F, Soloway RD. Acute acalculous cholecystitis. *J Intensive Care Med* 1994; 9:235–243.
22. Gonzalez EB, Suarez L, Magee S. Nosocomial (water bed) fever. *Arch Intern Med* 1990; 150:687 (letter).

Infecções nosocomiais

23. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. The National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infections in combined medicalsurgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:510–515.
24. Alexander JW, Solomkin JS, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg* 2011; 253:1082–1093.
25. Loopp FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Sternal wound complications after isolated coronary artery bypass grafting: early and late mortality, morbidity, and cost of care. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:179–187.
26. Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993; 21:1132–1138.
27. Rouby J-J, Laurent P, Gosnach M, et al. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am Rev Respir Dis* 1994; 150:776–783.
28. Diagnosing sinusitis by x-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med* 1992; 7:481–485.

Abordagem inicial

29. Patel R, Vetter EA, Harmsen WS, et al. Optimized pathogen detection with 30-compared to 20-milliliter blood culture draws. *J Clin Microbiol* 2011; 49:4047–4051.
30. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1724–1730.

31. Hughes WH, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6):730–751.

Terapia antipirética

32. van Oss CJ, Absolom DR, Moore LL, et al. Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion, and O₂ consumption of human polymorphonuclear leukocytes. *J Reticuloendothel Soc* 1980; 27:561–565.
33. Azocar J, Yunis EJ, Essex M. Sensitivity of human natural killer cells to hyperthermia. *Lancet* 1982; 1:16–17.
34. Kluger M, Rothenburg BA. Fever and reduced iron: their interaction as a host defense response to bacterial infection. *Science* 1979; 203:374–376.
35. Small PM, Tauber MG, Hackbarth CJ, Sande MA. Influence of body temperature on bacterial growth rates in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Infect Immun* 1986; 52:484–487.
36. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Critical Care Med* 1999; 27:699–707.
37. Clemmer TP, Fisher CJ, Bone RC, et al. Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. *Crit Care Med* 1990; 18:801–806.
38. Lee BH, Inui D, Sun GY, et al, for Fever and Antipyretic in Critically Ill patients Evaluation (FACE) Study Group. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012; 16:R33.
39. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy. Physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med* 2000; 160:449–456.
40. Drug prescribing information on IV acetaminophen. Cadence Pharmaceuticals. Available at www.ofirmev.com (accessed 6/22/2013).
41. Peacock WF, Breitmeyer JB, Pan C, et al. A randomized study of the efficacy and safety of intravenous acetaminophen compared to oral acetaminophen for the treatment of fever. *Acad Emerg Med* 2011; 18:360–366.
42. Scott LJ. Intravenous ibuprofen. *Drugs* 2012; 72:1099–1109.
43. Gerhardt RT, Gerharst DM. Intravenous ketorolac in the treatment of fever. *Am J Emerg Med* 2000; 18:500–501 (Letter).

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO

*Não há decepção mais danosa do que ter em mente a percepção de que você
compreende o funcionamento de seu cérebro.*

Lewis Thomas
1983

DISTÚRBIOS DA CONSCIÊNCIA

Penso, logo existo.

René Descartes
1644

A capacidade de reconhecer e interagir com o ambiente (i.e., a consciência) é condição *sine qua non* da experiência de vida. A perda dessa capacidade é um dos sinais dominantes (e mais prevalentes) de alguma enfermidade com risco de vida. Este capítulo descreve os principais distúrbios da consciência encontrados em UTIs, incluindo *delirium*, coma e distúrbio terminal da consciência, a morte cerebral.

CONSCIÊNCIA ALTERADA

A consciência possui dois componentes: *vigília* e *consciência*.

1. Estado de vigília é a capacidade de observar o ambiente que nos cerca, conhecido também como *estado de alerta*.
2. Consciência é a capacidade de compreender as relações com o meio ambiente, conhecida como *responsividade*.

Esses dois componentes são utilizados para identificar os estados alterados de consciência mencionados na Tabela 44.1.

Estados alterados da consciência

Os principais estados alterados da consciência são os seguintes:

1. Ansiedade e letargia são condições em que os estados de vigília e de consciência permanecem intactos, porém há uma mudança no nível de *atenção* (i.e., no grau de consciência).
2. Estado de encarceramento é uma condição em que os estados de vigília e de consciência permanecem intactos, porém há uma ausência qua-

Tabela 44.1 Estados alterados da consciência

Vigília e consciência	Vigília e inconsciência	Impossibilidade de despertar e inconsciente
Ansiedade	<i>Delirium</i>	Coma
Letargia	Demência	Morte cerebral
Estado de encarceramento	Psicose	
Estado vegetativo		

se total de sensibilidade motora. Essa condição é causada por alguma lesão bilateral nas vias motoras da ponte ventral, interrompendo todos os movimentos voluntários, exceto os movimentos oculares ascendentes e descendentes e o piscar das pálpebras (1).

3. *Delirium e demência* são condições em que o estado de vigília permanece intacto, porém ocorrem alterações no estado de consciência. As mudanças no estado consciente podem oscilar (como no *delirium*) ou podem ser permanentes (como na demência).
4. Estado vegetativo é uma condição em que ocorre algum grau de vigília (o paciente consegue abrir os olhos) sem consciência. Embora possam ocorrer movimentos espontâneos e reações mecânicas à dor profunda, os movimentos não têm nenhum objetivo. Depois de um mês, essa condição denomina-se estado vegetativo persistente (2).
5. O estado de coma se caracteriza pela ausência total de vigília e de consciência (i.e., impossibilidade de despertar). Embora possam ocorrer movimentos espontâneos e reações mecânicas à dor profunda, os movimentos não têm nenhum objetivo.
6. A morte cerebral assemelha-se ao estado de coma no sentido de que há ausência total de vigília e de consciência. No entanto, a morte cerebral distingue-se do coma em dois aspectos: (a) envolve perda de toda a função do tronco cefálico, incluindo as atividades dos nervos cranianos e as respirações espontâneas, e (b) é sempre irreversível.

Fontes de alterações na consciência

A Figura 44.1 mostra as causas não traumáticas de alteração na consciência. Em um estudo prospectivo de complicações neurológicas em uma UTI clínica (3), o acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) foi a causa mais frequente de consciência alterada na admissão à UTI, e a encefalopatia séptica foi a causa mais comum de consciência alterada que se desenvolveu após a admissão na UTI. Nas situações em que a alteração na consciência não estiver muito clara (ver Capítulo 45), recomenda-se sempre considerar o estado epiléptico não convulsivo.

Encefalopatia séptica

A encefalopatia séptica é um distúrbio cerebral global associado a infecções com origem fora do sistema nervoso central (SNC). Essa condição foi



FIGURA 44.1 Fontes de alteração na consciência de pacientes na unidade de terapia intensiva.

documentada em 50 a 70% de pacientes de UTI com sepse, podendo ser um sinal precoce de infecção, principalmente em pacientes idosos (3, 4). A encefalopatia séptica assemelha-se à encefalopatia hepática (descrita no Capítulo 39), tendo-se em vista que ambas as condições se caracterizam pela presença de edema cerebral e envolvem acúmulo de amônia e de aminoácidos aromáticos (como o triptofano) no SNC (4, 5). Possivelmente, as origens da encefalopatia séptica sejam ações de mediadores inflamatórios para aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo, assim, a penetração de amônia e de outras substâncias tóxicas no SNC. Esse mecanismo se assemelha ao vazamento capilar que promove o surgimento de edema periférico nos casos de choque séptico e anafilático.

DELIRIUM

O *delirium* ocorre em 16 a 89% de pacientes de UTI (6), com prevalência principalmente em pacientes que dependem de ventilação mecânica (7) e em pacientes idosos no período pós-operatório (8). O *delirium* que acompanha a abstinência de álcool é distinto do *delirium* adquirido em hospitais e será descrito em uma seção específica.

Características clínicas

A Figura 44.2 apresenta um resumo das características clínicas do *delirium* (9). O *delirium* é um estado confusional agudo, com déficit de atenção, pensamento desordenado e curso clínico oscilante (as oscilações comportamentais ocorrem dentro de um período de 24 horas). Em torno de 40% dos pacientes hospitalizados com *delirium* apresentam sintomas psicóticos (p. ex., alucinações visuais) (10). Como resultado, com frequência, o *delirium* é conhecido por “psicose de UTI” (11).



FIGURA 44.2 Características clínicas do *delirium*.

Subtipos

Os seguintes subtipos de *delirium* são reconhecidos:

1. O *delirium hiperativo* se caracteriza por agitação. Essa forma de *delirium* é comum em casos de abstinência de álcool, porém é rara nos casos de *delirium adquirido em hospitais*. A incidência é igual ou inferior a 2% de casos (6).
2. O *delirium hipoativo* se caracteriza por letargia e sonolência e é a forma mais comum de *delirium adquirido em hospitais*. A incidência varia de 45 a 64% de casos (6).
3. O *delirium misto* se caracteriza por episódios que alternam entre as formas hiperativa e hipoativa do distúrbio. Esse tipo de *delirium* ocorre em 6 a 55% de pacientes com *delirium adquirido em hospitais* (6).

Conforme já mencionado, a percepção popular de que *delirium* é um estado de confusão agitada não se aplica aos casos de *delirium adquirido em hospitais*, em que a apresentação mais comum é letargia e sonolência. A incapacidade de reconhecer a forma hipoativa de *delirium* possivelmente explique porque o diagnóstico desta condição passa despercebido em até 75% de pacientes (12).

Delirium versus demência

Delirium e demência são dois distúrbios mentais distintos que, com frequência, são confundidos, pois há uma sobreposição de características clínicas (i.e., déficit de atenção e pensamento desordenado). Além disso, até dois terços de pacientes hospitalizados com demência apresentam *delirium* sobreposto (8, 13), que confunde ainda mais a distinção entre essas duas condições. *As duas características principais do delirium que o distingue de demência são o início agudo e o curso clínico oscilante.*

Condições predisponentes

Várias condições promovem *delirium* em pacientes hospitalizados, incluindo (a) idade avançada, (b) perda de sono, (c) dor não aliviada, (d) repouso prolongado no leito, (e) cirurgia de grande porte, (f) encefalopatia, (g) inflamação sistêmica e (h) medicamentos deliriogênicos (6, 8, 11).

Medicamentos deliriogênicos

Vários tipos de medicamentos podem promover *delirium*, como: (a) medicamentos anticolinérgicos, (b) medicamentos dopaminérgicos, (c) medicamentos serotoninérgicos e (d) medicamentos que promovem neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA, do inglês, *gamma-aminobutyric acid*), como os benzodiazepínicos e o propofol (6).

Diagnóstico

Recomenda-se o uso de ferramentas de rastreamento válidas para detecção de *delirium*, porque (como mencionado), na maior parte das vezes, o diagnóstico desse distúrbio passa despercebido (12). O CAM-ICU (do inglês *confusion assessment method for the intensive care unit*) é a ferramenta mais confiável para detecção de *delirium* (6, 9), que está disponível (junto com o vídeo contendo instruções) no site www.icudelirium.org.

Tratamento

Medidas preventivas

As medidas recomendadas para diminuir o risco de *delirium* em UTIs incluem (a) tratamento adequado da dor, (b) manutenção de ciclos regulares de sono-vigília, (c) estimular horário para sair do leito, (d) incentivo às visitas de familiares e (e) limitação do uso de medicamentos deliriogênicos, como midazolam e lorazepam, na medida do possível (6, 8).

DEXMEDETOMIDINA: a sedação com dexmedetomidina, um antagonista dos receptores α -2 adrenérgicos, está associada a menos episódios de *delirium* do que o lorazepam e o midazolam (14, 15). Esse medicamento é uma alternativa aos benzodiazepínicos para sedação em pacientes de UTI com risco de *delirium* (inclui a maior parte dos pacientes de UTI). O Capítulo 51 apresenta informações mais detalhadas sobre a dexmedetomidina.

Terapia farmacológica

A terapia farmacológica aplica-se aos pacientes com *delirium* hiperativo e perturbação comportamental. É extremamente importante evitar o uso de medicamentos à base de GABA (p. ex., os benzodiazepínicos) *para sedação de pacientes com delirium adquirido em hospitais*, tendo-se em vista que esses medicamentos promovem o estado de *delirium* (6).

DEXMEDETOMIDINA: as orientações mais recentes sobre sedação em UTIs recomendam o uso de dexmedetomidina para sedação de pacientes com *delirium* adquirido em hospitais (16).

Dosagem: administrar 1 µg/kg durante 10 minutos e, a seguir, fazer infusão de 0,2 a 0,7 µg/kg/h.

Esse medicamento pode provocar bradicardia e hipotensão (ver Capítulo 51).

Delirium por abstinência de álcool

O *delirium* causado pela abstinência de álcool, também conhecido por *delirium tremens* ou DTs, se caracteriza pela intensificação na atividade motora e atividade aumentada nos eletroencefalogramas (EEGs). Por outro lado, o *delirium* adquirido em hospitais se caracteriza por redução na atividade motora e lentificação da atividade eletroencefalográfica (6).

Patogênese

Os efeitos depressivos do etanol no SNC resultam da estimulação dos receptores GABA (a principal via inibidora do cérebro) e da inibição dos receptores do N-metil-D-aspartato (NMDA) (a principal via excitatória do cérebro). Nos casos de abstinência de etanol, os efeitos sobre ambos os receptores resulta na excitação do SNC, provocando agitação, *delirium* e convulsões, que são características típicas desse tipo de abstinência.

Características clínicas

A Tabela 44.2 mostra algumas características clínicas da abstinência de álcool. Em torno de 5% dos pacientes que experimentam sintomas da abstinência de álcool desenvolvem DTs (17). Os fatores de risco incluem histórico prolongado de alcoolismo, episódios anteriores de DTs, comorbidades e o tempo desde a última ingesta alcoólica. Em geral, os sinais de DTs surgem entre dois a três dias depois da última ingesta alcoólica e incluem *delirium* hiperativo, febre baixa, taquicardia, hipertensão, diaforese, náusea e vômito. As condições associadas incluem desidratação, hipocaliemia, hipomagnesemia e convulsões generalizadas. De maneira geral, a condição dura entre três e cinco dias (17), embora os casos graves possam durar até duas semanas (observação pessoal). A mortalidade documentada varia de 5 a 15% (17).

ENCEFALOPATIA DE WERNICKE: os pacientes alcoólatras que são internados com reserva de tiamina no limite mínimo e recebem uma carga intravenosa de glicose podem desenvolver encefalopatia aguda de Wernicke provocada pela deficiência de tiamina (considerando-se que a tiamina é um

cofator para enzimas envolvidas no metabolismo da glicose) (18). Nessa situação, ocorrem alterações agudas no estado mental dentro de dois a três dias após a internação, que poderão ser confundidas com *delirium* causado por abstinência de álcool. A presença de nistagmo ou de paralisia oculomotora (p. ex., paralisia da fixação ocular lateral) facilita a identificação da encefalopatia de Wernicke (o Capítulo 47 apresenta informações mais detalhadas sobre a deficiência de tiamina).

Tratamento

Os *benzodiazepínicos* são os medicamentos de escolha para tratamento de *delirium* causado por abstinência de álcool (19), pois imitam os efeitos depressivos do álcool no SNC estimulando os receptores do GABA no cérebro. Os benzodiazepínicos têm o benefício adicional de proteger contra convulsões generalizadas.

REGIME EM UTI: a administração *intravenosa de lorazepam* é a escolha mais adequada para tratamento de DTs em pacientes que necessitam de atendimento em UTI (19). Para o controle inicial, a administração de 2 a 4 mg IV, em intervalos de 5 a 10 minutos, é suficiente até o paciente se acalmar. A partir de então, o lorazepam deverá ser administrado a cada uma a duas horas em uma dose suficiente para manter o paciente calmo (em geral, a dose de 2 a 4 mg é suficiente na maioria dos casos). Depois que o paciente permanecer calmo durante pelo menos 24 horas, a dose poderá ser reduzida gradativamente para verificar a persistência do *delirium*. É muito importante reduzir a dose dos benzodiazepínicos o mais rapidamente possível, já que esses medicamentos se acumulam e podem produzir sedação prolongada e estender o tempo de permanência na UTI. Uma preocupação adicional com a administração intravenosa prolongada de lorazepam é a *toxicidade causada pelo propi-*

Características clínicas da abstinência de álcool

Características	Início após a última ingesta alcoólica	Duração
Início da abstinência Ansiedade Tremores Náusea	6-8 horas	1-2 dias
Convulsões generalizadas	6-48 horas	2-3 dias
Alucinações Visuais Auditivas Táteis	12-48 horas	1-2 dias
<i>Delirium tremens</i> Febre Taquicardia Hipertensão Agitação <i>Delirium</i>	48-6 horas	1-5 dias

Adaptação da Referência 17.

lenoglicol (ver Capítulo 32). O Capítulo 51 apresenta informações mais detalhadas sobre os benzodiazepínicos.

TIAMINA: conforme foi descrito, as manifestações clínicas de DTs podem mascarar a encefalopatia aguda de Wernicke precipitada por infusões de glicose em líquidos intravenosos. Portanto, a suplementação de tiamina é uma prática comum durante o tratamento de DT. A dose diária usada de 100 mg pode ser administrada por via intravenosa sem nenhum risco de dano.

COMA

Pacientes comatosos (i.e., incapazes de despertar e inconscientes) são os problemas mais desafiadores nas terapias intensivas e, além disso, o tratamento inclui não apenas os pacientes, mas também os familiares e as pessoas mais íntimas.

Etiologia

O estado de coma pode resultar de uma entre as seguintes condições:

1. Lesão cerebral difusa e bilateral.
2. Lesão cerebral unilateral, causando desvio da linha média com compressão do hemisfério cerebral contralateral.
3. Lesão expansiva supratentorial, causando herniação transtentorial e compressão do tronco cerebral.
4. Lesão expansiva da fossa posterior, causando compressão direta do tronco cerebral.
5. Encefalopatias tóxicas ou metabólicas (incluindo *overdose* de drogas).
6. Estado epiléptico não convulsivo.
7. Coma aparente (i.e., estado de encarceramento, reação histérica).

Um estudo constatou que as causas mais comuns de coma eram parada cardíaca (31%) e AVE, isquêmico ou hemorrágico (36%) (20).

Avaliação à beira do leito

A avaliação do estado de coma à beira do leito inclui avaliação dos reflexos dos nervos cranianos, movimentos espontâneos dos olhos e do corpo, e reflexos motores (20, 21). Os seguintes elementos da avaliação merecem atenção especial.

Respostas motoras

Mioclônus espontâneo (movimentos súbitos e irregulares) pode ser um sinal inespecífico de disfunção cerebral difusa ou representar atividades convulsivas (convulsões mioclônicas), ao passo que extremidades flácidas podem indicar a presença de lesão cerebral difusa ou lesão no tronco cefálico. Movimentos clônicos desencadeados pela flexão das mãos ou dos pés (asterix) é um sinal de encefalopatia metabólica difusa (20). Defeitos motores focais nas extremida-

des (p. ex., hemiparesia ou reflexos assimétricos) são sinais de alguma lesão ocupando espaço ou de lesão na medula espinal.

RESPOSTA À DOR: estimulação dolorosa que provoca respostas voluntárias (i.e., localização da dor) não é uma característica de estado comatoso. As respostas à dor no estado comatoso são involuntárias ou ausentes. Com lesão no tálamo, os estímulos dolorosos provocam flexão nas extremidades superiores, que é conhecida por *decorticação*. Com lesão no mesencéfalo e na ponte superior, os braços e as pernas se estendem ou se colocam na posição em pronação em resposta à dor. Essa reação é conhecida por *descerebração*. Finalmente, as extremidades permanecem flácidas durante a estimulação dolorosa nas lesões envolvendo a parte inferior do tronco cefálico.

Abertura dos olhos

A abertura espontânea dos olhos é uma indicação de alerta e não é consistente com o diagnóstico de coma. A abertura espontânea dos olhos pode estar associada ao estado consciente (i.e., estado de encarceramento) ou à ausência de consciência (i.e., estado vegetativo).

Exame das pupilas

A Tabela 44.3 mostra as condições que afetam as dimensões pupilares e a reatividade à luz (21, 22, 24).







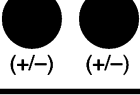
Os achados pupilares podem ser resumidos como segue:

1. Pupila reativa e dilatada pode resultar do uso de medicamentos (anticolinérgicos, estimulantes do SNC ou agonistas adrenérgicos) ou de estado epiléptico não convulsivo, e pupila não reativa dilatada é um sinal de lesão cerebral difusa ou de compressão no tronco cefálico (p. ex., como resultado de expansão de massa intracraniana).
2. Pupila dilatada unilateral e fixa pode ser consequência de trauma ocular ou de cirurgia ocular recente, ou pode ser evidência de disfunção no terceiro nervo craniano causada por expansão de massa intracraniana.
3. Pupilas médias reativas podem ser consequência de encefalopatia metabólica, de *overdose* de sedativos ou do uso de medicamentos de bloqueio neuromuscular, e pupilas médias não reativas podem ser observadas em condições como insuficiência hepática aguda, encefalopatia pós-anóxia ou morte cerebral.
4. Pupilas reativas pequenas possivelmente resultem de encefalopatia metabólica, e pupilas que se assemelham a pontos minúsculos podem ser consequência de *overdose* de opiáceos (pupilas reativas) ou de lesão pontina (pupilas não reativas).

Motilidade ocular

Movimentos espontâneos dos olhos (conjugados ou não conjugados) são sinais inespecíficos de encefalopatias tóxicas ou metabólicas (22). Entretanto, a preferência pela fixação ocular envolvendo um ou ambos os olhos é altamente sugestiva de lesão por massa ou de atividade convulsiva.

Tabela 44.3 Condições que afetam as dimensões e a reatividade pupilar

Dimensões e reatividade pupilar	Condições associadas
	Atropina, toxicidade anticolinérgica, agonistas adrenérgicos (p. ex., dopamina), medicamentos estimulantes (p. ex., anfetaminas) ou estado epiléptico não convulsivo.
	Lesão cerebral difusa, hipotermia (< 28 °C) ou compressão no tronco cefálico, causada por expansão de massa intracraniana ou por hipertensão intracraniana.
	Expansão de massa intracraniana (p. ex., herniação uncal), trauma ou cirurgia ocular, ou convulsão focal.
	Encefalopatia tóxica ou metabólica, <i>overdose</i> de medicação sedativa ou bloqueio neuromuscular.
	Insuficiência hepática aguda, encefalopatia pós-anóxia ou morte cerebral.
	Síndrome de Horner.
	<i>Overdose</i> de opiáceos, encefalopatia tóxica ou metabólica, hipercapnia ou lesão pontina.

(+) e (-) indica que a pupila é reativa ou não reativa, respectivamente. Das Referências 21, 22 e 24.

Reflexos oculares

Os reflexos oculares são usados para avaliar a integridade funcional da parte inferior do tronco cefálico (22). Esses reflexos são ilustrados na Figura 44.3.

REFLEXO OCULOCEFÁLICO: para avaliar o reflexo oculocefálico basta girar bruscamente a cabeça de um lado para o outro. Nos casos em que houver alguma lesão nos hemisférios cerebrais, mas a parte inferior do tronco cefálico permanecer intacta, os olhos se desviam do sentido da rotação e mantêm o campo visual voltado para frente. Se houver alguma lesão no tronco cefálico (ou o paciente estiver desperto), os olhos seguirão o sentido de rotação da cabeça. Não é recomendável testar o reflexo oculocefálico em pacientes com instabilidade na coluna cervical.

REFLEXO OCULOVESTIBULAR: para executar o reflexo oculovestibular, basta injetar 50 mL de solução salina fria no canal auditivo externo de cada ouvido (com auxílio de uma seringa de 50 mL e um cateter de plástico macio

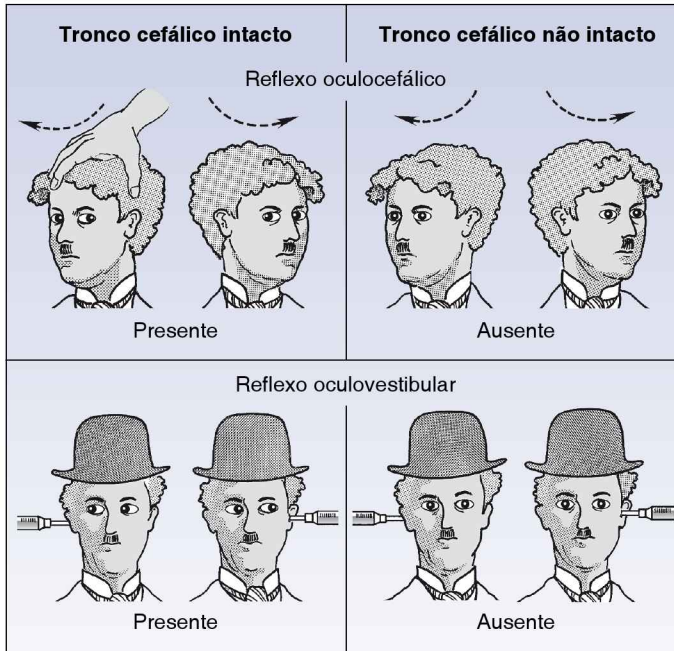


FIGURA 44.3 Características clínicas do *delirium*.

de duas polegadas). Antes de iniciar o teste, é necessário verificar se a membrana timpânica está íntegra e se não há nenhuma obstrução no canal auditivo. Ambos os olhos se desviam lentamente na direção do ouvido irrigado nos casos em que a função do tronco céfálico estiver íntegra. Esse movimento conjugado dos olhos se perde quando houver alguma lesão na parte inferior do tronco céfálico. Depois que o teste tiver sido feito em um lado, deve-se aguardar cinco minutos para fazê-lo no lado oposto.

Escala de coma de Glasgow

A Escala de Coma de Glasgow, apresentada na Tabela 44.4, foi introduzida com o objetivo inicial de analisar a gravidade das lesões cerebrais traumáticas (25, 26), embora tenha também sido utilizada na avaliação de pacientes com lesões cerebrais não traumáticas. A escala consiste em três componentes: 1) abertura dos olhos, 2) comunicação verbal e 3) reação motora a estimulações verbais ou de dor. A Escala de Coma de Glasgow (GCS, do inglês, *Glasgow Coma Score*) é a soma dos três componentes. A pontuação mínima de três indica ausência total de consciência e responsividade, e a pontuação máxima de 15 é indicadora de uma condição normal.

Interpretação

A GCS não é confiável em pacientes paralisados, com sedação profunda ou hipotensos. Em outras situações, a GCS (ótimo sistema de pontuação) pode ser usado como segue:

1. Para definir estado de coma ($GCS \leq 8$).
2. Para estratificar a gravidade de traumatismo craniano (leve: $GCS = 13$ a 15 ; moderado: $GCS = 9$ a 12 ; grave: $GCS \leq 8$) (25, 26).
3. Para identificar candidatos à intubação, isto é, os reflexos de proteção das vias aéreas apresentam alteração com $GCS \leq 8$, que é utilizado como indicação para intubação endotraqueal.
4. Como marcador prognóstico. Por exemplo, na avaliação inicial de estado de coma não traumático, pacientes com $GCS \geq 6$ têm probabilidade sete vezes maior de despertar dentro de duas semanas em comparação com pacientes com $GCS \leq 5$ (27).
5. O Capítulo 17 apresenta uma descrição detalhada sobre a influência da hipotermia induzida sobre o valor prognóstico do GCS (ver Tabela 17.5).

PACIENTES INTUBADOS: uma das grandes desvantagens da GCS é a incapacidade de avaliar respostas verbais em pacientes intubados. Esses pacientes recebem uma pseudopontuação de um (para um GCS máximo de 11).

MORTE CEREBRAL

O dispositivo legal *Uniform Determination for Death Act* dispõe o seguinte: "Todo indivíduo que apresentar 1) cessação irreversível das funções circulatórias e respiratórias, ou 2) cessação irreversível de todas as funções de todo

A Escala de Coma de Glasgow e seu escore

	Pontos	
Abertura dos olhos:		
Espontânea	4	
À fala	3	
À dor	2	
Nenhuma	1	<input type="checkbox"/> Pontos
Comunicação verbal:		
Orientada	5	
Fala confusa	4	
Palavras inapropriadas, mas reconhecíveis	3	
Sons incompreensíveis	2	
Nenhuma	1	<input type="checkbox"/> Pontos
Resposta motora:		
Obedece a comandos	6	
Localiza a dor	5	
Retira à dor	4	
Flexão anormal (resposta em decorticação)	3	
Extensão anormal (resposta em descerebração)	2	
Nenhum movimento	1	<input type="checkbox"/> Pontos
Escore da Escala de Coma de Glasgow (total de 3 escalas)*		<input type="checkbox"/> Pontos

*O pior escore é 3 pontos, e o melhor escore é 15 pontos. Com a intubação endotraqueal, o maior escore é 11.

o cérebro, incluindo o tronco cefálico, é considerado morto” (28). O segundo requisito desse texto legal é o objetivo da determinação da morte cerebral descrita.

A morte cerebral não é uma consequência comum das condições apresentadas na Figura 44.1 e, com frequência, é o resultado de alguma lesão

Lista de verificação para determinar morte cerebral em adultos

Instruções:

Quando as Etapas 1 a 4 são confirmadas ou o teste confirmatório é positivo, o paciente é declarado em morte cerebral.

Marcar item (✓)
se confirmado

Etapa 1: Pré-requisito ao exame

Todas as condições a seguir devem ser corrigidas antes de iniciar a avaliação de morte cerebral.

- Hipotensão (pressão arterial média < 65 mmHg, arbitrário)
- Hipotermia (temperatura central < 32 °C)
- Hipotireoidismo
- Hipoglicemia
- Efeitos de medicamentos depressivos no SNC

Etapa 2: Estabelecer a causa do coma

A causa do coma é conhecida e suficiente para ser a responsável pela morte cerebral irreversível.

Etapa 3: Ausência de função no cérebro e no tronco cefálico: Esta etapa envolve dois exames sequenciais. Não há nenhum consenso sobre o tempo necessário entre os exames, embora seis horas seja o intervalo de escolha popular.

A. O paciente está comatoso (inconsciente e não responsivo)

**Primeiro
exame**

**Segundo
exame**

B. Ausência dos seguintes reflexos no tronco cefálico:

- Ausência de reflexo pupilar à luz intensa
- Ausência de reflexo corneano
- Ausência de reflexo de vômito e tosse
- Ausência de reflexo oculocefálico
- Ausência de desvio dos olhos com estimulação da membrana timpânica com água fria

Etapa 4: Ausência de esforços respiratórios espontâneos

Não há esforços respiratórios espontâneos quando a PaCO₂ permanecer 20 mmHg acima da linha de base do paciente (teste de apneia positivo).

Etapa 5: Considerar a realização de testes confirmatórios:†

Os testes confirmatórios podem ser necessários quando as Etapas 1 a 4 não puderem ser concluídas ou interpretadas de forma adequada.

†Os testes confirmatórios incluem eletrencefalografia, estudo de fluxo com Doppler transcraniano, potenciais evocados somatossensoriais, cintilografia cerebral com tecnécio-99m, ou angiografia cerebral. Das Referências 30 a 32.

* No Brasil, é obrigatória a realização de teste confirmatório para declarar morte encefálica. Ou seja, são necessários os três exames: os dois exames clínicos (com intervalo de seis horas) e o teste confirmatório.

cerebral traumática e de hemorragia intracerebral, em que a elevação na pressão intracraniana interrompe o fluxo sanguíneo para todas as áreas do cérebro (29).

Diagnóstico

Uma lista para verificação do diagnóstico de morte cerebral em adultos é mostrada na Tabela 44.5 (30-32). Não há um consenso sobre os aspectos mais importantes na determinação da morte cerebral, porém as metas consensuais são estabelecer: (a) coma irreversível; (b) ausência de reflexos no tronco cefálico e (c) ausência de respirações espontâneas. Algumas condições que causam confusão (p. ex., hipotermia) devem ser corrigidas antes de iniciar o exame de morte cerebral. Nos casos em que a etiologia do coma não estiver suficientemente clara, é necessário obter um eletroencefalograma para verificar a presença de estado epilético não convulsivo. Nas situações em que a avaliação clínica levantar alguma dúvida sobre a morte cerebral, é imprescindível fazer os testes confirmatórios (no rodapé da Tabela 44.5, há uma lista de testes confirmatórios aceitos).

Teste de apneia

A evidência mais convincente de morte cerebral é a ausência de esforços respiratórios espontâneos em face de uma elevação aguda na PaCO_2 (em geral se manifesta como um estímulo respiratório extremamente potente). Essa condição poderá ser avaliada com o teste de apneia, que envolve a remoção do suporte respiratório do paciente para possibilitar a observação dos esforços respiratórios espontâneos, na medida em que ocorre a elevação na PaCO_2 . O teste de apneia é o último a ser feito para a determinação de morte cerebral, tendo em vista que pode causar hipotensão, hipoxemia e arritmias cardíacas. O teste de apneia deve ser feito com base nos seguintes passos:

1. Antes do início do teste, o paciente deve ser pré-oxigenado com 100% de O_2 e uma gasometria arterial é obtida para definir a PaCO_2 arterial na linha de base (PaCO_2).
2. Em seguida, após remover o paciente do ventilador, insufla-se oxigênio no interior do tubo endotraqueal (oxigenação apneica) para evitar a dessaturação do O_2 durante o período de apneia (o uso de um oxímetro de pulso permite monitorar a saturação do oxigênio arterial [SaO_2]).
3. O objetivo do teste de apneia é permitir a elevação da PaCO_2 até 20 mmHg acima da linha de base. A PaCO_2 aumenta em torno de 3 mmHg por minuto durante a apneia em temperaturas corporais normais (33), de modo que um período de apneia de seis a sete minutos deve ser suficiente para atingir a PaCO_2 alvo. Ao final do período de apneia, após a repetição da coleta da gasometria arterial, o paciente deverá ser colocado novamente no ventilador.
4. Caso a apneia persista apesar da elevação na $\text{PaCO}_2 \geq 20$ mmHg, o teste confirma o diagnóstico de morte cerebral.
5. O teste de apneia é extremamente arriscado e, com frequência, não pode ser concluído devido a dessaturação grave de O_2 , hipotensão ou arritmias

cardíacas graves (34). O teste confirmatório é imprescindível para estabelecer o diagnóstico de morte cerebral nas situações em que não for possível concluir o teste de apneia.

Sinal de Lázaro

Os pacientes com morte cerebral conseguem fazer movimentos espontâneos breves com a cabeça, com o torso ou com as extremidades superiores (*Sinal de Lázaro*) (35). Esses movimentos são estimulados por descargas neuronais na medula cervical espinal, possivelmente em resposta à hipoxemia, e podendo transformar-se em uma fonte de ansiedade nos casos em que ocorrerem depois que o paciente tiver sido diagnosticado com morte cerebral e removido do ventilador.

Potenciais doadores de órgãos

No caso de doadores potenciais, as medidas a seguir poderão viabilizar os órgãos (36):

Hemodinâmica

Os doadores potenciais de órgãos devem ter pressão arterial média (PAM) igual ou superior a 65 mmHg e débito urinário igual ou superior a 1 mL/kg por hora e, caso seja necessário, recomenda-se o uso de líquidos e de vasopressores para viabilizar essas metas. Os princípios do suporte circulatório para doadores potenciais de órgãos são os mesmos princípios utilizados em outros pacientes gravemente enfermos (ver Capítulo 14).

Insuficiência hipofisária

Mais da metade dos pacientes com morte cerebral desenvolve insuficiência hipofisária com *diabetes insípido* e *insuficiência suprarrenal secundária* (37). Ambas as condições podem provocar hipovolemia grave (com redução na perfusão dos órgãos) e hipernatremia (com desidratação celular). Nos casos em que houver evidências de diabetes insípido central (i.e., diurese espontânea com osmolaridade urinária abaixo de 200 mOsm/L), a melhor opção é o tratamento com *desmopressina*, um medicamento análogo à vasopressina que não provoca vasoconstrição (38). A dose comum de desmopressina varia de 0,5 a 2,0 µg, em intervalos de duas a três horas, com titulação da dose para manter o débito urinário em torno de 100 a 200 mL/h.

PALAVRA FINAL

No tratamento de pacientes com coma persistente ou em estado vegetativo persistente, o tempo dedicado às respectivas famílias (ou a pessoas íntimas) é tão importante como os cuidados com o próprio paciente. Essas pessoas procuram se apoiar nos médicos em busca de orientação e, nessas circunstâncias, evitar a *conspiração do silêncio* (39) é um dos serviços mais importantes dentro da área médica.

REFERÊNCIAS

Consciência alterada

1. León-Carrión J, van Eeckhout P, Dominguez-Morales Mdel R. The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj* 2002; 16:555–569.
2. The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (Part 1). *N Engl J Med* 1994; 330:1499–1508.
3. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, et al. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21:98–103.
4. Papadopoulos M, Davies D, Moss R, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000; 28:3019–3024.
5. Sprung CL, Cerra FB, Freund HR, et al. Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1991; 19:753–757.

Delirium

6. Zaal IJ, Slooter AJC. Delirium in critically ill patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs*, 2012; 72:1457–1471.
7. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291:1753–1762.
8. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354:1157–1165.
9. Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29:1370–1379.
10. Webster R, Holroyd S. Prevalence of psychotic symptoms in delirium. *Psychosomatics* 2000; 41:519–522.
11. McGuire BE, Basten CJ, Ryan CJ, et al. Intensive care unit syndrome: a dangerous misnomer. *Arch Intern Med* 2000; 160:906–909.
12. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97:278–288.
13. Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1723–1732.
14. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs. lorazepam on acute brain dysfunction on mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:2644–2653.
15. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 2009; 301:489–499.
16. Barr J, Fraser G, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306.

Delirium tremens

17. Tetrault JM, O'Connor PG. Substance abuse and withdrawal in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2008; 24:767–788.
18. Attard O, Dietermann JL, Diemunsch P, et al. Wernicke encephalopathy: a complication of parenteral nutrition diagnosed by magnetic resonance imaging. *Anesthesiology* 2006; 105:847–848.
19. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium: an evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004; 164:1405–1412.

Coma

21. Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. *Crit Care Med* 2006; 34:31–41.
22. Bateman DE. Neurological assessment of coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:i13–i17.
23. Kunze K. Metabolic encephalopathies. *J Neurol* 2002; 249:1150–1159.
24. Wijdicks EFM. Neurologic manifestations of pharmacologic agents commonly used in the intensive care unit. In: *Neurology of critical illness*. Philadelphia: F.A. Davis, Co., 1995:3–17.
25. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81–84.
26. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1976; 34:45–55.
27. Sacco RL, VanGool R, Mohr JP, et al. Nontraumatic coma. Glasgow coma score and coma etiology as predictors of 2-week outcome. *Arch Neurol* 1990; 47:1181–1184.

Morte cerebral

28. Uniform Determination of Death Act, 12 uniform laws annotated 589 (West 1993 and West suppl 1997).
29. Smith AJ, Walker AE. Cerebral blood flow and brain metabolism as indicators of cerebral death. A review. *Johns Hopkins Med J* 1973; 133:107–119.
30. The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). *Neurology* 1995; 45:1012–1014.
31. Wijdicks EFM, Varelas PNV, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: determining brain-death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74:1911–1918.
32. Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001; 344:1215–1221.
33. Dominguez-Roldan JM, Barrera-Chacon JM, Murillo-Cabezas F, et al. Clinical factors influencing the increment of blood carbon dioxide during the apnea test for the diagnosis of brain death. *Transplant Proc* 1999; 31:2599–2600.
34. Goudreau JL, Wijdicks EF, Emery SF. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. *Neurology* 2000; 55:1045–1048.
35. Ropper AH. Unusual spontaneous movements in brain-dead patients. *Neurology* 1984; 34:1089–1092.

Potenciais doadores de órgãos

36. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, et al. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004; 351:2730–2739.
37. Detterbeck FC, Mill MR. Organ donation and the management of the multiple organ donor. *Contemp Surg* 1993; 42:281–285.
38. Guesde R, Barrou B, Leblanc I, et al. Administration of desmopressin in braindead donors and renal function in kidney recipients. *Lancet* 1998; 352:1178–1181.

Palavra final

39. Fallowfield LJ, Jenkins VA, Beveridge HA. Truth may hurt but deceit hurts more: communication in palliative care. *Palliative Med* 2002; 16:297–303.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

DISTÚRBIOS DO MOVIMENTO

Quando contemplamos a vida, vemos o movimento como característica principal, e, quando olhamos mais adiante, percebemos que este movimento desgasta inexoravelmente a máquina na qual se desenvolve.

John Young
Senior Dissertation
Univ. PA School of Medicine
1803

Este capítulo apresenta a descrição de três tipos de distúrbios do movimento provavelmente encontrados em UTIs: (a) movimentos involuntários (i.e., convulsões), (b) movimentos fracos ou ineficientes (i.e., fraqueza neuromuscular) e (c) ausência de movimentos (i.e., paralisia induzida por medicamento). Esses distúrbios compartilham uma característica comum, ou seja, a capacidade em causar “desgaste” na máquina humana.

CONVULSÕES

As convulsões perdem somente para a encefalopatia metabólica como a complicação neurológica mais comum em pacientes gravemente enfermos (1). A incidência de convulsões em pacientes de UTI é de 0,8 a 3,5% (1, 2).

Tipos de convulsões

As convulsões se classificam pela extensão do envolvimento do cérebro (convulsões generalizadas vs. focais), pela presença ou ausência de movimentos anormais (crises convulsivas vs. crises não convulsivas) e de acordo com o tipo de anormalidade motora (p. ex., movimentos tonicoclônicos e mioclônicos).

Movimentos anormais

Os movimentos associados às convulsões podem ser *tônicos* (provocados por contrações musculares sustentadas), *clônicos* (movimentos rítmicos

com amplitude e frequência regulares) ou *mioclônicos* (movimentos irregulares que variam em amplitude e frequência) (3). Alguns movimentos são familiares (p. ex., mastigação), embora sejam repetitivos. Os movimentos repetitivos são conhecidos por *automatismos*.

Convulsões generalizadas

As convulsões generalizadas são provocadas por descargas elétricas rítmicas e síncronas que envolvem a maior parte do córtex cerebral e sempre estão associadas à *perda de consciência* (3). Em geral, essas convulsões produzem movimentos tonicoclônicos nas extremidades, embora possam ocorrer também sem movimentos anormais (crises generalizadas não convulsivas) (4).

Convulsões parciais

As convulsões parciais são causadas por descargas rítmicas difusas ou localizadas no cérebro e suas manifestações clínicas variam amplamente, como demonstram os dois exemplos mencionados a seguir.

1. *Convulsões parciais complexas* são crises não convulsivas que produzem alterações comportamentais. A manifestação típica é o paciente permanecer desperto, mas sem tomar consciência do ambiente ao seu redor (crises convulsivas de ausência). Com frequência, são precedidas de aura (p. ex. um odor particular) e podem ser acompanhadas de movimentos mastigatórios repetitivos ou de estalos com os lábios (automatismos).
2. *Epilepsia parcial contínua* é uma crise convulsiva que se caracteriza pela presença de movimentos tonicoclônicos persistentes nos músculos faciais e nos membros de um lado do corpo.

Mioclônus

Esta condição se caracteriza por movimentos de contração súbitos e irregulares nas extremidades, que ocorrem de forma espontânea ou em resposta a estímulos dolorosos ou a ruídos muito altos (*mioclônus de alarme*). Esses movimentos são observados em qualquer tipo de encefalopatia (metabólica e isquêmica). Nas situações em que os pacientes não despertam dentro de algumas horas depois de uma parada cardíaca, a presença de mioclônus com mais de 24 horas de duração é um péssimo prognóstico para recuperação neurológica (5). Universalmente, mioclônus não é considerado convulsão porque não está associado a descargas rítmicas nos eletroencefalogramas (6).

Estado de mal epiléptico

Tradicionalmente, define-se estado de mal epiléptico como mais de 30 minutos de atividade convulsiva contínua ou de atividade convulsiva recorrente sem um período de recuperação (6). Considerando-se que é pouco provável que as crises convulsivas generalizadas cessem depois de cinco minutos, recentemente propôs-se uma nova definição de estado de mal epiléptico

nos seguintes termos: *estado de mal epiléptico é uma atividade convulsiva contínua com cinco minutos de duração ou duas convulsões sem um período intermediário de consciência* (7). O estado de mal epiléptico envolve qualquer tipo de convulsão e pode ser “convulsivo” (i.e., associado a movimentos anormais do corpo) ou “não convulsivo” (não está associado a movimentos anormais do corpo).

ESTADO DE MAL EPILÉPTICO NÃO CONVULSIVO: a maior parte dos casos de estado de mal epiléptico não convulsivo envolve convulsões parciais complexas (que não são comuns em pacientes de UTI), embora até 25% de convulsões generalizadas sejam não convulsivas (8). O estado de mal epiléptico não convulsivo generalizado é conhecido também por *estado de mal epiléptico sutil* e, geralmente, ocorre nas situações em que as crises convulsivas generalizadas não tenham sido tratadas adequadamente (4). Essas convulsões estão associadas à perda de consciência e são fontes de coma inexorável em UTIs. Um estudo mostrou que as crises não convulsivas generalizadas foram responsáveis por 8% de casos de coma em pacientes de UTI (9). O diagnóstico exige evidências eletrencefalográficas de descargas epileptiformes.

Condições predisponentes

Como indica a Tabela 45.1, uma grande variedade de condições pode provocar convulsões em pacientes gravemente enfermos. Em uma pesquisa realizada em UTI sobre convulsões de início recente, as condições predisponentes mais comuns foram intoxicação por medicamentos, interrupção no uso de medicamentos e anormalidades metabólicas (p. ex., hipoglicemia) (2).

Condições que provocam convulsões em unidades de terapia intensiva	
Condições mais comuns[†]	Condições menos comuns
Toxicidade farmacológica	Condições isquêmicas
Anfetaminas	AVE
Cocaína	Parada cardíaca
Tricíclicos	Condições traumáticas
Abstinência de medicamentos	Hemorragia intracraniana
Barbitúricos	HIC
Benzodiazepínicos	Condições infecciosas
Etanol	Abscessos
Opiáceos	Meningoencefalite
Condições metabólicas	Embolia Séptica
Hipoglicemia	Condições hematológicas
Hipoxia	CIVD
Uremia	PTT
Insuficiência hepática	

[†]Da Referência 2. CIVD, coagulação intravascular disseminada; PTT, púrpura trombocitopênica trombótica; AVE, acidente vascular encefálico; HIC, hipertensão intracraniana.

Tratamento agudo

O tratamento agudo descrito nesta seção se aplica ao estado de mal epiléptico generalizado convulsivo e não convulsivo. A abordagem se divide em três estágios. As Tabelas 45.2 e 45.3 (6, 7) apresentam os regimes de dosagens farmacológicas recomendadas para cada estágio.

Medicamentos usados no Estágio 1

Em 65 a 80% dos casos, os benzodiazepínicos são os medicamentos mais eficazes para a resolução rápida de convulsões generalizadas dentro de dois a três minutos (10, 11).

LORAZEPAM: a administração intravenosa de lorazepam (4 mg IV por aproximadamente dois minutos) é o regime farmacológico de escolha para a resolução rápida de convulsões generalizadas. O início da ação ocorre em menos de dois minutos e o efeito dura por 12 a 24 horas (11, 12).

MIDAZOLAM: o benefício do midazolam é a absorção rápida nas injeções intramusculares (IM). Nas situações em que o acesso intravenoso não estiver disponível, ou for difícil de estabelecer, pode-se administrar o midazolam pela via intramuscular em uma dose de 10 mg. A eficácia para resolver o estado de mal epiléptico generalizado assemelha-se à administração intravenosa do lorazepam (13). Se o tempo para estabelecer o acesso venoso for levado em conta, a administração intramuscular de midazolam suprime mais rapidamente as convulsões (três a quatro minutos) que a administração intravenosa de lorazepam (13). Essa abordagem é a mais adequada para o controle pré-hospitalar de estado de mal epiléptico generalizado.

Medicamentos usados no Estágio 2

Os medicamentos do Estágio 2 são utilizados nas convulsões refratárias aos benzodiazepínicos ou nas convulsões com possibilidade de recorrência dentro de 24 horas. Nessa hipótese, a fenitoína é o medicamento de escolha.

FENITOÍNA: a dose intravenosa inicial de fenitoína é de 20 mg/kg, com aplicação de uma segunda dose de 10 mg/kg, em caso de necessidade. O objetivo é manter o nível sérico de fenitoína entre 10 a 20 µg/mL. A fenitoína não pode ser infundida em taxas acima de 50 mg/min devido ao risco de depressão cardíaca e hipotensão. Isso significa que, em adultos com peso corporal de 70 kg, a dose inicial de fenitoína (20 mg/kg) se completará em 30 minutos, sendo que isso se torna uma desvantagem nos casos em que o estado de mal epiléptico generalizado não tenha sido resolvido (i.e., estado de mal epiléptico generalizado refratário aos benzodiazepínicos). A depressão cardíaca é atribuída ao propilenoglicol que é usado como solvente nas preparações intravenosas de fenitoína.

FOSFENITOÍNA: a fosfenitoína é um análogo hidrossolúvel da fenitoína que produz menos depressão cardíaca, pois não contém propilenoglicol. Consequentemente, a fosfenitoína poderá ser infundida em uma velocidade de três vezes maior do que a fenitoína (150 mg/min vs. 50 mg/min). A fosfe-

nitoína é um pró-fármaco (deve ser convertida em fenitoína) e, como tal, deve ser administrada nas mesmas doses.

MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS: a administração intravenosa de *ácido valproico* (20 a 40 mg/kg) é tão eficaz como a fenitoína para a resolução de estado de mal epilético generalizado (15), porém recomenda-se utilizar esse medicamento somente nas situações em que não for possível usar a fenitoína (nos casos de alergia farmacológica, por exemplo) (6, 7). O *levetiracetam* (1.000 a 3.000 mg IV) é outra alternativa para a fenitoína, porque seu perfil de segurança é melhor do que o do ácido valproico, embora ainda não tenha sido avaliado extensivamente.

Regimes farmacológicos para tratamento de estado epilético generalizado

Medicamento	Regimes de dosagem e comentários
Medicamentos para o Estágio 1	
Lorazepam	Dosagem: 4 mg IV durante dois minutos. Repetir dentro de cinco minutos, se necessário. Comentário: regime farmacológico de escolha para resolver convulsões generalizadas. O efeito dura de 12 a 24 horas.
Midazolam	Dosagem: 10 mg por injeção intramuscular (IM) Comentário: o midazolam IM pode ser usado nos casos em que o acesso IV não estiver disponível (p. ex., no campo). É tão eficaz quanto o lorazepam IV.
Medicamentos para o Estágio 2	
Fenitoína	Dosagem: 20 mg/kg IV a \leq 50 mg/min. Outra dose de 10 mg poderá ser administrada dentro de 10 minutos depois da dose inicial, se necessário. Comentário: a preparação IV tem o propilenoglicol como solvente, provocando hipotensão quando for injetada muito rapidamente.
Fosfenitoína	Dosagem: 20 mg/kg IV a \leq 150 mg/min. Outra dose de 10 mg poderá ser administrada dentro de 10 minutos depois da dose inicial, se necessário. Comentário: a aplicação é três vezes mais rápida que a fenitoína, porque é hidrossolúvel, e não contém propilenoglicol.
Medicamentos alternativos para o Estágio 2	
Ácido valproico	Dosagem: 20 a 40 mg/kg IV a 3-6 mg/kg/min. Outra dose de 20 mg/kg IV poderá ser administrada dentro de 10 minutos depois da dose inicial, se necessário. Comentário: pode ser tão eficaz como a fenitoína, porém deve ser usado somente quando não for possível usar a fenitoína (p. ex., alergia ao medicamento).
Levetiracetam	Dosagem: 1.000 a 3.000 mg IV durante 5 a 10 minutos. Comentário: este medicamento possui um perfil de segurança melhor do que o ácido valproico, porém a experiência clínica no estado de mal epilético é limitada.

Estágio 3: estado de mal epiléptico refratário

Aproximadamente 10% dos pacientes com estado de mal epiléptico generalizado são refratários aos medicamentos utilizados nos Estágios 1 e 2 (8). Nesse aspecto, o tratamento recomendado é a aplicação de doses anestésicas dos medicamentos mencionados na Tabela 45.3. Nesse tipo de situação, o pentobarbital pode ser a melhor alternativa (16). Nesse estágio, a consulta a um neurologista é imprescindível.

Resultados

As taxas de mortalidade hospitalar chegam a 21% em casos de estado de mal epiléptico generalizado convulsivo, a 52% em casos de estado de mal epiléptico generalizado não convulsivo e a 61% em casos de estado de mal epiléptico generalizado refratário (7).

SÍNDROME DE FRAQUEZA NEUROMUSCULAR

A seguir, apresenta-se uma descrição das síndromes de fraqueza neuromuscular aguda, encontradas com frequência em UTIs.

Miastenia grave

A miastenia grave (MG) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição, mediada por anticorpos, dos receptores de acetilcolina localizados no lado pós-sináptico das junções neuromusculares (17).

Condições predisponentes

A MG pode ser desencadeada por cirurgias de grande porte ou por doenças concorrentes. Os tumores tímicos são responsáveis por até 20% de casos,

Regimes farmacológicos para tratamento de estado de mal epiléptico refratário	
Medicamento	Regimes de dosagem
Pentobarbital	Dose de ataque de 5 a 15 mg/kg IV durante uma hora; em seguida, faz-se uma infusão de 0,5 a 1 mg/kg/h. Em caso de necessidade, a taxa de infusão deve ser aumentada para 3 mg/kg/h (taxa máxima).
Tiopental	Iniciar com um bólus de 3 a 5 mg/kg e prosseguir com 1 a 2 mg/kg a cada dois a três minutos até a regressão das convulsões. Em seguida, faz-se uma infusão de 3 a 7 mg/kg/h nas próximas 24 horas.
Midazolam	Dose de ataque de 0,2 mg/kg IV; em seguida, faz-se uma infusão de 4 a 10 mg/kg/h.
Propofol	Iniciar com um bólus de 2 a 3 mg/kg e, em caso de necessidade, deve-se aplicar mais bólus de 1 a 2 mg/kg, até a atividade convulsiva regredir. Em seguida, faz-se uma infusão de 4 a 10 mg/kg/h por 24 horas.

Regimes de dosagem da Referência 6.

sendo que o hipotireoidismo é o grande vilão em 5% de casos. Vários medicamentos podem precipitar ou agravar a MG (17). Os antibióticos (p. ex., aminoglicosídeos e ciprofloxacina) e os medicamentos para o coração (p. ex., bloqueadores β -adrenérgicos, lidocaína, procainamida e quinidina) são os principais agentes agressores.

Características clínicas

A fraqueza muscular em casos de MG apresenta as seguintes características:

1. A fraqueza agrava com a atividade e melhora com o repouso.
2. A fraqueza torna-se aparente pela primeira vez nas pálpebras e nos músculos extraoculares, sendo que a fraqueza nos membros ocorre em 85% dos casos (19).
3. A fraqueza progressiva geralmente envolve a parede torácica e o diafragma. A progressão rápida para insuficiência respiratória, conhecida por *crise miastênica*, ocorre em 15 a 20% de pacientes (18).
4. O déficit é puramente motor e os reflexos tendinosos profundos são preservados (ver Tabela 45.4).

Diagnóstico

O diagnóstico de MG é sugerido pela presença de fraqueza nas pálpebras ou nos músculos extraoculares que se agrava com o uso repetido. O diagnóstico é confirmado por: (a) aumento na força muscular depois da administração de edrofônio (Tensilon[®]), um inibidor da acetilcolinesterase, e (b) teste positivo para anticorpos dos receptores da acetilcolina no sangue, que estão presentes em 85% de pacientes com MG (17).

Tratamento

A primeira linha da terapia na MG é a administração de inibidores da acetilcolinesterase como a **piridostigmina** (Mestinon[®]), que é iniciada em uma dose oral de 60 mg a cada seis horas e aumentada conforme necessário, até uma dose máxima de 120 mg a cada seis horas. A piridostigmina pode ser

Tabela 45.4		Características comparativas da miastenia grave e da síndrome de Guillain-Barré	
Características	MG	Síndrome de Guillain-Barré	
Fraqueza ocular	Sim	Não	
Fraqueza oscilante	Sim	Não	
Fraqueza bulbar	Sim	Sim	
Reflexos tendinosos profundos	Intactos	Deprimidos	
Instabilidade autonômica	Não	Sim	
Condução nervosa	Normal	Lentificada	

dada por via intravenosa para tratar a crise miastênica: a dose IV é 1/30 da dose oral (19, 20).

A **imunoterapia** é adicionada, se necessário, usando prednisona (1 a 1,5 mg/kg/dia), azatioprina (1 a 3 mg/kg/dia) ou ciclosporina (2,5 mg/kg, 2x/dia) (21). Geralmente, recomenda-se a timectomia cirúrgica em pacientes com idade inferior a 60 anos (21) para reduzir a necessidade de terapia imunossupressora de longo prazo.

CASOS AVANÇADOS: existem duas opções de tratamento para casos avançados que exigem ventilação mecânica (VM): (a) plasmaférese para remoção de anticorpos patológicos da corrente sanguínea, ou (b) administração de imunoglobulina G (0,4 ou 2 g/kg/dia, por dois a cinco dias), para neutralizar os anticorpos patogênicos. Ambas as terapias são igualmente efetivas (19, 21); porém a plasmaférese pode produzir uma resposta mais rápida (21).

Síndrome de Guillain-Barré

A síndrome de Guillain-Barré é uma polineuropatia desmielinizante inflamatória subaguda que ocorre após uma doença infecciosa aguda (em uma a três semanas). Suspeita-se de uma etiologia imune.

Características clínicas

A apresentação clínica da síndrome de Guillain-Barré é marcada por parestesias e fraqueza simétrica dos membros, que evoluem em um período de alguns dias a algumas semanas. Aproximadamente 25% dos casos mostram progressão para insuficiência respiratória (22), requerendo VM (30). Os casos avançados também podem estar associados à instabilidade autonômica (24). A condição melhora espontaneamente em cerca de 80% dos casos; porém déficits neurológicos residuais são comuns (22).

Diagnóstico

O diagnóstico da Síndrome de Guillain-Barré se baseia em apresentação clínica (parestesias e fraqueza simétrica dos membros), eletroneuromiografia (lentificação da condução) e análise do líquido cefalorraquidiano (LCS) (teor de proteínas elevado em 80% casos) (22).

Tratamento

O tratamento envolve principalmente medidas de suporte. Em casos avançados com insuficiência respiratória, a **plasmaférese ou a imunoglobulina G intravenosa** (0,4 g/kg/dia, por cinco dias) são igualmente efetivas em produzir melhora em curto prazo (23). A imunoglobulina G frequentemente é preferida, pois é mais fácil de administrar.

Neuromiopia de pacientes críticos

Os distúrbios conhecidos por *polineuropatia de pacientes críticos* e *miopia de pacientes críticos* (MPC) são distúrbios secundários e, em geral, acompanham sepse grave e outras condições associadas a inflamações sistêmicas progres-

sivas (25). Com frequência, esses distúrbios coexistem no mesmo paciente e se tornam aparentes nos casos em que os pacientes não conseguem desma-me da VM.

Patogênese

A polineuropatia do paciente crítico é uma neuropatia axonal sensorial e motora descoberta em pelo menos 50% de pacientes com sepse grave e choque séptico (25-27). O início é variável e ocorre dentro de um período que pode variar de dois dias a algumas semanas após o início do episódio séptico. A polineuropatia do paciente crítico é a neuropatia periférica mais comum em pacientes gravemente enfermos (28).

A miopatia do paciente crítico é uma miopatia inflamatória difusa que acomete ambos os membros e os músculos do tronco (29). As condições predisponentes incluem sepse grave e choque séptico, além de períodos prolongados de paralisia neuromuscular induzida por medicamentos, principalmente em combinação com terapias à base de doses elevadas de corticosteroides (25, 26, 29). A miopatia do paciente crítico foi também documentada em um terço de pacientes com estado asmático tratados com doses elevadas de corticosteroides (29).

Características clínicas

Conforme mencionado, em geral, a polineuropatia do paciente crítico e a miopatia do paciente crítico passam despercebidas até ocorrer algum problema inexplicável que impeça a remoção do paciente da VM. Nessa circunstância, o exame físico revela a presença de quadriparesia flácida com hiporreflexia ou arreflexia. O diagnóstico de polineuropatia do paciente crítico pode ser confirmado por eletroneuromiografia (que mostra condução lenticificada nas fibras sensoriais e motoras) (27), e o diagnóstico de miopatia do paciente crítico pode ser confirmado por eletromiografia (que mostra alterações miopáticas) e por biópsia de músculos (que mostra atrofia, perda de filamentos de miosina e infiltração inflamatória) (29).

Não há tratamentos específicos para polineuropatia do paciente crítico ou miopatia do paciente crítico. A recuperação possivelmente ocorra na metade dos pacientes (27), porém poderá levar alguns meses.

PARALISIA INDUZIDA POR MEDICAMENTO

A paralisia induzida por medicamento é utilizada nas seguintes situações: a) para facilitar intubações endotraqueais, b) para evitar tremores durante hipotermia induzida (em sobreviventes comatosos de parada cardíaca) e c) para facilitar a aplicação de VM em pacientes extremamente agitados (30). A última aplicação é considerada com alguma reserva por razões que serão explicadas mais adiante.

Os agentes bloqueadores neuromusculares atuam ligando-se aos receptores de acetilcolina no lado pós-sináptico da junção neuromuscular. Uma vez ligados, há dois modos diferentes de ação: a) os *agentes despolariz-*

zantes atuam como a acetilcolina, produzindo despolarização sustentada da membrana pós-sináptica, e b) os *agentes não despolarizantes* atuam inibindo a despolarização da membrana pós-sináptica.

Agentes usados com mais frequência

A Tabela 45.5 apresenta as características comparativas dos três agentes bloqueadores musculares utilizados com mais frequência (31).

Succinilcolina

A succinilcolina é um agente despolarizante com início rápido de ação (60 a 90 segundos) e tempo rápido de recuperação (10 a 12 minutos). Essas características permitem utilizar este medicamento para facilitar intubações endotraqueais.

EFEITOS COLATERAIS: a despolarização dos músculos esqueléticos induzida pela succinilcolina provoca efluxo de potássio das células musculares. Esse efeito pode estar associado a uma elevação de 0,5 mEq/L no nível sérico de potássio (32), porém é transitório e sem consequências. No entanto, poderá ocorrer hiperpotassemia com risco de vida nas situações em que a succinilcolina for administrada em pacientes com “desnervação muscular” (p. ex., causada por traumatismo craniano ou na medula espinal), ou em pacientes com rabdomiólise, queimaduras ou imobilidade crônica. Portanto, o uso de succinilcolina não é recomendado em pacientes que sejam portadores dessas condições.

Rocurônio

O rocurônio é um bloqueador neuromuscular não despolarizante com início rápido da ação (1,5 a 3 minutos) e tempo de recuperação “intermediário” (30 a 40 minutos). Devido ao início rápido da ação, o rocurônio pode ser usado em intubações endotraqueais nos casos em que a aplicação de succinilcolina não seja recomendável. Entretanto, as intubações exigem doses mais elevadas (1 mg/kg), prolongando, conseqüentemente, o tempo de recuperação (31). As infusões de rocurônio podem ser feitas a uma taxa de 5 a 10 µg/kg/min

Tabela 45.5	Características dos agentes de bloqueio neuromuscular usados com mais frequência		
	Succinilcolina	Rocurônio	Cisatracúrio
Dose IV em bólus	1 mg/kg	0,6 mg/kg	0,1 mg/kg
Tempo de início	1 a 15 minutos	1,5 a 3 minutos	5 a 7 minutos
Tempo para recuperação	10 a 12 minutos	30 a 40 minutos	40 a 5 minutos
Taxa de infusão	–	5 a 10 µg/kg/minuto	2 a 6 µg/kg/minuto
Efeitos cardiovasculares	Bradycardia	Nenhum	Nenhum
Efeitos de insuficiência renal ou hepática	Nenhum	Efeito prolongado em insuficiência hepática	Nenhum

Da Referência 2.

nos casos de paralisia neuromuscular prolongada. Esse medicamento é bem tolerado e não há efeitos cardiovasculares adversos. O início rápido da ação levou à substituição gradativa do vecurônio, um bloqueador neuromuscular relacionado.

Cisatracúrio

O cisatracúrio é um agente não despolarizante com início prolongado de ação (cinco a sete minutos) e tempo de recuperação "intermediário". Trata-se de um isômero do atracúrio (outro bloqueador neuromuscular) cujo desenvolvimento teve o objetivo de eliminar a liberação de histamina associada àquele medicamento. O cisatracúrio pode ser infundido a uma taxa de 2 a 5 µg/kg/min nos casos de paralisia neuromuscular prolongada, sendo adequado para uso em pacientes de UTI, porque os níveis sanguíneos não chegam a ser influenciados por alguma disfunção renal ou hepática (31).

Monitoramento

O método-padrão de monitoramento de paralisia induzida pelo uso de medicamentos é aplicar uma série de quatro pulsos elétricos de baixa frequência (2 Hz) no nervo ulnar do antebraço e observar a adução do polegar. A ausência total de adução do polegar é uma evidência de bloqueio excessivo. A meta desejada é uma ou duas contrações perceptíveis, a fim de que a infusão do medicamento possa ser ajustada para atingir o desfecho final (30).

Como evitar a paralisia induzida por medicamento

A sensação de permanecer desperto durante uma paralisia é horrível e dolorosa (33), sendo imprescindível manter os pacientes profundamente sedados enquanto estiverem paralisados. Todavia, não é possível avaliar a adequação da sedação ou do controle da dor enquanto o paciente estiver paralisado. A incapacidade de assegurar sedação e controle adequado da dor é o motivo principal para evitar, na medida do possível, a paralisia induzida por medicamentos. Evitar períodos prolongados de paralisia neuromuscular diminui o risco de ocorrência das seguintes complicações:

1. Miopatia do paciente crítico (explicada anteriormente).
2. Pneumonia "hipostática" (causada pelo acúmulo de secreções respiratórias nas regiões do pulmão dependente).
3. Tromboembolia venosa (TEV) (causada por imobilização prolongada).
4. Úlceras de pressão na pele (também causadas por imobilização prolongada).

PALAVRA FINAL

A inflamação ataca novamente

Um dos temas centrais deste livro é o dano generalizado provocado por inflamações sistêmicas progressivas em pacientes gravemente enfermos. As lesões inflamatórias são responsáveis pela síndrome do desconforto respirató-

rio agudo (SDRA) (ver Capítulo 23), por lesões renais agudas (ver o Capítulo 34) e por falência múltipla de órgãos (FMO) associada ao choque séptico (ver o Capítulo 14). Neste capítulo, observou-se que as inflamações poderão danificar também os nervos periféricos (i.e., polineuropatia de pacientes críticos) e os músculos esqueléticos (i.e., miopatia do paciente crítico). Essas lesões dão suporte à ideia de que a inflamação é a força mais letal enfrentada pelos médicos em UTIs.

REFERÊNCIAS

Convulsões

1. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, et al. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21:98–103.
2. Wijdicks EF, Sharbrough FW. New-onset seizures in critically ill patients. *Neurology* 1993; 43:1042–1044.
3. Chabolla DR. Characteristics of the epilepsies. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:981–990.
4. Holtkamp M, Meierkord H. Nonconvulsive status epilepticus: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care setting. *Ther Adv Neurol Disorders* 2011; 4:169–181.
5. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 1994; 35:239–243.
6. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17:348–355.
7. Brophy GM, Bell R, Claassen J, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17:3–23.
8. Marik PE, Varon J. The management of status epilepticus. *Chest* 2004; 126:582–591.
9. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000; 54:340–345.
10. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 339:792–798.
11. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338:970–976.
12. Manno EM. New management strategies in the treatment of status epilepticus. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:508–518.
13. Silbergleit R, Durkalsi V, Lowenstein D, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012; 366:591–600.
14. Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. Fosphenytoin: clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:33–58.
15. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs. phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67:340–342.
16. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43:146–153.

Miastenia grave

17. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357:2122–2128.
18. Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157:399–408.
19. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330:1797–1810.
20. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997; 25:1228–1235.
21. Saperstein DS, Barohn RJ. Management of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:41–48.

Síndrome de Guillain-Barré

22. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; 366:1653–1666.
23. Hund EF, Borel CO, Cornblath DR, et al. Intensive management and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 1993; 21:433–446.
24. Pfeiffer G, Schiller B, Kruse J, et al. Indicators of dysautonomia in severe Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 1999; 246:1015–1022.

Síndrome de fraqueza neuromuscular

25. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001; 248:929–934.
26. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle & Nerve* 2005; 32:140–163.
27. van Mook WN, Hulsewe-Evers RP. Critical illness polyneuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:302–310.
28. Maramatton BV, Wijdicks EFM. Acute neuromuscular weakness in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:2835–2841.
29. Lacomis D. Critical illness myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4:403–408.

Paralisia medicamento-induzida

30. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156.
31. Donati F, Bevan DR. Neuromuscular blocking agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al, eds. *Clinical Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:498–530.
32. Koide M, Waud BE. Serum potassium concentrations after succinylcholine in patients with renal failure. *Anesthesiology* 1972; 36:142–145.
33. Parker MM, Schubert W, Shelhamer JH, et al. Perceptions of a critically ill patient experiencing therapeutic paralysis in an ICU. *Crit Care Med* 1984; 12:69–71.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO AGUDO

As doenças tornam os homens mais físicos, deixam para eles apenas o corpo.

Thomas Mann

O principal foco deste capítulo é um distúrbio cerebrovascular que foi descrito pela primeira vez há mais de 2.400 anos e, desde então, recebeu uma série de nomes pouco descritivos, como *apoplexia*, *acidente cerebrovascular* (qual acidente?) e *ataque cerebral* e a denominação recente ainda mais embaraçosa, *ataque cerebral*. Considerando-se que, nos Estados Unidos, provoca uma morte a cada quatro segundos (1), esse distúrbio merece um nome mais apropriado.

Este capítulo apresenta a descrição da avaliação inicial e do tratamento de acidente vascular encefálico agudo (AVE), com foco nas recomendações da American Heart Association para a realização de terapias trombolíticas (2).

DEFINIÇÕES

Acidente vascular encefálico

O AVE é um “distúrbio cerebral agudo de origem vascular, acompanhado por disfunção neurológica que persiste por mais de 24 horas” (3). A disfunção neurológica em geral é localizada ou focal (o que é típico da oclusão vascular), porém a disfunção global pode ocorrer quando a ruptura vascular leva à hemorragia e ao efeito de massa.

Classificação

A classificação de AVE se baseia no mecanismo responsável.

1. O *acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi)* é responsável por 87% de todos os casos (1): 80% são *trombóticos* e 20% são *embólicos*. A maior parte dos êmbolos se origina em trombos que se localizam no átrio esquerdo (causados por fibrilação atrial [FA]) ou no ventrículo esquerdo (cau-

sados por infarto agudo do miocárdio [IAM]), embora alguns tenham origem em trombos venosos nas pernas que atingem o cérebro por meio de um forame oval patente (4).

2. O acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEh) é responsável por 13% de todos os casos: 97% envolvem hemorragia intracerebral e 3% resultam de hemorragia subaracnoide (1).

Ataque isquêmico transitório

O ataque isquêmico transitório (AIT) é um episódio agudo de perda focal da função cerebral em virtude da isquemia, que dura menos de 24 horas (3). A característica que diferencia o AIT do AVE é a reversibilidade dos sintomas clínicos. A reversibilidade da lesão cerebral não é uma característica diferenciadora, pois um terço dos AIT está associado a infarto cerebral (5, 6).

AVALIAÇÃO INICIAL

A avaliação de pacientes com suspeita de acidente vascular encefálico (AVE) agudo deve ser extremamente rápida. Cada minuto de infarto cerebral resulta na destruição de 1,9 milhões de neurônios e de 12 quilômetros de nervos mielinizados (7) e, ao final, a destruição tecidual constante atinge um ponto em que a reperfusão das artérias ocluídas com terapia trombolítica não consegue promover a recuperação neurológica. Esse ponto ocorre dentro de quatro a cinco horas após o início do AVE, momento em que se perdeu o benefício da terapia trombolítica.

Avaliação à beira do leito

Tradicionalmente, AVE é um diagnóstico clínico (embora seja possível mudar esta ótica com imagens por ressonância magnética [RM] ponderadas em difusão, conforme será mostrado), sendo que a área lesionada do cérebro é o determinante da apresentação clínica. A Figura 46.1 mostra as características clínicas de um AVE em relação à área danificada do cérebro.

Estado mental

A maioria dos infartos cerebrais é unilateral e não resulta na perda de consciência (8). Nas situações em que os déficits neurológicos focais forem acompanhados de coma, as condições mais prováveis são hemorragia intracerebral, infarto no tronco encefálico ou crises não convulsivas.

AFASIA: lesões no hemisfério cerebral esquerdo (hemisfério dominante para a fala em 90% de pacientes) produzem *afasia*, que é um distúrbio na compreensão e/ou na formulação da linguagem. Pacientes com afasia têm dificuldades na compreensão verbal (*afasia receptiva*), na expressão verbal (*afasia expressiva*), ou apresentam ambas as condições (*afasia global*).

Perda sensoriomotora

A marca registrada da lesão isquêmica ou hemorrágica envolvendo um dos hemisférios cerebrais é a fraqueza no lado oposto ou contralateral da face

e do corpo (i.e., hemiparesia). A presença de hemiparesia ou de fraqueza isolada nos membros representa um elevado índice de suspeita de AVE (ou de AIT), embora a fraqueza focal nos membros possa ser resultado de estado epiléptico não convulsivo, e a hemiparesia tenha sido relatada em pacientes com encefalopatia hepática e séptica (9, 10)

Situações que simulam acidente vascular encefálico

Aproximadamente 30% dos pacientes internados em hospitais com suspeita de AVE com base em achados clínicos apresentam outras condições que se confundem com AVE agudo (11). As simulações mais comuns de AVEs são convulsões, sepse, encefalopatias metabólicas e lesões expansivas (nesta ordem) (11). Levando-se em conta que o AVE é, principalmente, um diagnóstico clínico, pelo menos nas primeiras 24 a 48 horas, as simulações de AVE são causas de internações hospitalares excessivas (e de terapia trombolítica) por suspeita de AVE.

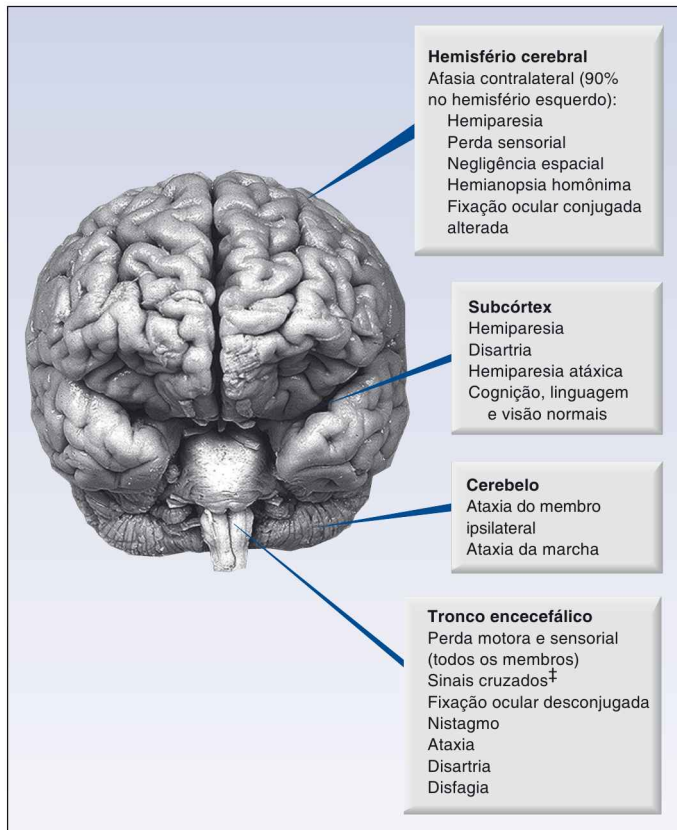


FIGURA 46.1 Áreas de lesão cerebral e de anormalidades neurológicas correspondentes. [†] Indica déficits envolvendo o mesmo lado da face e o lado oposto do corpo.

Escala de acidente vascular encefálico do National Institute of Health

Recomenda-se o uso de um sistema de pontuação para padronizar a avaliação de AVE (2), sendo que o sistema mais utilizado é o NIH (National Institute of Health) Stroke Scale (NIHSS). O NIHSS avalia 11 aspectos diferentes de desempenho e classifica cada um deles com um número de zero a 3 ou 4. A pontuação total indica a gravidade da doença variando de zero (melhor desempenho) a 41 (pior desempenho). De maneira geral, pontuações iguais ou superiores a 22 indicam que o prognóstico não é bom. Pessoas bem treinadas conseguem preencher o formulário da NIHSS em menos de cinco minutos, sendo que a pontuação final poderá ser usada para avaliar a probabilidade de ocorrência de AVE agudo (i.e., a ocorrência de AVE é improvável nos casos de pontuações iguais ou inferiores a 10) e para acompanhar o curso clínico da doença (o NIHSS pode ser baixado do *site* <http://stroke.nih.gov/documents>).

Diagnóstico por imagens

As técnicas de geração de imagens descritas a seguir se tornaram parte integrante da avaliação de acidentes vasculares encefálicos, sendo que cada uma delas desempenha um papel específico.

Tomografia computadorizada

De acordo com a Figura 46.2, a tomografia computadorizada sem contraste (TCSC) é uma técnica confiável para visualizar hemorragias intracranianas. Essa confiabilidade é particularmente importante nas decisões para



FIGURA 46.2 Varredura por TC sem contraste mostrando uma massa de alta densidade com áreas adjacentes de baixa densidade no hemisfério esquerdo representando um hematoma com áreas adjacentes de edemas. A TC é uma técnica confiável para visualizar hemorragias intracranianas.

administrar terapia trombolítica, que é contraindicada se a TCSC revelar a presença de hemorragia intracraniana. A sensibilidade da TCSC para localizar hemorragias intracranianas se aproxima de 100% (5).

A TCSC não é um método confiável para visualizar alterações isquêmicas. Em torno da metade dos AVEIs não aparece na TC sem contraste (12), e a capacidade para geração de diagnósticos é ainda menor nas primeiras 24 horas depois de AVEs agudos (quando a dimensão do infarto é menor) (13). A Figura 46.3 demonstra que as imagens por TC no início do período pós-infarto não têm muita utilidade. A imagem tomográfica no terceiro dia mostra uma grande área de infarto com efeito de massa, que não aparece na imagem do primeiro dia (dia do infarto). Essas imagens mostram porque, *na avaliação inicial de suspeita de AVE, as varreduras por TC negativas não eliminam a possibilidade de AVEi.*

Imagens por ressonância nuclear magnética

As imagens por ressonância nuclear magnética com imagens ponderadas em difusão (DWI, em inglês *Diffusion Weighted Imaging*) é a técnica mais sensível e mais específica para detecção de AVEi (2). Essa técnica, que se baseia no movimento da água através dos tecidos, consegue detectar alterações isquêmicas dentro de 5 a 10 minutos após o início (14) e sua sensibilidade é de 90% para detecção AVEi no início do período imediatamente após o AVE (5). A Figura 46.4 ilustra a aparência da RNM com imagens ponderadas em difusão de um AVEi (15). A imagem à esquerda mostra uma grande área hiperdensa representando alterações isquêmicas (é diferente das varreduras por TC que mostram alterações isquêmicas hipodensas). A imagem à direita é uma técnica com retardo de tempo que detecta regiões de hipoperfusão usando a paleta de cores adjacente. Se as áreas isquêmicas na imagem DWI forem subtraídas

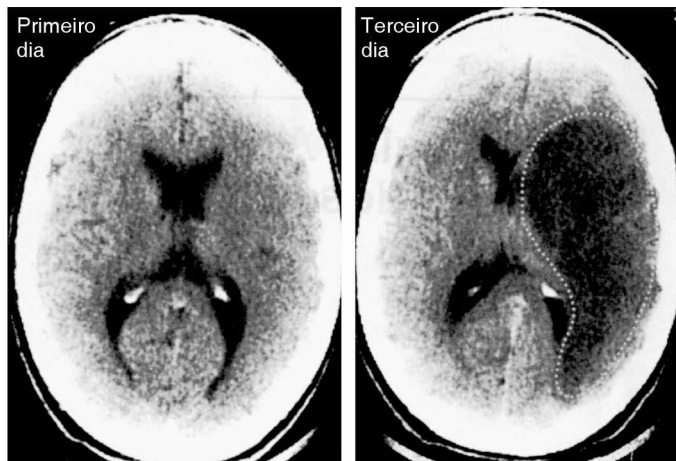


FIGURA 46.3 Varreduras por TC sem contraste no primeiro e terceiro dias depois de acidente vascular encefálico isquêmico. A TC no primeiro dia não revela nada, e a TC no terceiro dia mostra uma grande área hipodensa (linha pontilhada) com efeito de massa, representando destruição tecidual significativa com edema intracerebral. Imagens da Referência 13.

digitalmente das áreas de hipoperfusão na imagem com retardo de tempo, as áreas coloridas remanescentes no mapa de retardo de tempo representariam áreas com ameaça de infarto. Essa técnica de subtração digital permite avaliar o risco continuado em pacientes com AVEI agudo.

Ecocardiograma

O principal papel do ecocardiograma em AVEs agudos inclui o seguinte:

1. Identificar a fonte de êmbolos cerebrais nos casos em que o AVEi estiver associado a condições como FA, IAM ou endocardite no lado esquerdo.
2. Identificar a presença de forame oval patente em pacientes com AVEi ou tromboembolia anterior.

TERAPIA TROMBOLÍTICA

Nas situações em que a avaliação inicial identificar pacientes com suspeita de AVE agudo, o passo seguinte é definir se o paciente é candidato à terapia trombolítica.

Critérios de seleção

Os critérios de seleção para terapia trombolítica em casos de AVEi são apresentados na Tabela 46.1 sob a forma de uma lista de verificação (*checklist*). A seguir, apresentam-se alguns comentários sobre esses critérios.

Restrição de tempo

O uso de terapia trombolítica em casos de AVEi foi definido em um único estudo (16). Esse estudo demonstrou que infusões de 60 minutos com ativador do plasminogênio tecidual recombinante (RtPA, do inglês, *recombinant tissue*

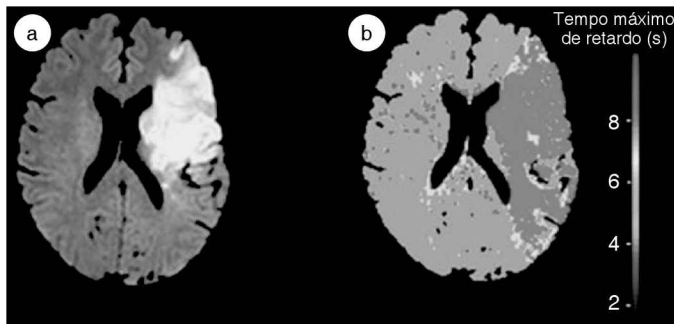


FIGURA 46.4 Ressonância magnética com imagens ponderadas por difusão mostrando uma grande área de alteração isquêmica (imagem à esquerda). A imagem colorida à direita é um mapa de retardo de tempo que mostra áreas de hipoperfusão em vermelho e amarelo. A subtração digital da área isquêmica (imagem à esquerda) da área de hipoperfusão (imagem à direita) revela a presença de áreas com ameaça de infarto. Imagens da Referência 15. (*Esta imagem pode ser vista em cores no Apêndice 4, página 980.*)

plasminogen activator) estavam associadas a melhoras na recuperação neurológica (não na sobrevivência), mas somente nas situações em que as infusões iniciaram dentro de três horas após o início dos sintomas. Subsequentemente, a FDA aprovou o uso de Rtpa em casos de AVEi em 1996), porém com a restrição de que a administração do medicamento ocorresse dentro de três horas após o início dos sintomas. Essa restrição de tempo limitou o uso da terapia trombolítica em casos de AVEi, isto é, as pesquisas indicam que somente 2% de pacientes com AVEi recebem terapia trombolítica (17).

LIMITE DE TEMPO EXPANDIDO: um estudo clínico mais recente mostrou que as terapias trombolíticas que forem iniciadas dentro de 3 e 4,5 horas após o início de um AVEi melhora também a recuperação neurológica (18). Com base nesses resultados o tempo para iniciar uma terapia trombolítica foi recentemente expandido para 4,5 horas após o início de um AVEi (2). A Tabela 46.1 mostra os critérios adicionais de exclusão para expansão do limite de tempo.

Lista de verificação para terapia trombolítica em acidente vascular encefálico isquêmico

Primeiro Passo: Critérios de Inclusão

- O tempo de início dos sintomas pode ser identificado com precisão.
 - A terapia trombolítica pode ser iniciada dentro de quatro a cinco horas a partir do início dos sintomas.
- Passar para o Segundo Passo após a verificação de ambos os itens.

Segundo Passo: Critérios de Exclusão

- Evidências de hemorragia ativa.
- Pressão sistólica ≥ 185 mmHg ou pressão diastólica ≥ 110 mmHg.
- Histórico anterior de hemorragia intracraniana.
- Neoplasia intracraniana, aneurisma ou malformação atrioventricular.
- Cirurgia intracraniana/intraspinal, trauma craniocéfálico sério ou acidente vascular encefálico nos últimos três meses.
- Inibidor da trombina ou inibidor do fator Xa nos últimos dois dias.
- Evidências laboratoriais de coagulopatia (p. ex., plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$).
- Nível glicêmico < 50 mg/dL (2,7 mmol/L).
- A varredura por TC mostra a presença de infarto multilobar (área hipodensa $> 1/3$ dos hemisférios cerebrais).

Passar para o Terceiro Passo se nenhum desses itens for confirmado.

Terceiro Passo: Critérios Relativos de Exclusão

- Cirurgia de grande porte ou trauma sério nos últimos 14 dias.
- Hemorragia no trato gastrointestinal ou no trato urinário nos últimos 21 dias.
- Infarto agudo do miocárdio nos últimos três meses.
- Convulsão desde o início com estado pós-ictal persistente.

Critérios adicionais para terapia trombolítica dentro de 3 a 4,5 horas após o início dos sintomas:

- Idade acima de 80 anos.
- Acidente vascular encefálico grave (NIHSS > 25).
- Terapia anticoagulante oral, independente do INR.
- Diabetes mais um acidente vascular encefálico anterior.

Passar para a Quarta Etapa se nenhum item for confirmado ou se forem confirmados um ou mais itens, porém, mesmo assim, deve-se realizar uma análise risco-benefício para justificar a realização de terapia trombolítica.

Quarto Passo: Terapia Trombolítica (iniciar imediatamente).

Por que aderir a essas restrições de tempo? Porque em torno de 6% de pacientes que se submetem à terapia trombolítica para AVEi têm hemorragia intracerebral, de modo que são necessárias evidências de benefícios que justifiquem a realização deste tipo de terapia.

Início de um acidente vascular encefálico

A restrição de tempo para a realização de terapia trombolítica torna obrigatória a determinação do momento em que se iniciou o AVE (i.e., o momento em que se tornou sintomático). A determinação desse momento pode ser muito difícil, porque os pacientes não são capazes de fornecer históricos confiáveis e, em muitos casos, o início dos sintomas não chega a ser testemunhado (ou ocorre durante o sono).

Hipertensão

Pressão arterial (PA) elevada, isto é, pressão sistólica igual ou superior a 185 mmHg ou pressão diastólica igual ou superior a 110 mmHg (ver Tabela 46.1), é um dos critérios de exclusão para terapia trombolítica. Se, por outro lado, o paciente for candidato à terapia trombolítica, o nível da PA poderá ser abaixado para qualificá-lo terapeuticamente usando os regimes farmacológicos apresentados na Tabela 46.2 (1). A última seção deste capítulo apresenta uma descrição dos métodos e das preocupações com a redução na PA em ca-

Controle da pressão arterial em acidentes vasculares encefálicos agudos	
Gatilho	Regimes farmacológicos e dosagens
PAS > 185 mmHg† ou PAD > 110 mmHg	Labetalol: 10 a 20 mg IV por um a dois minutos. A dose poderá ser repetida depois de 10 minutos.
	Nicardipina ¹⁸ : infusão à base de 5 mg/h, aumentando em 2,5 mg/h em intervalos de 5 a 10 minutos, em caso de necessidade, até atingir 15 mg/h.
PAS > 220 mmHg ou PAD > 120 mmHg	Labetalol: 10 mg em bólus IV por um a dois minutos. A seguir, infundir à base de 2 a 8 mg/minuto.
	Nicardipina: infusão à base de 5 mg/h, aumentando em 2,5 mg/h em intervalos de 5 a 15 minutos, em caso de necessidade, até atingir 15 mg/h.
PAD > 140 mmHg	Nitroprussiato: infusão à base de 0,2 µg/kg/min e titular para atingir o efeito desejado.

†A redução na pressão arterial (PA) permite realizar terapias trombolíticas. PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. Adaptada da Referência 2.

* Nota de R.T. No momento, não se encontram disponíveis no mercado brasileiro as formulações EV de Labetalol e Nicardipina. No Brasil, utiliza-se o nitroprussiato como medicamento de primeira escolha para o controle da pressão arterial.

sos de AVE agudo. Nas situações em que as tentativas de redução na PA forem bem-sucedidas, e o paciente receber terapia trombolítica, a pressão deverá ser mantida em níveis inferiores a 180/105 nos dias subsequentes para limitar o risco de hemorragia intracraniana.

Regime trombolítico

A terapia trombolítica deve ser iniciada o mais rapidamente possível, tendo em vista que o início precoce está associado a melhores resultados (2). O RtPA é o único agente trombolítico aprovado para aplicação em casos de AVE agudo.

Regime de dosagem: a dose de RtPA é de 0,9 mg/kg até a dose máxima de 90 mg. Dez por cento da dose deve ser administrada por via intravenosa durante um a dois minutos, infundindo-se o remanescente por 60 minutos (2).

A infusão deverá ser interrompida na presença de sinais de possível hemorragia intracerebral, como deterioração no estado neurológico, elevação súbita na PA ou queixa de cefaleia. Logo após a interrupção da infusão, é necessário obter uma varredura por TC de emergência (sem contraste). Em geral, após a conclusão bem-sucedida do regime trombolítico, os pacientes são internados em UTI por 24 horas. *A administração de qualquer agente anticoagulante ou antiplaquetário é contraindicada nas primeiras 24 horas depois de terapias trombolíticas.*

Terapia antitrombolítica

Heparina

Vários estudos não conseguiram mostrar efeitos benéficos da anticoagulação com heparina em casos de AVEi (2). Essa ausência de benefício, em combinação com o risco associado ao uso de heparina (i.e., hemorragia e trombocitopenia), é a razão pela qual não se recomenda anticoagulação com heparina em casos de AVEi (2). A prevenção de tromboembolia é o único uso recomendado de heparina em casos de AVE agudo (2).

Ácido acetilsalicílico

Em que pese a aparente ausência de benefícios, recomenda-se a terapia à base de ácido acetilsalicílico (AAS) como medida de rotina em casos de AVEi (2). A dose inicial é de 325 mg (por via oral) e deverá ser administrada dentro de 24 a 48 horas após o início do AVE (ou depois de terapia trombolítica), sendo que a dose de manutenção varia de 75 a 150 mg (2). Não se recomenda o uso de agentes antiplaquetários adicionais.

MEDIDAS DE PROTEÇÃO

O objetivo das medidas descritas nesta seção é o de proteger o cérebro contra lesões adicionais depois de AVE agudo.

Oxigenoterapia

A inalação de oxigênio tem sido uma prática rotineira em pacientes com AVEi, mesmo nos casos em que a oxigenação arterial for adequada. Os benefícios dessa prática ainda não foram comprovados (19). Além disso, ela ignora os efeitos tóxicos dos metabólitos de oxigênio (em especial, a participação de radicais superóxidos nas lesões por reperfusão) e o fato de que o *oxigênio provoca vasoconstrição cerebral* (20).

As últimas orientações sobre gerenciamento de AVE confirmam a falta de evidências, indicando que a inalação de oxigênio seja benéfica em pacientes com AVEi e recomendam a suplementação de oxigênio somente nos casos em que a saturação arterial de oxigênio (SaO₂) permanecer abaixo de 94% (2). Essas orientações se comparam com as últimas recomendações para aplicação de oxigenoterapia em casos de síndromes coronarianas agudas (SCAs) (ver Capítulo 16). As novas recomendações são um passo importante na direção correta, embora seja possível reduzir os limiares para inalação de oxigênio para 90%.

Hipertensão

Existem relatos de hipertensão entre 60 e 65% de pacientes com AVE agudo (21) que foi atribuída a diversos fatores, incluindo ativação do sistema nervoso simpático, edema central e histórico prévio de hipertensão. De maneira geral, a PA retorna aos níveis da linha de base entre dois a três dias. Pacientes com AVE associado à hipertensão apresentam déficits neurológicos mais abrangentes, porém não se recomenda a redução na PA como prática rotineira (2). As indicações para redução nos níveis da PA incluem pressão sistólica acima de 220 mmHg, pressão diastólica acima de 120 mmHg, ou alguma complicação da hipertensão (p. ex., IAM).

Regimes de tratamento

A Tabela 46.2 apresenta uma lista dos medicamentos recomendados e os respectivos regimes de dosagem para reduzir a PA em pacientes com AVE agudo. O *labetalol* (uma combinação de agonistas de receptores α , β -adrenérgicos) e a *nicardipina* (um bloqueador do canal de cálcio) compartilham a capacidade de reduzir a PA, ao mesmo tempo em que preservam o débito cardíaco (DC) (e o fluxo sanguíneo no cérebro). Provavelmente o labetalol seja o medicamento preferível, porque não provoca taquicardia, embora nenhum estudo tenha feito a comparação entre esses medicamentos para controle da PA em casos de AVE agudo. Recomenda-se o uso de *nitroprussiato de sódio* nos casos de hipertensão grave (PAD > 140 mmHg) (2), embora as infusões de nitroprussiato sejam acompanhadas de elevações na pressão intracraniana (22), que não é uma condição desejável em pacientes com lesão cerebral isquêmica.

Febre

A febre se desenvolve dentro de 48 horas em 30% de pacientes com AVE agudo (2) e sua presença está associada a resultados clínicos pouco satisfatórios (23).

Fonte de febre

A febre aparece dentro de 48 horas depois do início do AVE (24), sugerindo uma origem não infecciosa (p. ex., causada por necrose tecidual ou sangue intracerebral). Todavia, alguns estudos descobriram a presença de infecções em uma vasta maioria de pacientes com febre relacionada a casos de AVE (25). Consequentemente, febres associadas a AVE devem ser avaliadas como potencialmente infecciosas em termos de origem.

Antipirese

Existem evidências convincentes a partir de estudos realizados em animais de que a febre é prejudicial para tecidos cerebrais isquêmicos (27). Portanto, justifica-se a aplicação de terapia antipirética nos casos de febre associada a AVE. O Capítulo 43 apresenta uma descrição detalhada sobre a terapia antipirética.

PALAVRA FINAL**Onde está o filé?**

O sucesso da terapia trombolítica em síndromes coronarianas oclusivas criou grandes expectativas em torno desse tipo de terapia em casos de AVE, tanto agudo quanto isquêmico. Essas expectativas estimularam esforços massivos para criar “centros de AVE” nos hospitais mais importantes, cada um com sua “equipe de AVE” para direcionar os tratamentos de AVE agudo. A seguir, apresenta-se a contabilização das realizações desses esforços:

Número de AVEs por ano nos Estados Unidos	700.000
Número de AVEs (88%)	616.000
Número de pacientes com AVE que recebem terapia lítica (2%)	12.320
Número de pacientes que se beneficiam da terapia (1 em 9)	1.369
Percentual de AVEs que recebem o benefício da terapia lítica (1.369/700.000)	0,2%

É preciso dizer mais alguma coisa?

REFERÊNCIAS

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127:e6–e245.

Diretrizes clínicas

2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44:1–78.

Definições

3. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21:637–676.
4. Kizer JR, Devereux RB. Clinical practice. Patent foramen ovale in young adults with unexplained stroke. *N Engl J Med* 2005; 353:2361–2372.
5. Culebras A, Kase CS, Masdeu JC, et al. Practice guidelines for the use of imaging in transient ischemic attacks and acute stroke. A report of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1997; 28:1480–1497.
6. Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34:919–924.

Avaliação inicial

7. Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke* 2006; 37:263–266.
8. Bamford J. Clinical examination in diagnosis and subclassification of stroke. *Lancet* 1992; 339:400–402.
9. Atchison JW, Pellegrino M, Herbers P, et al. Hepatic encephalopathy mimicking stroke. A case report. *Am J Phys Med Rehabil* 1992; 71:114–118.
10. Maher J, Young GB. Septic encephalopathy. *Intensive Care Med* 1993; 8:177–187.
11. Hand PJ, Kwan J, Lindley RL, et al. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006; 37:769–775.
12. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al. Stroke. *Lancet* 2003; 362:1211–1224.
13. Graves VB, Partington VB. Imaging evaluation of acute neurologic disease. In: Goodman LR, Putman CE, eds. *Critical care imaging*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, Co., 1993; 391–409.
14. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovich J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14:330–346.
15. Asdaghi N, Coutts SB. Neuroimaging in acute stroke – where does MRI fit in? *Nature Rev Neurol* 2011; 7:6–7.

Terapia trombolítica

16. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1581–1587.
17. Caplan LR. Thrombolysis 2004: the good, the bad, and the ugly. *Rev Neurol Dis* 2004; 1:16–26.
18. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1317–1329.

Medidas de proteção

19. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen. A quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 1999; 30:2033–2037.
20. Kety SS, Schmidt CF. The effects of altered tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* 1984; 27:484–492.
21. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; 25:32–38.
22. Candia GJ, Heros RC, Lavyne MH, et al. Effect of intravenous sodium nitroprusside on cerebral blood flow and intracranial pressure. *Neurosurgery* 1978; 3:50–53.
23. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996; 347:422–425.

24. Wrotek SE, Kozak WE, Hess DC, Fagan SC. Treatment of fever after stroke: conflicting evidence. *Pharmacotherapy* 2011; 31:1085–1091.
25. Grau AJ, Bugge F, Schnitzler P, et al. Fever and infection early after ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999; 171:115–120.
26. Baena RC, Busto R, Dietrich WD, et al. Hyperthermia delayed by 24 hours aggravates neuronal damage in rat hippocampus following global ischemia. *Neurology* 1997; 48:768–773.
27. Sulter G, Elting JW, Mauritis N, et al. Acetylsalicylic acid and acetaminophen to combat elevated temperature in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17:118–122.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

NUTRIÇÃO E METABOLISMO

Quanto mais se alimentam corpos impuros, mais doentios eles se tornam.

Hipócrates
Aforismos

NECESSIDADES NUTRICIONAIS

O que é alimento para um homem pode ser um terrível veneno para outros.

Lucrécio
(99-55 d.C.)

O objetivo fundamental do suporte nutricional é fornecer aos pacientes individuais suas necessidades nutricionais e energéticas diárias. Este capítulo explica como determinar essas necessidades em pacientes críticos (1), porém sem a pretensão de que qualquer um saiba como dar suporte metabólico em pacientes de UTI.

CONSUMO DIÁRIO DE ENERGIA

Oxidação de combustíveis orgânicos

O metabolismo oxidativo captura a energia armazenada nos combustíveis orgânicos (carboidratos, lipídeos e proteínas) e a utiliza para dar sustentação à vida. Esse processo consome oxigênio e gera dióxido de carbono, água e calor. A Tabela 47.1 mostra as quantidades envolvidas na oxidação de cada tipo de nutriente. Os seguintes pontos merecem destaque:

1. O calor gerado pela oxidação completa de um nutriente é equivalente à geração de energia (kcal/kg) daquele combustível.
2. Os lipídeos têm maior capacidade de geração de energia (9,1 kcal/g), e a capacidade da glicose é mais baixa (3,7 kcal/g).

A soma do metabolismo dos três nutrientes determina o consumo total de O_2 (VO_2) do corpo, a produção de CO_2 (VCO_2) e a geração de calor em um determinado período. A geração de calor durante 24 horas é equivalente ao consumo energético diário (em kcal) de cada paciente. *O consumo energético diário determina quantas calorias devem ser fornecidas no suporte nutricional diário; essa variável pode ser calculada ou medida.*

O metabolismo oxidativo dos combustíveis orgânicos

Combustível	Consumo de O ₂	Produção de CO ₂	Produção de calor†
Glicose	0,74 L/g	0,74 L/g	3,7 kcal/g
Lipídeo	2,00 L/g	1,40 L/g	9,1 kcal/g
Proteína	0,96 L/g	0,78 L/g	4,0 kcal/g

†Geração de energia de cada combustível orgânico.

Calorimetria indireta

Não é possível medir a produção metabólica de calor em pacientes hospitalizados. No entanto, se o consumo de O₂ de todo o corpo (VO₂) e a produção de CO₂ (VCO₂) forem variáveis conhecidas, as relações apresentadas na Tabela 47.1 poderão ser usadas para calcular a geração metabólica de calor. Esse é o princípio da *calorimetria indireta*, que mede o *gasto energético em repouso* (GER), com base nas seguintes relações (2):

$$\text{GER (kcal/min)} = (3,6 \times \text{VO}_2) + (1,1 \times \text{VCO}_2) - 61 \quad (47.1)$$

Metodologia

A calorimetria indireta se fundamenta em “gráficos metabólicos” que determinam os valores de VO₂ e VCO₂ do corpo inteiro à beira do leito, medindo-se as concentrações de O₂ e CO₂ no gás inalado e exalado (geralmente em pacientes intubados). As medições em estado de equilíbrio durante 15 a 30 minutos ajudam a determinar o GER (kcal/min) e, a seguir, são multiplicadas por 1.440 (quantidade de minutos em 24 horas) para derivar o gasto energético diário (kcal/24 h) (3). Estudos clínicos comprovaram que as medições do GER obtidas em 30 minutos e extrapoladas para 24 horas são equivalentes às medições feitas durante 24 horas (4). O sensor de O₂ dos gráficos metabólicos não é confiável nas concentrações de O₂ acima de 60% (3), de maneira que a calorimetria indireta não é muito confiável nas situações em que as concentrações de oxigênio forem iguais ou superiores a 60%.

Embora a calorimetria indireta seja o método mais preciso para calcular as necessidades energéticas diárias, sua aplicação exige o uso de equipamentos de custo elevado e de pessoal treinado, e não está disponível em termos universais. Consequentemente, em geral, as necessidades diárias de energia são estimadas de acordo com as descrições a seguir.

Método mais simples

Existem mais de 200 equações complexas que permitem estimar as necessidades energéticas diárias (1), porém nenhuma delas é mais preditiva do que a relação a seguir:

$$\text{GER (kcal/dia)} = 25 \times \text{peso corporal (kg)} \quad (47.2)$$

Essa relação preditiva é extremamente precisa na maior parte dos pacientes hospitalizados (5) e é considerada adequada para estimar as necessi-

dades energéticas diárias em UTIs (1). Utiliza-se o peso corporal real, a menos que seja 25% mais elevado que o peso corporal ideal. Nas situações em que o peso real estiver mais de 125% acima do peso ideal, deve-se usar o peso corporal ajustado (PCA) determinado pela seguinte equação:

$$\text{PCA (kg)} = ([\text{peso real} - \text{peso ideal}] \text{PCA} \times 0,25) \times \text{peso ideal} \quad (47.3)$$

NECESSIDADES DE SUBSTRATOS

Calorias não proteicas

O requerimento diário de energia deve ser fornecido por calorias derivadas de carboidratos e lipídeos. A ingestão de proteínas deve ser usada para manter os depósitos de proteínas enzimáticas e estruturais essenciais.

Carboidratos

Os regimes nutricionais-padrão utilizam carboidratos para suprir 70% das calorias não proteicas. Os carboidratos suprem aproximadamente 70% das calorias não proteicas na dieta norte-americana média. Como o corpo humano tem depósitos limitados de carboidratos (Tabela 47.2), a ingestão diária destes é necessária para assegurar o funcionamento adequado do sistema nervoso central (SNC), que depende intensamente da glicose como sua principal fonte de combustível. Entretanto, a ingestão excessiva de carboidratos produz hiperglicemia, que tem vários efeitos danosos, incluindo sensibilidade alterada nos leucócitos (7).

Lipídeos

Os regimes nutricionais-padrão utilizam lipídeos para suprir aproximadamente 30% das necessidades diárias de energia. Os lipídeos da dieta têm a maior capacidade de geração de energia dos três combustíveis orgânicos (Tabela 47.1), e os depósitos lipídicos no tecido adiposo representam a principal fonte de combustível endógena em adultos saudáveis (Tabela 47.2).

Ácido linoleico

Os lipídeos da dieta são triglicerídeos, que são compostos de uma molécula de glicerol ligada a três ácidos graxos. O único ácido graxo da dieta que é

Depósitos endógenos de combustível em adultos saudáveis		
Fonte de combustível	Quantidade (kg)	Geração de energia (kcal)
Gordura do tecido adiposo	15,0	141.000
Proteína do músculo	6,0	24.000
Glicogênio total	0,09	900
		Total: 165.900

considerado essencial (i. e., deve ser fornecido na dieta) é o ácido linoleico, um ácido graxo de cadeia longa, poli-insaturado, com 18 átomos de carbono (8). A ingestão deficiente desse ácido graxo essencial produz um distúrbio clínico caracterizado por dermatopatia descamativa, disfunção cardíaca e sensibilidade aumentada a infecções (8). Esse distúrbio é prevenido fornecendo 0,5% dos ácidos graxos da dieta como ácido linoleico. O óleo de semente de girassol é usado como fonte de ácido linoleico na maioria dos regimes de suporte nutricional

Propofol

O propofol, anestésico intravenoso muito popular para sedações de curto prazo em UTI, pode ser misturado em emulsões lipídicas a 10% assemelhando-se bastante ao Intralipid® a 10% (Baxter Healthcare) que fornece 1,1 kcal/mL. Como resultado, recomenda-se levar em conta as infusões de propofol nos cálculos de calorias não proteicas nos regimes de suporte nutricional (1).

Necessidades de proteínas

As necessidades diárias de proteínas dependem da taxa de catabolismo proteico. A ingestão proteica diária normal varia de 0,8 a 1 g/kg, porém, como decorrência do hipermetabolismo, a ingestão proteica diária de pacientes de UTI varia de 1,2 a 1,6 g/kg.

Equilíbrio de nitrogênio

A adequação da ingestão proteica pode ser avaliada de acordo com o equilíbrio de nitrogênio, isto é, a diferença entre ingestão e excreção do nitrogênio derivado de proteínas.

1. *Excreção de nitrogênio*: dois terços do nitrogênio derivados da degradação de proteínas são eliminados na urina (8), sendo que em torno de 85% se encontram na ureia (o remanescente na amônia e na creatinina). O nitrogênio ureico urinário (NUU), medido em gramas e excretado em 24 horas, representa o volume de nitrogênio derivado da degradação de proteínas. O remanescente desse nitrogênio (geralmente 4 a 6 g/dia) é eliminado pelas fezes. Portanto, a excreção do nitrogênio derivado de proteínas pode ser expressa como segue:

$$\text{Excreção de Nitrogênio (g/24 horas)} = \text{NUU} + (4-6) \quad (47.4)$$

Nas situações em que o NUU for superior a 30 g/24 h, 6 g é um valor mais adequado para estimar as perdas não urinárias de nitrogênio (10). Na presença de diarreia, não é possível estimar as perdas não urinárias de nitrogênio com precisão e, conseqüentemente, as determinações do equilíbrio de nitrogênio não são confiáveis.

2. *Ingestão de nitrogênio*: as proteínas possuem 16% de nitrogênio, de maneira que cada grama de proteína contém 1/6,25 g de nitrogênio. Portanto, pode-se calcular a ingestão de nitrogênio derivado de proteínas como segue:

$$\begin{aligned} \text{Ingestão de Nitrogênio (g/24 horas)} = \\ \text{Ingestão Proteica (g/24 horas)} / 6,25 \end{aligned} \quad (47.5)$$

3. *Equilíbrio de nitrogênio*: a combinação das equações para determinar a ingestão e a excreção de nitrogênio permite calcular o equilíbrio de nitrogênio:

$$\begin{aligned} \text{Equilíbrio de Nitrogênio (g/24 horas)} = \\ \text{Ingestão Proteica} / 6,25 - [\text{NUU (4-6)}] \end{aligned} \quad (47.6)$$

A meta do suporte nutricional é a obtenção de um equilíbrio positivo de nitrogênio de 4 a 6 gramas.

Equilíbrio de nitrogênio e calorias não proteicas

O suprimento de calorias não proteicas para evitar a degradação de proteínas para geração de energia é o primeiro passo para atingir um equilíbrio de nitrogênio positivo. A Figura 47.1 demonstra esse fato. Quando a ingestão proteica diária for constante, o equilíbrio de nitrogênio fica positivo se a ingestão de calorias não proteicas for suficiente para atender as demandas diárias de energia (i.e., o GER). Portanto, o aumento na ingestão de proteínas não ajuda a atingir um equilíbrio de nitrogênio positivo, a menos que a ingestão de calorias não proteicas seja suficiente.

NECESSIDADES DE VITAMINAS

Treze vitaminas são consideradas essenciais na dieta diária. A Tabela 47.3 mostra as doses diárias recomendadas e a dose diária máxima tolerável. As necessidades diárias de vitaminas não foram identificadas no caso de pacientes críticos (provavelmente varie em cada paciente), porém, aparentemente, sejam mais elevadas que as doses diárias recomendadas na Tabela 47.3.

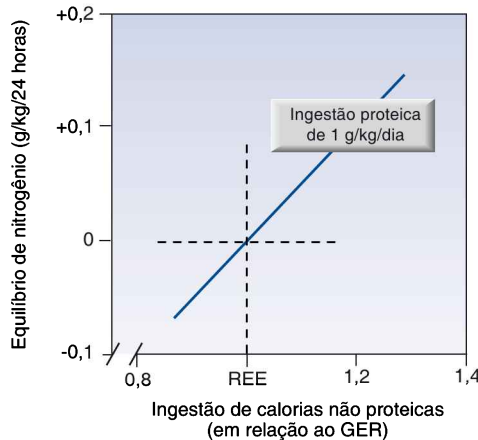


FIGURA 47.1 Ingestão de calorias não proteicas (associada ao gasto energético em repouso [GER]).

Essa constatação tem o suporte de relatos envolvendo deficiências vitamínicas em pacientes hospitalizados que estavam recebendo suplementação diária de vitaminas (11, 12). A seguir, apresentam-se duas deficiências vitamínicas que merecem atenção especial.

Deficiência de tiamina

A tiamina (vitamina B₁) é essencial no metabolismo dos carboidratos, agindo como uma coenzima (pirofosfato de tiamina) para a piruvato desidrogenase, enzima que permite a penetração do piruvato nos mitocôndrios, onde passa por um metabolismo oxidativo para gerar moléculas de trifosfato de adenosina (TFA) com alto teor energético (13). Portanto, a deficiência de tiamina possivelmente tenha um efeito adverso sobre a produção de energia celular, principalmente no cérebro, que tem uma grande dependência do metabolismo da glicose.

Fatores predisponentes

A prevalência da deficiência de tiamina em pacientes de UTI não é conhecida, embora existam diversas condições nessa população de pacientes que promovem esse tipo de deficiência incluindo alcoolismo, estados hipermetabólicos, como trauma (14), aumento na excreção urinária de tiamina pela furosemida (15) e depleção de magnésio (16). Além disso, a tiamina é degradada por sulfetos (usados como preservativos) utilizados em soluções nutricionais por via

Doses diárias de vitaminas

Vitamina	Ingestão diária recomendada	Ingestão diária máxima
Vitamina A	900 µg	3.000 µg
Vitamina B ₁₂	2 µg	5 µg
Vitamina C	90 mg	2.000 mg
Vitamina D	15 µg	100 µg
Vitamina E	15 mg	1.000 mg
Vitamina K	120 µg	ND
Tiamina (B ₁)	1 mg	ND
Riboflavina (B ₂)	1 mg	ND
Niacina (B ₃)	16 mg	35 mg
Piridoxina (B ₆)	2 mg	100 mg
Ácido pantotênico*	5 mg	ND
Biotina	30 µg	ND
Folato	400 µg	1.000 µg

Ingestões para adultos do sexo masculino, com idade entre 51 e 70 anos. As doses foram arredondadas para o número inteiro mais próximo. ND, não determinado. De Food & Nutrition Board, Institute of Medicine. Disponível no *site* do Food & Nutrition Information Center (<http://fnic.nal.usda.gov>). Acesso em julho de 2013.

parenteral (17), de maneira que preparações multivitamínicas contendo tiamina não devem ser misturadas com soluções nutricionais parenterais.

Manifestações clínicas

As consequências da deficiência de tiamina incluem miocardiopatia (beribéri úmida), encefalopatia de Wernicke (18), acidose láctica (19) e neuropatia periférica (beribéri seca). Miocardiopatias, encefalopatias e acidose láctica são comuns em pacientes de UTI, e a possível contribuição da deficiência de tiamina para essas condições não poderá passar despercebida.

Diagnóstico

A avaliação laboratorial do estado da tiamina é mostrada na Tabela 47.4. Embora os níveis plasmáticos de tiamina possam ser úteis para detectar a depleção de tiamina, o método mais confiável de avaliação dos depósitos funcionais de tiamina é o ensaio da eritrócito transcetolase (21). Esse ensaio mede a atividade de uma enzima dependente de pirofosfato de tiamina (a transcetolase) nas hemácias do paciente, em resposta à adição do pirofosfato de tiamina (PFT). Um aumento na atividade enzimática acima de 25% após a adição de PFT indica uma deficiência funcional de tiamina.

Deficiência de vitamina E

A vitamina E é o principal antioxidante lipossolúvel no corpo e tem papel importante na prevenção de danos causados pela peroxidação lipídica nas membranas celulares (22). A incidência de deficiência de vitamina E em pacientes não é conhecida, embora seja comum na nutrição parenteral (23). A lesão de reperfusão que acompanha fixações aórticas cruzadas está associada a níveis reduzidos de vitamina E no sangue, sendo que o pré-tratamento com vitamina E melhora esse tipo de lesão (24). Considerando-se que o estresse oxidativo é um componente importante da patogênese de lesões orgânicas mediadas por processos inflamatórios (25), é imprescindível se verificar com atenção o estado da vitamina E em pacientes críticos. A concentração plasmática normal da vitamina E varia de 11,6 a 30,8 $\mu\text{mol/litro}$ (0,5 a 1,6 mg/dL) (26).

Avaliação laboratorial do estado da tiamina

Tiamina plasmática

Fração de tiamina	Faixa normal
Total	3,4 a 4,8 $\mu\text{g/dL}$
Livre	0,8 a 1,1 $\mu\text{g/dL}$
Fosforilada	2,6 a 3,7 $\mu\text{g/dL}$

Atividade eritrócito transcetolase[†]

Atividade enzimática medida em resposta ao pirofosfato de tiamina (PFT).

1. Aumento < 20% na atividade depois da adição de PFT indica níveis normais de tiamina.
2. Aumento > 25% na atividade depois da adição de PFT indica deficiência de tiamina.

[†]Da Referência 21.

MICROELEMENTOS ESSENCIAIS

Necessidades diárias

Um microelemento é uma substância que está presente no corpo em quantidades menores do que 50 µg por grama de tecido corporal (27). Sete microelementos são considerados essenciais em seres humanos (i.e., associados a uma síndrome de deficiência) e estão listados na Tabela 47.5, junto com suas doses diárias recomendadas e máximas de cada elemento. Assim como as necessidades de vitaminas, as necessidades de microelementos essenciais não são conhecidas para pacientes críticos e, provavelmente, sejam mais elevadas que o normal. Os seguintes microelementos são mencionados devido à sua relevância para a lesão celular induzida pela oxidação.

Ferro

Uma das características interessantes do ferro no corpo humano é quão pouco permanece em forma de ferro livre, não ligado. O adulto normal tem aproximadamente 4,5 g de ferro; no entanto, praticamente não há ferro livre no plasma (28). A maior parte do ferro está ligada à hemoglobina (Hb), e o restante está ligado à ferritina nos tecidos e à transferrina no plasma. Além disso, a transferrina no plasma está saturada em apenas cerca de 30% com ferro, de modo que qualquer aumento no ferro plasmático será rapidamente ligado pela transferrina, impedindo, assim, qualquer aumento no ferro livre plasmático.

Ferro e lesão por oxidação

Uma razão pela qual o corpo pode estar tão preocupado em ligar o ferro é a capacidade do ferro livre de promover lesão celular induzida por oxidação (28, 29). O ferro em estado reduzido (Fe-II) promove a formação de radicais hidroxila (ver Figura 22.6), e os radicais hidroxila são considerados os oxidantes mais reativos conhecidos em bioquímica. Nesse contexto,

Necessidades diárias de microelementos essenciais

Microelemento	Dose diária recomendada	Dose diária máxima
Cromo	30 µg	ND
Cobre	900 µg	10.000 µg
Iodo	150 µg	1.100 µg
Ferro	8 mg	45 mg
Manganês	2,3 mg	11 mg
Selênio	55 µg	400 µg
Zinco	11 mg	40 mg

Ingestões para adultos do sexo masculino, com idades entre 51 e 70 anos. ND, não determinado. De Food & Nutrition Board, Institute of Medicine. Disponível no *site* do Food & Nutrition Information Center (<http://fnic.nal.usda.gov>). Acesso em julho de 2013.

a capacidade de ligar e sequestrar o ferro tem sido denominada a principal função antioxidante do sangue (29). Isso pode explicar por que a hipoferrêmia é uma ocorrência comum em pacientes que possuem condições associadas a hipermetabolismo (30) (pois isso limitaria os efeitos destrutivos do hipermetabolismo).

Um nível reduzido de ferro sérico em um paciente gravemente doente não deveria prontificar a terapia de reposição de ferro imediata, a menos que haja evidências de deficiência do ferro corporal total. Essa última condição pode ser detectada com um nível de ferritina plasmática; isto é, uma ferritina plasmática abaixo de 18 µg/L indica uma provável deficiência de ferro, e uma ferritina plasmática acima de 100 µg/L significa que a deficiência de ferro é improvável (31).

Selênio

O selênio é um antioxidante endógeno em virtude de seu papel como cofator para a glutatona peroxidase (ver Figura 22.7). A dose diária recomendada de selênio é de 55 µg em adultos saudáveis (32), porém a utilização aumenta em enfermidades agudas (33), de maneira que, provavelmente, as necessidades sejam mais elevadas em pacientes críticos. Uma revisão recente de estudos que avaliaram o selênio em pacientes com sepse grave mostrou que níveis plasmáticos baixos de selênio são comuns em casos de sepse grave, e a suplementação desse microelemento nessa condição está associada a taxas de mortalidade mais baixas (34). Aparentemente, com base nesse estudo, é necessário monitorar os níveis séricos de selênio nos casos de sepse grave, assim com em outras condições associadas a inflamações sistêmicas. A concentração plasmática normal de selênio varia entre 89 e 113 µg/L (35).

PALAVRA FINAL

Problemas com o suporte nutricional de pacientes gravemente enfermos

Antes de encerrar este capítulo, é importante destacar que há um problema fundamental em promover a ingestão de nutrientes nos pacientes gravemente doentes (36). O problema é a diferença nos mecanismos da desnutrição associada a doenças críticas e da desnutrição associada à inanição, isto é, a desnutrição provocada pela inanição se deve à depleção de nutrientes essenciais, ao passo que a *desnutrição associada a doenças críticas é o resultado do processamento anormal de nutrientes*. Considerando-se que a desnutrição em pacientes críticos é causada por desarranjos metabólicos, a administração de nutrientes não corrigirá a desnutrição enquanto os problemas metabólicos não forem solucionados.

Um exemplo de processamento anormal de nutrientes em doenças agudas é ilustrado pela carga de glicose, isto é, menos de 5% de glicose é metabolizada para lactato em indivíduos saudáveis, ao passo que até 85% de uma carga de glicose pode ser recuperada como lactato em pacientes portadores de enfermidades agudas (37). A Figura 47.2 ilustra essa situação (38). Nesse caso, os pacientes que se submetem a cirurgia para aneurisma abdo-

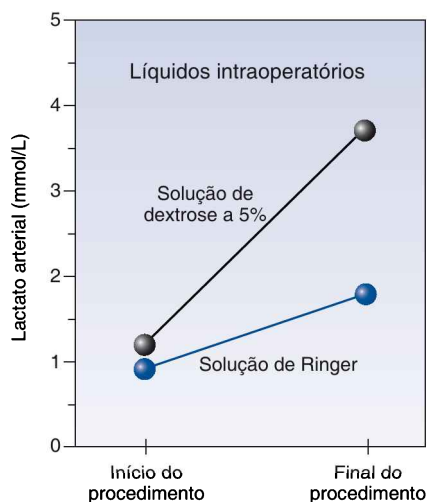


FIGURA 47.2 Efeito da infusão de dextrose nos níveis de lactato arterial durante a cirurgia aórtica abdominal. Cada ponto representa o nível de lactato médio para 10 pacientes recebendo solução de Ringer (quadrados fechados) e 10 pacientes recebendo solução de dextrose a 5% (quadrados abertos). O volume total infundido é equivalente com ambos os líquidos. Dados da Referência 38.

minal receberam terapia intraoperatória com líquidos com solução de Ringer ou com soluções de dextrose a 5%. Nos pacientes que receberam dextrose (200 g em média), o nível de lactato no sangue aumentou em mais de 3 mmol/L, ao passo que o nível de lactato no sangue aumentou menos de 1 mmol/L nos pacientes que foram tratados com líquidos sem dextrose. Esse fato demonstra que a ingestão de nutrientes pode ter consequências diferentes em pacientes críticos, sendo que podem ser tóxicas (p. ex., acúmulo de um ácido orgânico). Aparentemente, Lucrécio teve a ideia correta há aproximadamente 2.000 anos.

REFERÊNCIAS

Diretrizes clínicas

1. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parent Ent Nutr* 2009; 33:277–316.

Consumo diário de energia

2. Bursztein S, Saphar P, Singer P, et al. A mathematical analysis of indirect calorimetry measurements in acutely ill patients. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:227–230.
3. Lev S, Cohen J, Singer P. Indirect calorimetry measurements in the ventilated critically ill patient: facts and controversies – the heat is on. *Crit Care Clin* 2010; 26:e1–e9.

4. Smyrniotis NA, Curley FJ, Shaker KG. Accuracy of 30-minute indirect calorimetry studies in predicting 24-hour energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21:168–174.
5. Paaauw JD, McCamish MA, Dean RE, et al. Assessment of caloric needs in stressed patients. *J Am Coll Nutr* 1984; 3:51–59.
6. Krenitsky J. Adjusted body weight, pro: Evidence to support the use of adjusted body weight in calculating calorie requirements. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:468–473.

Necessidades de substratos

7. Marik PE, Preiser J-C. Toward understanding tight glycemic control in the ICU. *Chest* 2010; 137:544–551.
8. Jones PJH, Kubow S. Lipids, Sterols, and Their Metabolites. In: Shils ME, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 92–121.
9. Matthews DE. Proteins and Amino Acids. In: Shils ME, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 23–61.
10. Velasco N, Long CL, Otto DA, et al. Comparison of three methods for the estimation of total nitrogen losses in hospitalized patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:517–522.

Necessidades de vitaminas

11. Dempsey DT, Mullen JL, Rombeau JL, et al. Treatment effects of parenteral vitamins in total parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11:229–237.
12. Beard ME, Hatipov CS, Hamer JW. Acute onset of folate deficiency in patients under intensive care. *Crit Care Med* 1980; 8:500–503.
13. Butterworth RF. Thiamine. In: Shils ME, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 426–433.
14. McConachie I, Haskew A. Thiamine status after major trauma. *Intensive Care Med* 1988; 14:628–631.
15. Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S, et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *Am J Med* 1991; 91:151–155.
16. Dyckner T, Ek B, Nyhlin H, et al. Aggravation of thiamine deficiency by magnesium depletion. A case report. *Acta Med Scand* 1985; 218:129–131.
17. Scheiner JM, Araujo MM, DeRitter E. Thiamine destruction by sodium bisulfite in infusion solutions. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38:1911–1916.
18. Tan GH, Farnell GF, Hensrud DD, et al. Acute Wernicke's encephalopathy attributable to pure dietary thiamine deficiency. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:849–850.
19. Oriot D, Wood C, Gottesman R, et al. Severe lactic acidosis related to acute thiamine deficiency. *J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:105–109.
20. Koike H, Misu K, Hattori N, et al. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:357–362.
21. Boni L, Kieckens L, Hendrikx A. An evaluation of a modified erythrocyte transketolase assay for assessing thiamine nutritional adequacy. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1980; 26:507–514.
22. Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570:7–22.
23. Vandewoude MG, Vandewoude MFJ, De Leeuw IH. Vitamin E status in patients on parenteral nutrition receiving intralipid. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10:303–305.
24. Novelli GP, Adembri C, Gandini E, et al. Vitamin E protects human skeletal muscle from damage during surgical ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 1996; 172:206–209.
25. Anderson BO, Brown JM, Harken AH. Mechanisms of neutrophil-mediated tissue injury. *J Surg Res* 1991; 51:170–179.
26. Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995; 345:170–175.

Microelementos essenciais

27. Fleming CR. Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:573–579.
28. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990; 186:1–85.
29. Herbert V, Shaw S, Jayatilleke E, et al. Most free-radical injury is iron-related: it is promoted by iron, hemin, holoferitin and vitamin C, and inhibited by desferoxamine and apoferritin. *Stem Cells* 1994; 12:289–303.
30. Shanbhogue LK, Paterson N. Effect of sepsis and surgery on trace minerals. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:287–289.
31. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88:205–209.
32. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Recommended dietary allowances and adequate intakes of trace elements. Available at the Food and Nutrition website (<http://fnic.nal.usda.gov>), accessed July, 2013.
33. Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ. Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit Care Med* 1990; 18:442–446.
34. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41:1555–1564.
35. Geoghegan M, McAuley D, Eaton S, et al. Selenium in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:136–141.

Palavra final

36. Marino PL, Finnegan MJ. Nutrition support is not beneficial and can be harmful in critically ill patients. *Crit Care Clin* 1996; 12:667–676.
37. Gunther B, Jauch KW, Hartl W, et al. Low-dose glucose infusion in patients who have undergone surgery. Possible cause of a muscular energy deficit. *Arch Surg* 1987; 122:765–771.
38. Degoute CS, Ray MJ, Manchon M, et al. Intraoperative glucose infusion and blood lactate: endocrine and metabolic relationships during abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71:355–361.

ALIMENTAÇÃO ENTERAL

A alimentação forçada... continua porque o mundo ainda acredita que pode comer bem.

Herbert Shelton
1978

O método preferido de suporte nutricional é a infusão de fórmulas de alimentação líquida, no estômago ou no intestino delgado (1, 2), em pacientes incapazes de se alimentar. Esse procedimento simula o processo normal de suporte alimentar, além de ser também uma medida de controle de infecções, conforme será descrito mais adiante.

Este capítulo apresenta os fundamentos básicos do suporte nutricional com alimentação por meio de sondas enterais e mostra também como criar uma dieta alimentar por meio de sondas para cada paciente de UTI.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Risco de infecções

A preferência pela nutrição enteral em detrimento da nutrição parenteral se baseia em diversos estudos que mostram que a administração de alimentos pela via enteral está associada a uma menor incidência de infecções (1-4), em particular as pneumonias. Esse fato é atribuído aos efeitos tróficos do volume de alimento que mantêm a barreira e as funções imunes do intestino, conforme será descrito mais adiante.

Mecanismos

O papel da alimentação por meio de sondas enterais na proteção contra infecções pode ser resumido nas seguintes afirmações.

1. A presença de alimento ou de alimentação por sondas no lúmen intestinal tem influência trófica sobre a mucosa do intestino, preservando sua integridade estrutural (5, 6). Esse processo mantém a função de barreira

da mucosa intestinal, protegendo contra a invasão de patógenos entéricos, fenômeno conhecido por *translocação* (7).

2. A influência trófica da nutrição luminal se estende também até as defesas imunes do intestino, como a produção de imunoglobulina A (IgA) pelos monócitos da parede intestinal que bloqueiam a fixação de patógenos na mucosa intestinal (8).
3. Esses efeitos são desencadeados pela presença do volume de alimento no lúmen intestinal (9) e são mediados, em parte, pela liberação de gastrina e de colecistocinina em resposta à distensão gástrica (1). Nutrientes específicos que se localizam no lúmen intestinal também participam nesses efeitos. Um desses nutrientes é a glutamina, um combustível importante para os enterócitos na mucosa intestinal (10).
4. Os efeitos tróficos do volume de alimentos se perdem nos períodos de repouso intestinal, resultando em atrofia progressiva da mucosa (6). Esse processo poderá causar translocação e disseminação sistêmica de patógenos entéricos (11). A nutrição parenteral não evita a ocorrência dos efeitos danosos do repouso intestinal prolongado (1, 11).

A soma dessas três observações indica que as defesas antimicrobianas normais do intestino são sustentadas pela presença de volume de alimentos no lúmen intestinal. É dessa maneira que o suporte nutricional com alimentação por meio de sondas enterais age como medida de controle de infecções, conforme mencionado na parte introdutória deste capítulo.

Quem e quando

Pacientes incapazes de se alimentar e que não tenham as contraindicações absolutas descritas a seguir são candidatos a receber alimentação por meio de sondas enterais. *A presença de sons intestinais não é necessária para iniciar a nutrição enteral* (1). A alimentação por meio de sondas deve iniciar dentro de 24 a 48 horas após a internação em UTI (1) para aproveitar os efeitos protetores dessa modalidade nutricional. As evidências indicam que a instituição imediata da nutrição enteral está associada a uma quantidade menor de complicações sépticas e a estadias hospitalares mais curtas (12).

Contraindicações

As contraindicações absolutas para alimentação com sondas enterais incluem obstrução total do intestino, isquemia intestinal, íleo paralítico e choque circulatório com doses elevadas de vasopressores (1, 2). As tentativas de alimentação gástrica são válidas em pacientes estáveis que estiverem tomando doses baixas de vasopressores (1), porém quaisquer sinais de intolerância significam que é necessário interromper imediatamente esse método de alimentação.

FÓRMULAS DE NUTRIÇÃO

Existem pelo menos 200 fórmulas de alimentação enteral comercialmente disponíveis, e muitas daquelas utilizadas em hospitais são fabricadas pela

mesma empresa (com respaldo em obrigações contratuais). Apresenta-se, a seguir, uma breve descrição de algumas características das fórmulas de nutrição enteral. As Tabelas 48.1 e 48.2 apresentam alguns exemplos.

Densidade calórica

As fórmulas de alimentos para nutrição enteral são comercializadas com densidades calóricas de 1 kcal/mL, 1,5 kcal/mL e 2 kcal/mL. A maioria das dietas alimentares administradas por via enteral utiliza fórmulas com 1 kcal/mL. Embora sejam mais adequadas para pacientes com estresse psicológico grave (p. ex., trauma multissistêmico e queimaduras), as fórmulas altamente calóricas (2 kcal/mL) são utilizadas com frequência nos casos em que a restrição volumétrica seja prioritária.

Calorias não proteicas

Embora a densidade calórica das fórmulas nutricionais inclua calorias proteicas e não proteicas, as necessidades diárias de calorias devem ser supridas por calorias não proteicas (conforme mencionado no Capítulo 47). As calorias não proteicas correspondem a aproximadamente 85% das calorias totais das fórmulas-padrão de nutrição (ver Tabela 48.1).

Osmolalidade

A osmolalidade das fórmulas nutricionais é determinada principalmente pela densidade calórica. Fórmulas nutricionais com 1 kcal/mL possuem osmolalidade semelhante à do plasma (280 a 300 mOsm/kg H₂O) e a osmolalidade das fórmulas com 2 kcal/mL é cerca de duas vezes à do plasma. O risco de diarreia é baixo com alimentos hipertônicos nos casos em que forem infundidos no estômago, onde o grande volume de secreções gástricas atenua a osmolalidade.

Conteúdo proteico

As fórmulas-padrão fornecem entre 35 a 40 gramas de proteína por litro. Com frequência, as fórmulas com alto teor proteico, designadas pelo sufixo

Fórmulas-padrão de nutrição enteral				
Fórmula nutricional	Densidade calórica (kcal/mL)	Calorias não proteicas (%)	Proteína (g/L)	Osmolalidade (mOsm/kg H ₂ O)
Osmolite	1	86	37	300
Osmolite HN	1	83	44	300
Isocal	1	87	34	300
Isocal HN	1	83	44	300
Isocal HCN	2	85	75	690
Twocal HN	2	83	84	690

HN (em inglês, *high nitrogen*), suprem em torno de 20% a mais de proteínas que as fórmulas normais (veja a comparação entre o Isocal e o Isocal HN na Tabela 48.1).

A maior parte das fórmulas enterais contém proteínas intactas que se decompõem em aminoácidos no trato GI (TGI) superior. Essas fórmulas são conhecidas por *fórmulas poliméricas*. Algumas fórmulas contêm também pequenos peptídeos (que se denominam fórmulas *semielementares*) e aminoácidos individuais (que se denominam fórmulas *elementares*) cuja absorção é mais rápida que as proteínas intactas. As fórmulas semielementares e elementares promovem a reabsorção da água proveniente do intestino e podem ser benéficas para pacientes com problema de diarreia. No entanto, o benefício clínico dessas fórmulas ainda não foi comprovado (14). Os exemplos de fórmulas semielementares e elementares incluem as marcas *Optimental*, *Peptamen*, *Perative*, *Vital HN* e *Vitomex T.E.N.*

Teor de carboidratos

Os carboidratos (em geral, polissacarídeos) são a fonte principal de calorias nas fórmulas nutricionais e suprem 40 a 70% das necessidades proteicas totais. As fórmulas com baixo teor de carboidratos, nas quais os carboidratos fornecem entre 30 e 40% das calorias, estão disponíveis para diabéticos. A marca *Glucerna* é um exemplo típico de fórmula com baixo teor de carboidratos.

Fibras

O termo “fibra” se refere aos polissacarídeos de plantas que não são digeridos por seres humanos. As fibras são fermentadas por bactérias no cólon e degradadas em ácidos graxos de cadeia curta, que são fonte energética importante para as células da mucosa do intestino grosso (13). A absorção dos ácidos graxos na mucosa intestinal estimula também a absorção de sódio e de água. Essas fibras “fermentáveis” promovem o crescimento e a viabilidade da mucosa superficial do intestino grosso, reduzindo também o conteúdo de água nas fezes. Há também fibras “não fermentáveis” que não são degradadas pelas bactérias intestinais. Esse tipo de fibra transporta água para o intestino e aumenta o conteúdo de água nas fezes.

As fibras são adicionadas em algumas fórmulas nutricionais para viabilizar a mucosa do intestino grosso. A Tabela 48.2 mostra alguns exemplos de fórmulas que contêm fibras. As fibras da maior parte das fórmulas são uma mistura de variedades fermentáveis e não fermentáveis.

Tabela 48.2

Fórmulas nutricionais enriquecidas com fibras

Fórmula nutricional	Calorias (kcal/mL)	Proteínas (g/L)	Fibras (g/L)	Osmolalidade (mOsm/kg H ₂ O)
Jevity – 1 Cal	1	44	14	300
Jevity – 1,5 Cal	1,5	64	22	525
Promove com fibra	1	63	14	380

Conteúdo lipídico

As fórmulas-padrão contêm ácidos graxos poli-insaturados de óleos vegetais. O ajuste do conteúdo lipídico fornece em torno de 30% da densidade calórica das fórmulas.

Ácidos graxos ômega-3

Os ácidos graxos poli-insaturados de óleos vegetais (que formam o conteúdo lipídico das fórmulas nutricionais normais) agem como precursores de mediadores inflamatórios (eicosanoides), capazes de promover lesões celulares inflamatórias. Essa preocupação ensejou a introdução de soluções nutricionais que contêm ácidos graxos poli-insaturados de óleo de peixe (ácidos graxos ômega-3), que estimulam a produção de mediadores inflamatórios. A Tabela 48.3 mostra algumas dessas fórmulas. O uso de fórmulas nutricionais que influenciam respostas inflamatórias é conhecido por *imunonutrição* (14).

Estudos clínicos demonstraram que pacientes portadores da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) têm algum benefício (tempo mais reduzido de uso de ventilador) com o uso de fórmulas nutricionais enriquecidas com ácidos graxos ômega-3 e antioxidantes (15). Entretanto, os benefícios são marginais e há certa relutância em utilizar essas fórmulas nessa população de pacientes.

Nutrientes condicionalmente essenciais

Os nutrientes não essenciais poderão se tornar essenciais (i.e., exigem suporte exógeno) em condições de utilização intensiva. Dois desses *nutrientes condicionalmente essenciais* merecem atenção especial.

Arginina

A arginina é um dos substratos metabólicos preferidos para lesões musculares e pode exaurir em condições como traumas multissistêmicos. Além de promover a cicatrização de feridas, a arginina é também um precursor do óxido nítrico (16). Pelo menos oito fórmulas enterais contêm arginina em concentrações de 8 a 19 g/L, embora sua ingestão ideal não seja conhecida porque não há necessidade diária desse aminoácido.

Fórmulas nutricionais imunomoduladoras				
Fórmulas nutricionais	Calorias (kcal/mL)	Ácidos Graxos Ômega 3 (g/L)	Arginina (g/L)	Antioxidantes
Impact	1	1,7	13	Selênio, β-caroteno
Impact 1,5	1,5	2,6	19	Selênio, β-caroteno
Optimental	1	2,3	6	Vitaminas C e E, β-caroteno
Oxepa	1,5	4,6	0	Vitaminas C e E, β-caroteno

DANOS POTENCIAIS: a arginina é um aditivo comum em fórmulas nutricionais imunomoduladoras e, aparentemente, os pacientes pós-operatórios são os que mais se beneficiam das fórmulas nutricionais enriquecidas com arginina (14). No entanto, existem relatos de aumento na mortalidade associada às fórmulas nutricionais enriquecidas com arginina em pacientes com sepse grave (1, 17). O mecanismo presumido é a formação de óxido nítrico, induzida pela arginina com subsequente vasodilatação e hipotensão. No presente momento, fórmulas nutricionais contendo arginina não são aconselhadas para uso em pacientes com sepse grave (1).

Carnitina

A carnitina é necessária para o transporte de ácidos graxos às mitocôndrias, para a oxidação dos ácidos graxos. Condições hipercatabólicas promovem deficiência de carnitina (18) que se caracteriza pela presença de miopatia envolvendo o coração e os músculos esqueléticos. O estado de deficiência é sugerido por concentrações plasmáticas de carnitina inferiores a 20 mmol/L.

A dose diária recomendada de carnitina é de 20 a 30 mg/kg em adultos (19). As fórmulas enterais que são suplementadas com carnitina incluem Glucerna, Isocal HN, Jevity e Peptamen.

Uma fórmula nutricional para todos?

Independentemente da gama confusa de fórmulas alimentares líquidas, incluindo as "fórmulas especiais", existem poucas evidências consistentes e convincentes de que uma única fórmula, ou um determinado tipo de fórmula, seja melhor do que outra. Em outras palavras, *uma única fórmula nutricional poderia ser usada em pacientes de UTI (com exceções eventuais), desde que seja usada de forma adequada.*

CRIANDO UMA DIETA ALIMENTAR

Esta seção apresenta a descrição de um método simples de quatro etapas para criar uma dieta com base na alimentação enteral. A Tabela 48.4 apresenta um resumo desse método.

Primeiro passo: estimar as necessidades energéticas e proteicas diárias

A primeira consideração a ser feita é a necessidade diária de calorias e de proteínas do paciente, sendo que as estimativas poderão ser feitas mediante aplicação das fórmulas preditivas simples apresentadas na Tabela 48.2. (O Capítulo 47 apresenta informações mais detalhadas sobre essas fórmulas.) Pode-se utilizar o peso corporal real nas fórmulas desde que não esteja 125% acima do peso ideal. Nos casos em que o peso corporal real exceder 125% do peso ideal do corpo, utiliza-se o peso corporal ajustado derivado da Equação 47.3. Caso esteja disponível, a calorimetria indireta é uma forma alternativa de medir o gasto energético em repouso (ver Capítulo 47).

Segundo passo: selecionar a fórmula nutricional

As fórmulas-padrão, com 1 a 1,5 kcal/mL, são suficientes para a maior parte dos pacientes. As fórmulas com densidades calóricas mais elevadas são mais adequadas nas situações em que a restrição volumétrica for prioritária.

Terceiro passo: calcular a taxa de infusão desejada

Para determinar a taxa de infusão desejada, deve-se, em primeiro lugar, calcular o volume da fórmula nutricional a ser infundida para atender às necessidades calóricas diárias (i.e., necessidade calórica diária expressa em kcal/dia, dividida pela densidade calórica da fórmula nutricional em kcal/mL). Em seguida, divide-se o volume alimentar (litros por hora) pelo número de horas em que ocorrerá a infusão da fórmula nutricional.

Nesse estágio, cabe fazer duas considerações:

- Nos casos de infusão de propofol, deve-se subtrair as calorias fornecidas pelo medicamento (1 kcal/mL) da necessidade calórica diária. A infusão de propofol é feita em uma emulsão lipídica a 10% com densidade calórica de 1 kcal/mL. Portanto, a taxa de infusão horária de propofol (mL/h) é equivalente à produção de calorias pelo propofol por hora (kcal/h).
- O uso de calorias não proteicas fornece a necessidade diária de calorias (portanto, as proteínas podem ser utilizadas para dar força muscular, etc.). Para isso, é necessário fazer o ajuste nas calorias fornecidas pela fórmula nutricional (nas fórmulas-padrão nutricionais, as calorias não proteicas são responsáveis por aproximadamente 85% das calorias totais).

Criando uma dieta para alimentação enteral

Primeiro passo: estimar as necessidades energéticas e proteicas diárias.

$$\text{Calorias (kcal/dia)} = 25 \times \text{peso corporal (kg)}$$

$$\text{Proteína (g/dia)} = (1,2-1,6) \times \text{peso corporal (kg)}$$

Segundo passo: selecionar a fórmula nutricional.

Terceiro passo: calcular a taxa de infusão desejada.

$$\text{Volume alimentar (mL)} = \frac{\text{Necessidade (kcal/dia)}}{\text{Fórmula nutricional (kcal/mL)}}$$

$$\text{Taxa de infusão (mL/h)} = \frac{\text{Volume de alimentação (mL)}}{\text{Tempo de alimentação (h)}}$$

Quarto passo: ajustar a ingestão de proteínas, em caso de necessidade.

- a) Calcular a ingestão proteica projetada (g/dia) como:

$$\text{Volume alimentar (L/dia)} \times \text{Proteínas na alimentação (g/L)}$$

- b) Caso a ingestão proteica projetada for inferior à ingestão proteica desejada, adiciona-se proteína em pó ao regime enteral para corrigir a discrepância.

Quarto passo: ajustar a ingestão de proteínas, em caso de necessidade

A fase final deste processo é verificar se o regime alimentar irá fornecer proteínas suficientes para satisfazer as necessidades proteicas diárias (estimadas no primeiro passo). A ingestão proteica projetada é simplesmente o volume diário de alimentação multiplicado pela concentração proteica da fórmula nutricional. Caso a ingestão proteica projetada for inferior à ingestão proteica desejada, adiciona-se proteína em pó à sonda enteral para corrigir a discrepância.

INICIANDO O USO DE SONDAS DE ALIMENTAÇÃO

Inserção das sondas de alimentação

As sondas de alimentação são inseridas através das narinas e avançadas até o estômago ou duodeno. A distância em que o tubo deve ser avançado para atingir o estômago pode ser estimada medindo a distância da ponta do nariz até o lobo da orelha e, então, até o processo xifoide (em geral, 50-60 cm) (20). Depois de avançar a sonda até a distância desejada, *é necessário tirar uma radiografia torácica portátil para verificar se a posição da sonda está correta*, antes de iniciar a infusão da fórmula nutricional. A prática comum de *avaliar a colocação de uma sonda forçando ar através dela e ouvir os sons intestinais não é confiável*, pois os sons que emanam de sondas mal colocadas nas vias respiratórias distais ou no espaço pleural poderão ser transmitidos para a parte superior do abdome (21, 22).

Colocação incorreta de sondas

As sondas enterais terminam na traqueia durante 1% das inserções (23). Com frequência, pacientes intubados não costumam tossir no momento em que sonda penetra na traqueia (ao contrário de indivíduos saudáveis). Consequentemente, as sondas enterais poderão ser avançadas até os pulmões, sem dar nenhum sinal de alerta, e puncionar a pleura visceral criando um pneumotórax (21, 22). A radiografia portátil na Figura 48.1 mostra uma sonda enteral sendo inserida até a borda do pulmão direito de um paciente com uma traqueostomia. Trata-se de uma radiografia pós-inserção rotineira, e não houve evidências de que a sonda estivesse nas vias respiratórias, a não ser a evidência radiográfica. Isso ilustra a importância das radiografias portáteis imediatamente após a inserção de uma sonda enteral e antes de iniciar a infusão da fórmula nutricional (a efusão pleural no lado direito da Figura 48.1 estava presente antes da inserção da sonda enteral).

Inserção gástrica vs. duodenal

Não é necessário avançar a ponta da sonda enteral no interior do duodeno para diminuir o risco de aspiração (1), tendo-se em vista que a maior parte dos estudos mostra que *não há nenhuma diferença no risco de aspiração com nutrição gástrica versus duodenal* (24, 25). Entretanto, a inserção duodenal possivelmente seja necessária em pacientes com refluxo de alimentação intragástrica.

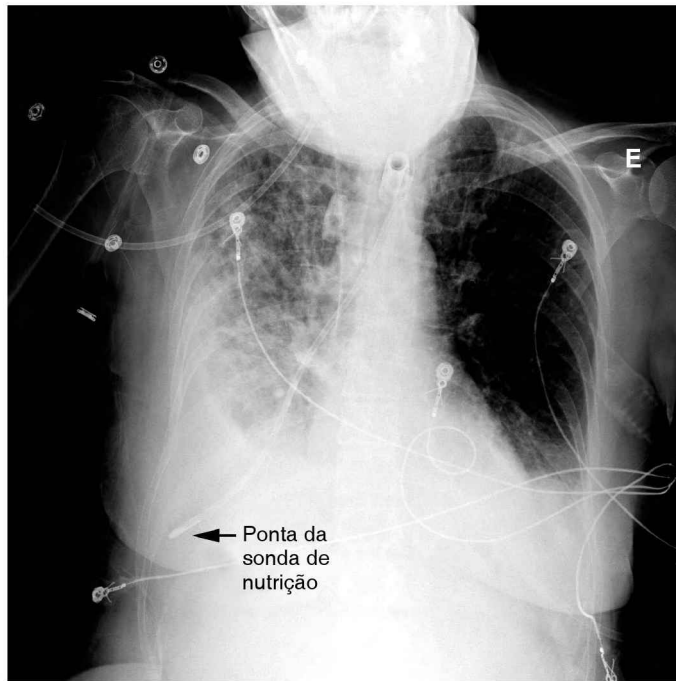


FIGURA 48.1 Radiografia torácica de rotina após a inserção de uma sonda de nutrição. Ver explicação no texto. Imagem com realce digital.

Dieta da crononutrição

A prática tradicional é iniciar a nutrição enteral com taxas baixas de infusão (10 a 20 mL/h) e avançar gradualmente para a taxa de infusão alvo nas próximas seis a oito horas. No entanto, a nutrição enteral poderá iniciar à taxa desejada (taxa-alvo) na maior parte dos pacientes, sem risco de vômito ou de aspiração (26, 27). As dietas da crononutrição são mais adequadas para alimentações no intestino delgado (principalmente no jejuno) devido à capacidade limitada de armazenamento.

COMPLICAÇÕES

As complicações associadas à nutrição por meio de sondas enterais incluem oclusão da sonda, refluxo da fórmula alimentar no interior da boca e das vias respiratórias e diarreia.

Oclusão de sondas

Sondas nutricionais de calibre estreito podem ser ocluídas por precipitados de proteínas que se formam nas situações em que o refluxo de secreções gástricas ácidas se acumula nas sondas de nutrição (28). As medidas preventi-

vas típicas incluem lavagem das sondas com 30 mL de água em intervalos de quatro horas e uma lavagem com 10 mL de água após a administração de medicações.

Desfazendo a obstrução

Se ainda há algum fluxo através do tubo, água morna deve ser injetada no tubo e agitada com uma seringa. Isso pode aliviar a obstrução em 30% dos casos (29). Se for ineficaz, a **enzima pancreática** pode ser usada como segue (17):

Regime: dissolver um tablete de pancrelipase e um tablete de carbonato de sódio (324 mg) em 5 mL de água. Injetar essa mistura na sonda de nutrição e clampear por cinco minutos. Seguir com lavagem com água morna. Isso deve aliviar a obstrução em aproximadamente 75% dos casos (17).

Se o tubo estiver completamente ocluído e for impossível introduzir água morna ou enzima pancreática, deve-se fazer uma tentativa de inserir um guia ou cateter flexível para desfazer a obstrução. Se isso não der resultado, troca-se imediatamente a sonda de nutrição.

Refluxo/aspiração

A regurgitação retrógrada da fórmula de nutrição é relatada em até 80% dos pacientes recebendo nutrição gástrica ou duodenal (18). Apresentam-se, a seguir, as medidas disponíveis para diminuir o risco de refluxo e de pneumonia por aspiração.

Volume gástrico residual

Uma prática-padrão durante a nutrição com sondas enterais é medir periodicamente o volume gástrico residual e interromper temporariamente a alimentação se o volume residual exceder o limiar pré-selecionado. Essa prática resulta em frequentes interrupções na alimentação, além de ser uma causa comum de suporte nutricional inadequado. Todavia, essa prática apresenta algumas falhas, tendo em vista que não há nenhum consenso sobre o volume residual que provoca refluxo.

QUAL É O VOLUME? Em geral, embora as interrupções na alimentação enteral tenham como base volumes residuais de 150 a 250 mL, estudos clínicos comprovaram que volumes residuais de até 500 mL não aumentam o risco de pneumonia por aspiração (31). Na realidade, um estudo recente mostra que o gerenciamento de pacientes que dependem de ventilador, sem monitoramento dos volumes gástricos residuais, não tem nenhuma consequência adversa sobre o risco de pneumonia associada ao uso de ventiladores ou sobre os resultados clínicos (32). Essa observação gera alguma dúvida sobre os benefícios do monitoramento rotineiro dos volumes gástricos residuais em UTIs.

RECOMENDAÇÕES: as orientações mais recentes sobre suporte nutricional em UTIs recomendam que volumes gástricos residuais de 200 a 500 mL

devem causar preocupações sobre o risco de aspiração, embora não seja necessário interromper a nutrição enteral nas situações em que este volume for inferior a 500 mL, a não ser que haja outros sinais de intolerância à alimentação (p. ex., vômito) (1).

Nos casos em que o refluxo da alimentação enteral for evidente, é necessário elevar a cabeceira do leito até 45% acima da posição horizontal e avançar lentamente a sonda enteral até o interior do intestino delgado (caso ainda não esteja lá). A terapia procinética é uma opção adicional, embora seus benefícios sejam questionáveis.

Terapia procinética

A Tabela 48.5 apresenta uma lista de agentes procinéticos e os regimes de dosagem recomendados. A terapia procinética melhora os índices de motilidade gástrica no curto prazo, embora seja difícil comprovar a significância clínica desses resultados (33).

ERITROMICINA: a eritromicina, um antibiótico macrolídeo, promove o esvaziamento gástrico estimulando os receptores da motilina no TGI (34). Nas doses de 200 mg IV, em intervalos de 12 horas, a eritromicina diminui os volumes gástricos residuais em 60% depois de 24 horas, porém esse efeito diminui rapidamente em alguns dias (35). A eritromicina pode ser mais eficaz do que a metoclopramida, embora, geralmente, não seja o medicamento de escolha por causa da preocupação com a resistência antimicrobiana. A eritromicina é mais eficaz quando usada em combinação com a metoclopramida (36).

METOCLOPRAMIDA: a metoclopramida promove o esvaziamento gástrico antagonizando as ações da dopamina no TGI. À dose de 10 mg IV,

Fórmulas-padrão de nutrição enteral	
Medicamento	Regimes de dosagem e comentários
Metoclopramida	Dosagem: 10 mg em intervalos de seis horas. Comentários: um antagonista da dopamina no TGI. Pode diminuir o volume gástrico residual em 30%, porém a eficácia diminui dentro de alguns dias. A administração IV pode ser mais eficaz que a terapia por via oral.
Eritromicina	Dosagem: 200 mg IV em intervalos de 12 horas. Comentários: estimula os receptores da motilina no TGI. Possivelmente seja mais eficaz do que a metoclopramida, porém a eficácia desaparece dentro de alguns dias.
Naloxona enteral	Dosagem: 8 mg por via nasogástrica a cada seis horas. Comentários: bloqueia os receptores de opiáceos no intestino, sem antagonizar os efeitos analgésicos. Usada apenas nos casos de distonilidade gástrica associada ao uso de opiáceos.

TGI, trato gastrointestinal. Das Referências 34 a 37.

em intervalos de seis horas, a metoclopramida diminui os volumes gástricos residuais em torno de 30% depois de 24 horas, embora o efeito desapareça rapidamente (35). A metoclopramida é mais eficaz quando usada em combinação com a eritromicina (36).

NALOXONA ENTERAL: em pacientes críticos com dismotilidade gástrica associada ao uso de opiáceos, a administração intragástrica direta de naloxona, um medicamento antagonista de opioides (8 mg por meio de uma sonda nasogástrica a cada seis horas), pode bloquear, de forma seletiva, os receptores de opioides no intestino e estimular o esvaziamento gástrico sem antagonizar os efeitos analgésicos dos opiáceos (37). A metilnaltrexona, um antagonista dos opiáceos, também promove a recuperação pós-operatória da função intestinal em usuários de opiáceos (38).

RECOMENDAÇÃO: os testes de terapia procinética devem iniciar com eritromicina e adição metoclopramida depois de 24 horas, caso seja necessário, ou com ambos os medicamentos. Não é recomendável aguardar muito tempo.

Pacientes intolerantes

No caso de pacientes que permanecem intolerantes à nutrição enteral (p. ex., refluxos constantes ou desenvolvimento de distensão abdominal), é necessário mudar para nutrição parenteral. No entanto, a infusão de alimentos por meio de sondas deverá prosseguir em taxas mais baixas e toleráveis, sempre que possível, para dar algum suporte às defesas antimicrobianas do intestino.

Diarreia

A diarreia ocorre em aproximadamente 30% de pacientes que recebem nutrição por meio de sondas enterais (26). Embora as fórmulas de nutrição possam induzir diarreia, a atual opinião consensual é que outros fatores estão envolvidos (39). As preparações líquidas são os principais agentes agressores na diarreia causada por sondas enterais.

Preparações líquidas

As preparações líquidas são as melhores alternativas para aplicação de medicamentos por meio de sondas nutricionais de pequeno calibre porque o risco de obstrução é menor. Todavia, as preparações líquidas possuem duas características que criam o risco de diarreia: a) podem ser extremamente hiperosmolares (≥ 3.000 mOsm/kg H₂O), e b) podem conter sorbitol (para melhorar a palatabilidade), um laxante conhecido que transporta água para dentro do lúmen intestinal (40). A Tabela 48.6 apresenta uma lista de preparações líquidas indutoras de diarreia que poderão ser usadas em pacientes de UTI. O uso dessas preparações deve ser interrompido, se possível, em qualquer paciente que desenvolver diarreia sem etiologia conhecida durante a nutrição enteral.

Preparações líquidas que promovem diarreia

$\geq 3.000 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$	Contém sorbitol
Paracetamol elixir	Paracetamol líquido
Dexametasona solução	Cimetidina solução
Sulfato ferroso líquido	Isoniazida xarope
Hidroxizina xarope	Febre iatrogênica
Metoclopramida xarope	Lítio xarope
Multivitaminas líquidas	Metoclopramida xarope
Cloreto de potássio líquido	Teofilina solução
Prometazina xarope	Tetraciclina suspensão
Fosfato de sódio líquido	

Da Referência 40.

PALAVRA FINAL

Alimentação como um mecanismo físico de defesa

A superfície da mucosa intestinal permanece em mudança constante, com células novas substituindo células velhas em alguns dias, sendo que a força que aciona esse processo dinâmico é o alimento no lúmen intestinal. A remoção da massa de alimento do lúmen intestinal rompe o processo normal de renovação da mucosa intestinal, tornando-a vulnerável à invasão de horas dos patógenos entéricos que habitam o intestino. Essa é uma das maiores vantagens da alimentação com sondas enterais e significa também que *alimentar-se é uma defesa contra infecções*.

REFERÊNCIAS

Diretrizes clínicas

1. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parent Ent Nutr* 2009; 33:277–316.
2. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25:210–223.

Considerações gerais

3. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12–23.
4. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216:172–183.

5. Levine GM, Derin JJ, Steiger E, et al. Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 1974; 67:975–982.
6. Alpers DH. Enteral feeding and gut atrophy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5:679–683.
7. Wiest R, Rath HC. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:397–425.
8. Ohta K, Omura K, Hirano K, et al. The effect of an additive small amount of a low residue diet against total parenteral nutrition-induced gut mucosal barrier. *Am J Surg* 2003; 185:79–85.
9. Spaeth G, Specian RD, Berg R, Deitch EA. Bulk prevents bacterial translocation induced by the oral administration of total parenteral nutrition solution. *J Parenter Ent Nutr* 1990; 14:442–447.
10. Herskowitz K, Souba WW. Intestinal glutamine metabolism during critical illness: a surgical perspective. *Nutrition* 1990; 6:199–206.
11. Alverdy JC, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988; 104:185–190.
12. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264–2270.

Fórmulas de nutrição enteral

13. Lefton J, Esper DH, Kochevar M. Enteral formulations. In: *The A.S.P.E.N Nutrition Support Core Curriculum*. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2007: 209–232.
14. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? *JAMA* 2007; 286:944–953.
15. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1033–1038.
16. Kirk SJ, Barbul A. Role of arginine in trauma, sepsis, and immunity. *J Parenter Ent Nutr* 1990; 14(Suppl):226S–228S.
17. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29:834–840.
18. Rebouche CJ. Carnitine. In: Shils ME, et al., eds. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006; 537–544.
19. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition (Burbank, CA)* 2004; 20:709–715.

Iniciando o uso de sondas de alimentação

20. Stroud M, Duncan H, Nightingale J. Guidelines for enteral feeding in adult hospital patients. *Gut* 2003; 52 Suppl 7:viii1–viii12.
21. Kolbitsch C, Pomaroli A, Lorenz I, et al. Pneumothorax following nasogastric feeding tube insertion in a tracheostomized patient after bilateral lung transplantation. *Intensive Care Med* 1997; 23:440–442.
22. Fisman DN, Ward ME. Intrapleural placement of a nasogastric tube: an unusual complication of nasotracheal intubation. *Can J Anaesth* 1996; 43:1252–1256.
23. Baskin WN. Acute complications associated with bedside placement of feeding tubes. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:40–55.
24. Neumann DA, DeLegge MH. Gastric versus small bowel tube feeding in the intensive care unit: a prospective comparison of efficacy. *Crit Care Med* 2002; 30:1436–1438.
25. Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003; 7:R46–R51.

26. Rees RG, Keohane PP, Grimble GK, et al. Elemental diet administered nasogastrically without starter regimens to patients with inflammatory bowel disease. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10:258–262.
27. Mizock BA. Avoiding common errors in nutritional management. *J Crit Illness* 1993; 10:1116–1127.

Complicações

28. Marcuard SP, Perkins AM. Clogging of feeding tubes. *J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12:403–405.
29. Marcuard SP, Stegall KS. Unclogging feeding tubes with pancreatic enzyme. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:198–200.
30. Metheny N. Minimizing respiratory complications of nasoenteric tube feedings: state of the science. *Heart Lung* 1993; 22:213–223.
31. Montejo JC, Minambres E, Bordejé L, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010; 36:1386–1393.
32. Reignier K, Mercier E, Le Gouge A, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding. *JAMA* 2011; 309:249–256.
33. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:1429–1435.
34. Hawkyard CV, Koerner RJ. The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits and risks. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:347–358.
35. Nguyen NO, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness. *Crit Care Med* 2007; 35:483–489.
36. Nguyen NO, Chapman M, Fraser RJ, et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two? *Crit Care Med* 2007; 35:2561–2567.
37. Meissner W, Dohrn B, Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. *Crit Care Med* 2003; 31:776–780.
38. Ladanyi A, Temkin SM, Moss J. Subcutaneous methylnaltrexone to restore postoperative bowel function in a long-term opiate user. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:308–310 (abstract).
39. Edes TE, Walk BE, Austin JL. Diarrhea in tube-fed patients: feeding formula not necessarily the cause. *Am J Med* 1990; 88:91–93.
40. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health-Sys Pharm* 2008; 65:2347–2357.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

NUTRIÇÃO PARENTERAL

Para prolongar a vida, diminua as refeições.

Benjamin Franklin

Nas situações em que o suporte nutricional pleno não for possível com a alimentação por sonda enteral, a via intravenosa poderá ser usada para administração de nutrientes. Este capítulo introduz as características básicas do suporte nutricional intravenoso e explica como criar um regime de nutrição parenteral para atender as necessidades de pacientes individuais.

SOLUÇÕES DE SUBSTRATOS

Soluções de dextrose

O regime-padrão de suporte nutricional usa carboidratos para suprir aproximadamente 70% das necessidades diárias (não proteicas) de calorias. A fonte de carboidrato para a nutrição parenteral total (NPT) é a dextrose (glicose), que está disponível nas concentrações mostradas na Tabela 49.1. Como a energia produzida pela dextrose é relativamente baixa (ver Tabela 47.1), as soluções

Soluções de dextrose intravenosas			
Potência	Concentração (g/L)	Produção de energia* (kcal/L)*	Osmolaridade (mOsm/L)
5%	50	170	253
10%	100	340	505
20%	200	680	1.010
50%	500	1.700	2.525
70%	700	2.380	3.530

*Baseada em uma produção oxidativa de energia de 3,4 kcal/g para a dextrose.

de dextrose devem ser concentradas, a fim de fornecer calorias suficientes para satisfazer as necessidades diárias (a solução-padrão é a dextrose a 50% ou D₅₀). Essas soluções são hiperosmolares e devem ser infundidas através de veias centrais grandes.

Soluções de aminoácidos

As proteínas são fornecidas como soluções de aminoácidos que contêm várias misturas de aminoácidos essenciais (N = 9), semiessenciais (N = 4) e não essenciais (N = 10). Essas soluções são misturadas com as soluções de dextrose em uma proporção volumétrica de 1 por 1. A Tabela 49.2 apresenta exemplos de soluções de aminoácidos-padrão e “especiais”.

Soluções-padrão

As soluções-padrão de aminoácidos (p. ex., Aminosyn na Tabela 49.2) são misturas balanceadas de 50% de aminoácidos essenciais e 50% de aminoácidos não essenciais e semiessenciais. As concentrações disponíveis variam de 3,5 a 10%, embora as soluções a 7% (70 g/L) sejam usadas com mais frequência.

Soluções especiais

Existem no mercado soluções especiais de aminoácidos para uso em pacientes com estresse metabólico grave (p. ex., traumas multissistêmicos ou queimaduras) e em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

1. As soluções para tratamento de estresse metabólico (p. ex., Aminosyn-HBC na Tabela 49.2) são enriquecidas com aminoácidos de cadeia ramificada (isoleucina, leucina e valina) e são os combustíveis preferidos para os músculos esqueléticos nos casos em que a demanda metabólica for elevada.
2. As soluções para insuficiência renal (p. ex., Aminosyn-RF na Tabela 49.2) são ricas em aminoácidos essenciais, tendo em vista que o nitrogênio nesses aminoácidos é parcialmente reciclado para produzir aminoácidos não essenciais, resultando em incrementos menores no nitrogênio da ureia sanguínea (BUN, do inglês *blood urea nitrogen*) em comparação com a decomposição dos aminoácidos não essenciais.

Soluções de dextrose intravenosas			
	Aminosyn	Aminosyn-HBC	Aminosyn RF
Potências	3,5%, 5%, 7%, 8,5%, 10%	7%	5,2%
Indicações	NPT-Padrão	Hipercatabolismo	Insuficiência renal
AAE (%)	50%	63%	89%
AACR (%)	25%	46%	33%

AAE, aminoácidos essenciais; AACR, aminoácidos de cadeia ramificada; NPT, nutrição parenteral total.

3. As soluções para insuficiência hepática (p. ex., HepaticAid) são enriquecidas com aminoácidos de cadeia ramificada que bloqueiam o transporte de aminoácidos aromáticos através da barreira hematoencefálica (que tem implicações na encefalopatia hepática).

É importante enfatizar que nenhuma dessas fórmulas especiais de nutrientes melhorou a evolução nos distúrbios para os quais elas foram criadas (3).

Glutamina

A glutamina é o principal combustível metabólico que permite agilizar a divisão celular, como as células epiteliais intestinais e as células endoteliais vasculares (4). A glutamina vem sendo recomendada como suplemento alimentar diário para uso em UTIs (0,2 a 0,4 g/kg/dia) (1) com base em estudos que demonstraram que esse tipo de combustível é importante para manter a integridade da mucosa intestinal (5) e em estudos que comprovaram que houve uma queda na incidência de complicações infecciosas em pacientes de UTI associada ao uso da glutamina (6, 7). Entretanto, um estudo multicêntrico recente revelou que ocorreu uma elevação na taxa de mortalidade em pacientes de UTI com falência de múltiplos órgãos (FMO) (8) associada ao uso de glutamina e, até que esta dúvida seja dirimida, é necessário reavaliar a recomendação para administração diária de glutamina em UTIs. (*Nota:* a glutamina não foi incluída em qualquer uma das soluções de aminoácidos comercialmente disponíveis, de modo que precisa ser adicionada às soluções pela farmácia. Esse fato isoladamente limita a popularidade da suplementação diária de glutamina.)

Emulsões lipídicas

Os lipídeos são fornecidos como emulsões de gotículas submicron de colesterol, fosfolipídeos e triglicerídeos (9). Os triglicerídeos são derivados de óleos vegetais (de girassol ou de soja) ricos em ácido linoleico, um AGE (10).

Emulsões lipídicas intravenosas para uso clínico

Característica	Intralipid		Liposyn II	
	10%	20%	10%	20%
Calorias (kcal/mL)	1,1	2	1,1	2
% de calorias como AGE (ácido linoleico)	50%	50%	66%	66%
Colesterol (mg/dL)	250-300	250-300	13-22	13-22
Osmolaridade (mOsm/L)	260	260	276	258
Volumes unitários (mL)	50	50	100	200
	100	100	200	500
	250	250	500	
	500	500		

AGE, ácido graxo essencial.

O uso de lipídeos fornece 30% das necessidades calóricas diárias, sendo que 4% das calorias diárias devem ser fornecidas como ácido linoleico para evitar a deficiência de AGEs (11).

Como mostrado na Tabela 49.3, as emulsões lipídicas estão disponíveis a 10 e 20% (a porcentagem refere-se a gramas de triglicérido por 100 mL de solução). As emulsões a 10% fornecem aproximadamente 1 kcal/mL, e as emulsões a 20% fornecem 2 kcal/mL. Ao contrário das soluções hipertônicas de dextrose, as emulsões lipídicas são aproximadamente isotônicas ao plasma e podem ser infundidas através de veias periféricas. As emulsões lipídicas estão disponíveis em volumes unitários de 50 a 500 mL e podem ser infundidas separadamente (a uma velocidade máxima de 50 mL/h) ou adicionadas a misturas de dextrose-aminoácido. Os triglicéridos introduzidos na corrente sanguínea não são eliminados por 8 a 10 horas, e as infusões lipídicas frequentemente produzem um plasma de aspecto lipêmico, em caráter transitório.

ADITIVOS

As misturas comercialmente disponíveis de eletrólitos, de vitaminas e de microelementos são adicionadas diretamente às misturas de dextrose e aminoácido.

Eletrólitos

Existem mais de 15 misturas eletrolíticas disponíveis no mercado. A maioria delas tem um volume de 20 mL e contém sódio, cloreto, potássio e magnésio. É importante verificar a mistura utilizada em cada hospital para verificar a necessidade de adicionar outros eletrólitos. A necessidade diária de potássio ou qualquer eletrólito específico pode ser especificada nas prescrições de NPT.

Vitaminas

As preparações multivitamínicas aquosas são adicionadas a misturas de dextrose-aminoácidos. Um frasco de uma preparação-padrão de multivitaminas fornecerá as necessidades diárias normais para a maioria das vitaminas (ver Tabela 47.3) (16). As necessidades vitamínicas aumentadas nos pacientes em UTI não são conhecidas (provavelmente varie em cada paciente). No entanto, as deficiências vitamínicas são comuns em pacientes de UTI, apesar do suprimento das necessidades diárias normais, sugerindo que a necessidade diária de vitaminas é maior em pacientes críticos.

Microelementos

Há uma variedade de aditivos disponíveis, e uma das misturas comerciais é mostrada na Tabela 49.4, junto com as necessidades diárias recomendadas de microelementos. Observa-se uma fraca correlação entre as necessidades diárias e o conteúdo de microelementos nas misturas comerciais. As misturas de microelementos não contêm ferro e iodo e algumas não contêm selê-

nio. Não se recomenda a administração de ferro em pacientes críticos devido aos efeitos pró-oxidantes (ver no Capítulo 47 mais informações sobre ferro e lesões oxidantes). No entanto, o selênio deve ser administrado diariamente em pacientes de UTI, em especial nos pacientes com sepse grave.

Selênio

O microelemento mais importante é o selênio, cofator da glutationa peroxidase, enzima que participa na proteção endógena antioxidante (ver Figura 22.7). Os níveis plasmáticos de selênio são reduzidos em casos de sepse grave, sendo que sua reposição está associada a melhoras na sobrevivência (12). A necessidade diária proposta de selênio é 55 µg, embora provavelmente seja inadequada em pacientes críticos. A dose diária de 200 µg foi utilizada em diversos estudos, pois doses diárias de 400 µg são consideradas seguras (ver Tabela 47.3).

CRIANDO UM REGIME DE NUTRIÇÃO PARENTERAL TOTAL

A seguinte abordagem em etapas mostra como criar um regime de NPT para um paciente individual. O paciente neste exemplo é um adulto de 70 kg que não está nutricionalmente depletado e não tem restrições de volume.

Etapa 1

A primeira etapa é estimar as necessidades diárias de proteínas e calorias. Existem duas aproximações extremamente simples que poderão ser usadas, isto é, a necessidade diária de calorias de 25 kcal/kg e a necessidade diária de proteínas de 1,2 a 1,6 g/kg (ver mais informações sobre essas estimativas no Capítulo 47). Essas estimativas poderão se basear no peso corporal real, desde que esteja dentro de 125% do peso ideal. Se o peso corporal real exceder 125% do peso ideal, pode-se utilizar o peso corporal ajustado (ver Equação 47.3). O uso da calorimetria indireta, caso esteja à disposição, facilita a medição do gasto de energia no estado de repouso (ver Capítulo 47).

Doses dietéticas de microelementos essenciais		
Microelemento	Necessidades diárias [†]	MTE-5 concentrado [‡]
Cromo	30 µg	10 µg
Cobre	900 µg	1 mg
Iodo	150 µg	–
Ferro	8 mg	–
Manganês	2,3 mg	0,5 mg
Selênio	55 µg	60 µg
Zinco	11 mg	5 mg

[†]Food and Nutrition Information Center (<http://fnic.nal.usda.gov>). Acessado em julho, 2013. [‡]Descrição do produto. America Reagent Inc.

Para um paciente de 70 kg, utilizou-se o peso corporal real e uma necessidade diária de proteínas de 1,4 g/kg. Portanto, a necessidade diária de calorias e de proteínas será:

$$\text{Calorias: } 25 \times 70 = 1.750 \text{ kcal/dia}$$

$$\text{Proteínas: } 1,4 \times 70 = 98 \text{ gramas/dia} \quad 49.1$$

Nota: nas situações em que o paciente estiver recebendo infusões de propofol, é importante calcular as calorias fornecidas pelo medicamento e subtrair das necessidades calóricas diárias. O propofol é infundido em emulsões lipídicas a 10% cuja densidade calórica é equivalente ao Intralipid a 10% (1 kcal/mL). Portanto, a taxa diária de infusão de propofol (mL/h) é equivalente à produção de calorias por hora (kcal/h).

Etapa 2

A próxima etapa é tomar uma mistura-padrão de 10% de aminoácidos (500 mL) e 50% de dextrose (500 mL) e determinar o volume dessa mistura que é necessário para administrar a necessidade diária de proteínas estimada. Embora a mistura de dextrose-aminoácidos seja referida como A₁₀-D₅₀, a mistura final realmente representa 5% de aminoácidos (50 gramas de proteína por litro) e 25% de dextrose (250 gramas de dextrose por litro). Assim, o volume da mistura A₁₀-D₅₀ necessário para fornecer as necessidades diárias de proteínas é equivalente à necessidade proteica diária (98 g/dia) dividida pela concentração proteica na mistura de aminoácidos (50 g/L), isto é:

$$\text{Volume de A}_{10}\text{-D}_{50} = 98/50 = 1,9 \text{ litros} \quad 49.2$$

Se essa mistura for infundida continuamente em 24 horas, a taxa de infusão será:

$$\text{Taxa de infusão} = 1.900 \text{ mL}/24 \text{ horas} = 81 \text{ mL/hora} \quad 49.3$$

Etapa 3

Neste ponto, calcula-se a quantidade de calorias não proteicas que serão fornecidas por 1,9 litros de A₁₀-D₅₀ (somente as calorias não proteicas são utilizadas para suprir as necessidades calóricas diárias). Em primeiro lugar, calcula-se a quantidade de dextrose que há em 1,9 litros de A₁₀-D₅₀:

$$250 \text{ (g/L)} \times 1,9 \text{ L} = 475 \text{ gramas de dextrose} \quad 49.4$$

Em seguida, usando a produção de energia de 3,4 kcal/g, as calorias fornecidas por 475 gramas de dextrose podem ser calculadas como segue:

$$\text{Calorias da dextrose} = 475 \times 3,4 = 1.615 \text{ kcal/dia} \quad 49.5$$

Etapa 4

O passo seguinte é usar as calorias lipídicas para calcular a diferença entre as calorias supridas pela dextrose e a necessidade diária de calorias, como segue:

Necessidade diária: 1.750 kcal	49.6
Calorias diárias da dextrose: 1.615 kcal	
Déficit: 135 kcal	

As 135 calorias remanescentes serão fornecidas por lipídeos. Caso seja utilizada uma emulsão lipídica a 10% (1 kcal/mL), o volume será de 135 mL/dia (as emulsões lipídicas estão disponíveis em volumes unitários de 50 mL, de modo que o volume poderá ser ajustado para 150 mL, a fim de se evitar desperdícios). A taxa máxima de infusão é de 50 mL/h.

Etapa 5

As prescrições diárias de NPT para o exemplo prévio podem então ser escritas como segue:

1. A₁₀-D₅₀ a uma taxa de 80 mL/hora.
2. Infusão de 150 mL de Intralipid a 10% durante três horas.
3. Adição de eletrólitos, de multivitaminas e de microelementos-padrão.

As prescrições de NPT são reescritas diariamente. As necessidades específicas de eletrólitos, de vitaminas e de microelementos são adicionadas às prescrições diárias, conforme necessário.

COMPLICAÇÕES

Complicações relacionadas ao uso de cateter

Conforme mencionado, a hiperosmolaridade das soluções de dextrose e de aminoácidos exige infusões em de veias de grande porte, de maneira que é imprescindível o uso de canulação venosa central ou de um cateter central de inserção periférica (CCIP, do inglês *peripheral insertion central cateter*). As complicações associadas ao uso desses cateteres são descritas nos Capítulos 2 e 3.

Cateteres maldirecionados

Às vezes, a inserção de cateteres na veia subclávia e de CCIPs poderá resultar no avanço do cateter até o interior da veia jugular interna (VJI), conforme ilustra a Figura 49.1. Uma das pesquisas (13) mostrou que 10% das canulações na veia subclávia (principalmente no lado direito) resultaram na colocação inadequada do cateter na VJI. A recomendação-padrão é reposicionar esses cateteres devido ao risco de trombose (13), *embora não haja evidências que deem suporte a esta sugestão*.

Complicações com carboidratos

Hiperglicemia

A hiperglicemia é comum na NPT. Por exemplo, um estudo mostrou que foram registrados níveis glicêmicos acima de 300 mg/dL em 20% de pacientes

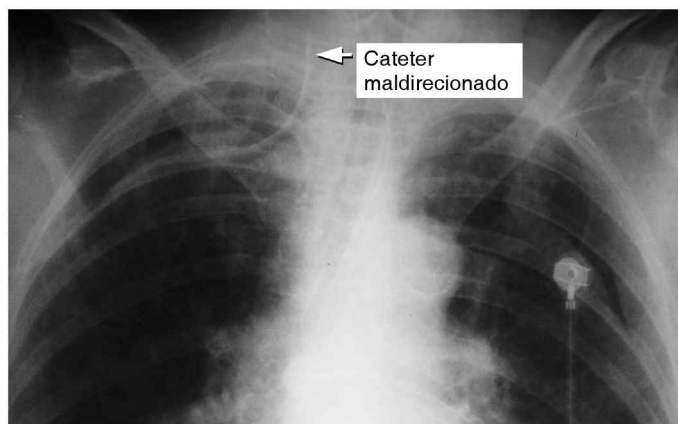


FIGURA 49.1 Radiografia mostrando um cateter venoso central mal direcionado no pescoço.

que receberam NPT no período pós-operatório (vs. 1,5% no grupo de controle) (14). Atribui-se esse fato à carga de glicose na NPT (o regime-padrão de NPT com 1.800 calorias não proteicas tem aproximadamente 350 gramas de glicose, em comparação com 230 gramas no regime nutricional-padrão com sonda). O controle glicêmico rigoroso em pacientes críticos não é recomendável devido ao risco de hipoglicemia, cujas consequências são muito mais sérias do que as de hiperglicemia (15). A recomendação mais recente para pacientes hospitalizados é *manter o nível glicêmico na faixa-alvo de 140 a 180 mg/dL* (1,16).

INSULINA: existe atualmente no mercado uma grande variedade de insulinas biossintéticas para uso nos casos em que a terapia insulínica for inevitável. A Tabela 49.5 apresenta uma lista dos tipos de insulina utilizados com maior frequência (17). Em pacientes críticos instáveis ou que sejam portadores de diabetes tipo 1, a melhor opção é administrar infusões contínuas de insulina regular (2), para evitar variações excessivas nos níveis de glicose.

O melhor método é adicionar insulina nas soluções de NPT. Uma das desvantagens das infusões intravenosas é a propensão da insulina de adsor-

Preparações líquidas que promovem diarreia

Tipo	Nome	Início	Pico	Duração
Ação rápida	Aspart	10-20 minutos	1-3 horas	3-5 horas
Ação rápida	Glulisina	25 minutos	45-50 minutos	4-5 horas
Ação rápida	Lispro	15-30 minutos	0,5-2,5 horas	3-6 horas
Ação curta	Regular	30-60 minutos	1-5 horas	6-10 horas
Intermediário	NPH	1-2 horas	6-14 horas	16-24 horas
Ação prolongada	Glargina	1 hora	2-20 horas	24 horas

Da Referência 17.

ver no tubo plástico dos *kits* de infusão IV. Embora o efeito sobre a biodisponibilidade insulínica seja variável, essa variabilidade poderá ser reduzida mantendo-se os *kits* de infusão IV imersos em uma solução de insulina (p. ex., 20 mL de uma solução salina contendo 1 unidade/mL de insulina regular). Isso estabiliza a biodisponibilidade da insulina infundida (em aproximadamente 30 a 40%) durante vários dias, sendo que é necessário repetir o processo de imersão toda vez que se trocar o *kit* de infusão IV (2). A insulina subcutânea é uma opção para uso em pacientes estáveis. Os regimes variam de acordo com cada paciente, porém, de acordo com a necessidade, combinações de insulina intermediária ou de ação prolongada com insulina de ação rápida são muito comuns em pacientes hospitalizados.

Hipofosfatemia

O movimento da glicose nas células está associado a movimentos semelhantes do fosfato, o que possibilita o suprimento de fosfato para os cofatores (p. ex., pirofosfato de tiamina) que participam do metabolismo da glicose. Esse deslocamento intracelular do fosfato poderá resultar em hipofosfatemia se os níveis de fosfato forem marginais. Esta é a causa mais comum de hipofosfatemia em pacientes hospitalizados (18), sendo que os níveis plasmáticos de fosfato apresentam um declínio constante depois do início da NPT (ver Tabela 38.2).

Hipocaliemia

O movimento da glicose nas células é também acompanhado de um deslocamento intracelular de potássio (que é a base para utilização de glicose e de insulina nos tratamentos de hipercaliemia grave). Geralmente, esse efeito é transitório, embora a administração contínua de glicose durante a NPT possa resultar em hipocaliemia persistente.

Hipercapnia

O excesso de carboidratos promove a retenção de CO₂ em pacientes com insuficiência respiratória. Embora, originalmente, a retenção de CO₂ tenha sido atribuída ao alto quociente respiratório (VCO₂/VO₂) associado ao metabolismo dos carboidratos, pode ser reflexo da supernutrição em geral, e não da supernutrição específica com carboidratos (19).

Complicações lipídicas

A supernutrição com lipídeos possivelmente contribua para a esteatose hepática. No entanto, uma dos problemas mais preocupantes com as infusões lipídicas é o potencial para *provocar inflamações*. As emulsões lipídicas utilizadas nos regimes de NPT são ricas em lipídeos oxidáveis (20), sendo que a oxidação de lipídeos infundidos desencadeia respostas inflamatórias. Na realidade, as infusões de ácido oleico, um dos lipídeos na NPT, são um método-padrão para produzir a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) em animais (21), o que explicaria a razão pela qual as infusões lipídicas estão associadas a alterações na oxigenação (22, 23). O possível papel desempenhado

pelas infusões lipídicas como causas de lesões induzidas por oxidantes merece atenção especial.

Complicações hepatobiliares

Esteatose hepática

O acúmulo de gorduras no fígado (esteatose hepática) é comum em pacientes que recebem NPT no longo prazo e acredita-se que seja resultado de supernutrição crônica com carboidratos e lipídeos. Embora esteja associada a níveis elevados de enzimas no sangue (24), essa condição talvez não seja uma entidade patológica.

Colestase

A ausência de lipídeos no intestino delgado proximal impede a contração da vesícula biliar mediada pela colecistoquinina, resultando no acúmulo de sedimentos, o que poderá causar *colecistite acalculosa* (25), descrita no Capítulo 40.

Sepse intestinal

A ausência de volume nutricional no trato gastrointestinal (TGI) poderá provocar alterações atróficas na mucosa do intestino e alterar a imunidade associada aos intestinos, sendo que essas alterações possivelmente provocam disseminação sistêmica de patógenos entéricos. Este tópico será descrito no Capítulo 48.

NUTRIÇÃO PARENTERAL PERIFÉRICA

A nutrição parenteral periférica (NPP) é uma forma truncada de NPT cuja finalidade é suprir calorias não proteicas em quantidades que poupam a degradação proteica para gerar energia (i.e., *suporte nutricional com preservação de proteínas*). A NPP poderá ser utilizada como suplemento à nutrição enteral ou como fonte calórica durante curtos períodos de nutrição inadequada. A NPP não se aplica em pacientes hipermetabólicos ou malnutridos que precisam de suporte nutricional completo.

A osmolaridade dos infusados de veias periféricas deve ser mantida abaixo de 900 mOsm/L e o pH dentro da faixa de 7,2 a 7,4, para diminuir a taxa de lesão osmótica aos vasos (26, 27). Assim, a NPP deve ser administrada com soluções diluídas de aminoácidos e dextrose, limitando a ingestão de nutrientes. Como as emulsões lipídicas são isotônicas ao plasma, os lipídeos podem ser usados para fornecer uma proporção significativa das calorias não proteicas na NPP.

Método

Uma mistura comum usada na NPP é 3% de aminoácidos e 20% de dextrose (concentração final de 1,5% de aminoácidos e 10% de dextrose), com os-

molaridade de 500 mOsm/L. A dextrose fornecerá 340 kcal/L, de modo que 2,5 L da mistura fornecerão 850 kcal. Se 250 mL de Intralipid a 20% forem adicionados ao regime (adicionando 500 kcal), as calorias não proteicas totais aumentarão para 1.350 kcal/dia. Isso deve ser próximo das necessidades de calorias não proteicas de um adulto de tamanho médio em repouso (20 kcal/kg/dia).

PALAVRA FINAL

A palavra final em nutrição parenteral é... *evitar* ... sempre que possível. Para uma explicação, ver primeira seção do Capítulo 48.

REFERÊNCIAS

Diretrizes clínicas

1. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2009; 387–400.
2. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:3251–3276.

Soluções de substratos

3. Andris DA, Krzywda EA. Nutrition support in specific diseases: back to basics. *Nutr Clin Pract* 1994; 9:28–32.
4. Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, et al. The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 1990; 48:383–391.
5. De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine. *Crit Care Med* 2005; 33:1125–1135.
6. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 2006; 34:598–604.
7. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, Gonzalez-Ojeda A, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23:13–21.
8. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1489–1497.
9. Driscoll DF. Compounding TPN admixtures: then and now. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:433–438.
10. Warshawsky KY. Intravenous fat emulsions in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 1992; 7:187–196.
11. Barr LH, Dunn GD, Brennan MF. Essential fatty acid deficiency during total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1981; 193:304–311.
12. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41:1555–1564.

Complicações

13. Padberg FT, Jr., Ruggiero J, Blackburn GL, et al. Central venous catheterization for parenteral nutrition. *Ann Surg* 1981; 193:264–270.

14. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study group. Perioperative total parenteral nutrition in postoperative patients. *N Eng J Med* 1991; 325:525–532.
15. Marik PE, Preiser J-C. Toward understanding tight glycemic control in the ICU. *Chest* 2010; 137:544–551.
16. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119–1131.
17. McEvoy GK, ed. AHFS Drug Information, 2012. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2012:3201.
18. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137:203–220.
19. Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, et al. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs. high proportion of carbohydrate calories. *Chest* 1992; 102:551–555.
20. Carpentier YA, Dupont IE. Advances in intravenous lipid emulsions. *World J Surg* 2000; 24:1493–1497.
21. Schuster DP. ARDS: clinical lessons from the oleic acid model of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:245–260.
22. Suchner U, Katz DP, Furst P, et al. Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:1569–1574.
23. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, et al. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma* 1997; 43:52–58.
24. Freund HR. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. *Nutrition* 1991; 7:1–5.
25. Phelps SJ, Brown RO, Helms RA, et al. Toxicities of parenteral nutrition in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 1991; 7:725–753.

Nutrição parenteral periférica

26. Culebras JM, Martin-Pena G, Garcia-de-Lorenzo A, et al. Practical aspects of peripheral parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:303–307.
27. Anderson AD, Palmer D, MacFie J. Peripheral parenteral nutrition. *Br J Surg* 2003; 90:1048–1054.

DISFUNÇÃO SUPRARRENAL E TIREÓIDEA

As árvores devem ser julgadas pelos frutos, e não pelas folhas.

Eurípedes
484-406 a.C.

Raramente, os distúrbios suprarrenais e tireóideos são as causas principais de internações em UTIs. Entretanto, enfermidades críticas podem influenciar a função das glândulas suprarrenal e tireoide e existe uma grande preocupação de que essa influência tenha impactos negativos sobre os resultados. Este capítulo apresenta uma descrição do espectro dos distúrbios suprarrenais e tireóideos em pacientes críticos e como detectar e tratar cada um deles.

SUPRESSÃO SUPRARRENAL EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A glândula suprarrenal desempenha um papel importante na resposta adaptativa ao estresse. O córtex suprarrenal libera glicocorticoides e mineralocorticoides que promovem a disponibilidade de glicose e mantêm o volume extracelular, e a medula suprarrenal libera catecolaminas que dão suporte à circulação. A atenuação ou a perda dessa resposta suprarrenal leva à instabilidade hemodinâmica, à depleção de volume e ao metabolismo energético defeituoso (1, 2). A insuficiência suprarrenal pode permanecer silenciosa até que a glândula suprarrenal seja chamada a responder a um estresse fisiológico. Quando isso ocorre, a insuficiência suprarrenal se torna um catalisador oculto que acelera a progressão de condições agudas ameaçadoras à vida.

A atividade das glândulas suprarrenais é regida pela liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês *adrenocorticotrophic hormone*) da glândula hipofisária anterior que, por sua vez, é regida pela produção do

hormônio liberador da corticotrofina (CRH, do inglês *corticotropin-releasing hormone*) no hipotálamo (ver Figura 50.1). Possivelmente, a insuficiência suprarrenal resulte de uma supressão na atividade da glândula suprarrenal no nível hipotalâmico-hipofisário ou no nível primário.

Cortisol

O cortisol (hidrocortisona) é o glicocorticoide mais importante liberado pelo córtex suprarrenal. A produção diária de cortisol em adultos normais (no estado de repouso) varia de 15 a 25 mg/dia, podendo aumentar para até 350 mg/dia durante períodos de estresse fisiológico máximo (2).

CORTISOL PLASMÁTICO: aproximadamente 90% do cortisol do plasma se ligam à globulina de ligação a corticosteroides (CBG, do inglês *corticosteroid-binding globulin*) e à albumina, e os 10% remanescentes permanecem livres ou em uma forma biológica ativa (1, 2). O ensaio comercial para cortisol plasmático mede as frações ligadas e não ligadas, isto é, *mede o cortisol total*. Esse ensaio pode ser enganoso em pacientes críticos, porque os níveis plasmáticos da CBG caem em até 50% durante o curso de doenças agudas (2). Um estudo envolvendo pacientes de UTI com sepse mostrou que houve uma queda de 40% nos níveis de cortisol total, ao passo que os níveis de cortisol livre permaneceram elevados de forma consistente (4).

Pacientes gravemente enfermos

A presença de insuficiência suprarrenal é comum em pacientes críticos. A prevalência total varia de 10 a 20% (1), embora existam relatos de taxas de até 60% em pacientes com sepse grave e choque séptico (3). Com frequência, a supressão suprarrenal em pacientes críticos é *reversível* e denomina-se *insuficiência de corticosteroides relacionada a doenças críticas* (ICRDC) (1). Os mecanismos envolvidos na ICRDC são complexos e são apresentados na Figura 50.1 (1-35). As respostas inflamatórias sistêmicas desempenham papel importante na ICRDC. *A supressão no nível hipotalâmico-hipofisário é particularmente proeminente, sendo responsável por até 75% dos casos de supressão suprarrenal em pacientes com sepse grave e choque séptico* (3).

Condições predisponentes

Conforme mencionado, sepse grave e choque séptico são as causas principais de supressão suprarrenal em pacientes críticos. Outras causas relacionadas a infecções incluem infecção por HIV, infecções fúngicas sistêmicas e meningococemia (que poderá desencadear hemorragias na glândula suprarrenal) (2, 5).

As fontes não infecciosas de supressão suprarrenal em pacientes de UTI incluem: a) interrupção abrupta de terapias crônicas com esteroides, b) hemorragia suprarrenal causada por coagulação intravascular disseminada (CIVD) ou por terapia anticoagulante e c) medicamentos que inibem a síntese do cortisol (p. ex., etomidato e cetoconazol) e aceleram o metabolismo do cortisol (fenitoína ou rifampina) (2, 5).

Manifestações clínicas

A manifestação principal de supressão suprarrenal em pacientes críticos é a *hipotensão refratária à ressuscitação volêmica* (1-3). As anormalidades eletrolíticas típicas que acompanham insuficiência suprarrenal (i.e., hiponatremia e hipercalemia) são incomuns em casos de supressão suprarrenal associada a enfermidades críticas.

Diagnóstico

Qualquer paciente de UTI poderá apresentar suspeita de supressão suprarrenal acompanhada de hipotensão que não responde à ressuscitação volêmica.

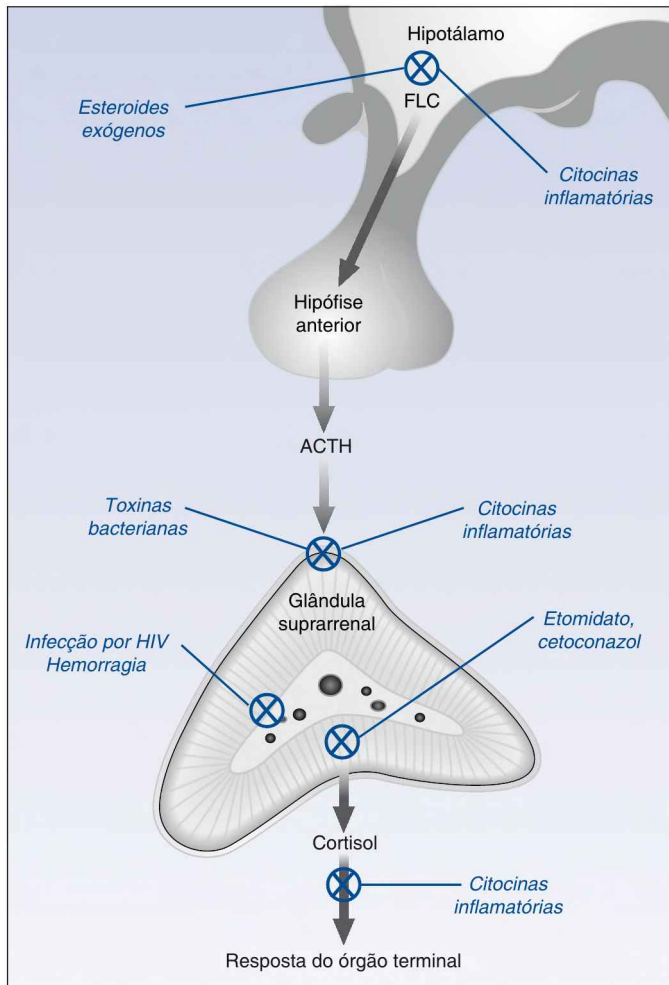


FIGURA 50.1 Mecanismos da supressão suprarrenal em pacientes de UTI. FLC, fator liberador de corticotrofina; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

Infelizmente, o diagnóstico de supressão suprarrenal em pacientes críticos está mergulhado em incertezas. (*Nota:* o uso de níveis de cortisol total para avaliar a função suprarrenal é um grande problema nessa população de pacientes devido à confusão causada pela influência das proteínas plasmáticas nas medições do cortisol total, conforme mencionado.)

Teste de estimulação rápida do hormônio adrenocorticotrófico

O ensaio de estimulação rápida do ACTH é um teste bastante popular (porém nem sempre necessário) da função suprarrenal em pacientes de UTI e pode ser feito a qualquer hora do dia ou da noite. Obtém-se uma amostra de sangue para o nível de cortisol plasmático na linha de base (aleatório) e, a seguir, administra-se uma dose intravenosa de 250 µg de ACTH sintético (Cosyntropin®). Uma hora depois da injeção de ACTH, faz-se uma segunda coleta de amostra de sangue para que seja possível repetir o teste, a fim de medir o nível de cortisol plasmático. A interpretação dos resultados é a seguinte (1, 2):

O melhor preditor de supressão suprarrenal em pacientes críticos é um nível aleatório de cortisol plasmático inferior a 10 µg/dL ou um incremento inferior a 9 µg/dL no nível plasmático de cortisol depois de uma injeção intravenosa de ACTH sintético (250 µg).

A abordagem favorita para avaliar a função suprarrenal em UTIs é o nível plasmático aleatório de cortisol. Níveis iguais ou superiores a 35 µg/dL são evidências de função suprarrenal normal ou adequada, ao passo que níveis de cortisol abaixo de 10 µg/dL na linha de base são evidências de supressão suprarrenal. Testes rápidos de estimulação do ACTH poderão ser feitos nas situações em que o nível sérico aleatório de cortisol permanecer entre 10 e 34 µg/dL. Entretanto, respostas normais ao ACTH (i.e., elevação no nível sérico de cortisol igual ou superior a 9 µg/dL) não eliminam a possibilidade de supressão suprarrenal secundária causada por alguma disfunção hipotalâmica e hipofisária (que pode ser mais comum do que as suspeitas em pacientes de UTI).

Choque séptico

Em pacientes com choque séptico, não é necessário avaliar os níveis plasmáticos de cortisol para identificar indivíduos que poderiam ter benefícios com a terapia com corticosteroides. Nesses pacientes, recomenda-se fazer um teste de hidrocortisona intravenosa nos casos em que a hipotensão for refratária à ressuscitação volêmica (exige a administração de vasopressores).

Tratamento

O tratamento de supressão suprarrenal relacionada a enfermidades críticas se baseia na *administração intravenosa diária de uma dose de 200 a 300 mg de hidrocortisona* (i.e., 50 mg a cada seis horas ou 100 mg a cada oito horas) (1).

A adição de um mineralocorticoide (i.e., 50 µg de fludrocortisona por via oral uma vez ao dia) é opcional (1), tendo-se em vista que a atividade mineralocorticoide da hidrocortisona é excelente (ver Tabela 50.1).

A administração de hidrocortisona poderá ser descontinuada depois que houver uma melhora satisfatória na condição subjacente. Em casos de choque séptico, o uso de hidrocortisona poderá ser interrompido a partir do momento em que a terapia com vasopressores não for mais necessária e depois que forem normalizados os níveis séricos de lactato. Recomenda-se diminuir gradualmente a dose de hidrocortisona (durante pelo menos alguns dias) para se evitar aumento de rebote dos mediadores pró-inflamatórios (1).

AValiação da função da tireoide

Os exames laboratoriais da função da tireoide podem estar anormais em até 90% dos pacientes muito doentes (6). Na maioria dos casos, a anormalidade é uma consequência da doença não tireóidea e não é um sinal de doença patológica da tireoide (6, 7). Esta seção descreve a avaliação laboratorial da função da tireoide e explica como identificar uma doença não tireóidea como causa de testes anormais da função.

Tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃)

A tiroxina (T₄) é o principal hormônio secretado pela glândula tireoide, mas a forma ativa é a triiodotironina (T₃), que é formada pela deiodinação da tiroxina nos tecidos extratireóideos. Tanto o T₃ quanto o T₄ é ligado extensivamente (> 99%) a proteínas plasmáticas (especialmente a globulina de ligação da tiroxina), sendo que menos de 1% de cada um dos hormônios está presente na forma livre ou biologicamente ativa (8). Considerando-se o potencial para alterações nas proteínas plasmáticas e para ligação proteica em enfermidades agudas, os níveis de T₃ e T₄ livres no plasma são mais confiáveis para avaliar a função da tireoide em pacientes de UTI. Os níveis de T₃ livre são rotineiramente disponíveis, *de modo que os níveis de T₄ livre são utilizados para avaliar a função tireóidea em pacientes críticos.*

Comparação entre corticosteroides			
Corticosteroide	Doses equivalentes	Classificação da AAI [†]	Classificação da AMC [‡]
Hidrocortisona	20 mg	4	1
Prednisona	5 mg	3	2
Metilprednisona	4 mg	2	2
Dexametasona	0,75 mg	1	4

[†]Atividade anti-inflamatória (1 = melhor; 4 = pior). [‡] Atividade mineralocorticoide (1 = melhor; 4 = pior). Da Referência 4.

Hormônio estimulante da tireoide

O nível plasmático do hormônio estimulante da tireoide (TSH) é considerado o teste mais confiável para avaliar a função tireóidea, sendo também bastante útil para identificar enfermidades não tireóideas e para fazer a distinção entre distúrbios tireóideos primários e secundários. Os níveis plasmáticos do TSH variam em até 40% durante um período de 24 horas (9), sendo que essa variação diurna deve ser levada em conta na interpretação das alterações no nível deste hormônio no plasma. A faixa de referência para o nível sérico do TSH varia de 0,3 a 4,5 $\mu\text{m/dL}$ (10).

Distúrbios tireóideos primários vs. secundários

O feedback negativo dos hormônios tireóideos sobre a secreção do TSH possibilita a distinção entre distúrbios tireóideos primários e secundários com base nos níveis de TSH no plasma. Por exemplo, níveis plasmáticos elevados do TSH em pacientes com hipotireoidismo são evidências de hipotireoidismo primário, e níveis reduzidos são evidências de hipotireoidismo secundário, em decorrência da disfunção hipotalâmico-hipofisária.

Doença não tireóidea

Os níveis plasmáticos de TSH são normais em uma grande maioria de circunstâncias em que os testes anormais da função da tireoide resultarem de alguma enfermidade não tireóidea (6). Entretanto, níveis plasmáticos de TSH podem ser reduzidos em 30% e elevados em 10% desses pacientes (6). O nível de TSH está normal na maioria dos pacientes com doença não tireóidea, mas pode estar reduzido em 30% e elevado em 10% desses pacientes (11). A secreção de TSH pode estar deprimida por sepse, corticosteroides, infusões de dopamina (11), e esses fatores devem ser considerados ao se interpretar os níveis plasmáticos de TSH.

Padrões de anormalidades na função da tireoide

A Tabela 50.2 apresenta a interpretação dos níveis de T_4 livre e de TSH.

Doença não tireóidea

As doenças não tireóideas agudas estão associadas a níveis plasmáticos baixos de T_3 livre como resultado da conversão alterada de T_4 para T_3 em tecidos não tireóideos (6). Com o agravamento da doença, os níveis de T_3 livre e de T_4 livre permanecem deprimidos, que é o padrão normalmente documentado em 30 a 50% de pacientes de UTI (6, 7). Conforme mencionado, os níveis plasmáticos do TSH são normais na maior parte dos pacientes portadores de doenças não tireóideas, embora os níveis do hormônio estimulante da tireoide possivelmente permaneçam deprimidos em condições selecionadas (p. ex., sepse, terapia com corticosteroides ou infusões de dopamina).

Distúrbios da tireoide

Os distúrbios primários da tireoide são caracterizados por alterações recíprocas nos níveis de T_3 livre e TSH, ao passo que nos distúrbios secundários

Pacientes com teste anormal da função da tireoide		
Condição	T ₄ Livre	TSH
Faixa normal	0,8-1,8 ng/dL	0,35-4,5 mU/mL
Doença não tireóidea (grave)	↓	NL ou ↓
Hipotireoidismo primário	↓	↑
Hipotireoidismo secundário	↓	↓
Hipertireoidismo primário	↑	↓

(causados por disfunção hipotalâmico-hipofisária), os níveis de T₃ e T₄ livre alteram-se na mesma direção.

TIREOTOXICOSE

Na maioria das vezes, a tireotoxicose é resultado de hipertireoidismo primário. As causas mais significativas incluem tireoidite autoimune e terapia crônica com amiodarona (12).

Manifestações clínicas

As manifestações principais de tireotoxicose são agitação, taquicardias (incluindo fibrilação atrial [FA]) e tremores. *Pacientes idosos com hipertireoidismo podem permanecer letárgicos, em vez de agitados; essa condição denomina-se tireotoxicose apática.* A combinação de letargia e FA é uma apresentação citada com frequência nos casos de tireotoxicose apática em idosos (13).

Crise tireotóxica

Uma forma incomum, porém grave, de hipertireoidismo, conhecida como *crise tireotóxica*, pode ser precipitada pela doença aguda ou cirurgia. Essa condição, caracterizada por hiperpirexia (a temperatura corporal poderá ser superior a 40 °C), agitação importante ou *delirium* e taquicardia grave com insuficiência cardíaca de alto débito. Os casos avançados estão associados a embotamento ou coma, convulsões generalizadas e instabilidade hemodinâmica, sendo uniformemente fatais se passarem despercebidos e forem deixados sem tratamento (12).

Diagnóstico

O ensaio de TSH plasmático é o teste diagnóstico mais sensível e mais específico para hipertireoidismo, sendo recomendado como avaliação inicial para casos suspeitos (12). Os níveis de TSH são inferiores a 0,01 mU/dL em casos brandos de hipertireoidismo e difíceis de ser detectados na maioria dos casos de tireotoxicose manifesta (12). Níveis normais de TSH (0,3 a 0,45 mU/dL) excluem o diagnóstico de hipertireoidismo (12).

Tratamento

A Tabela 50.3 apresenta uma lista de medicamentos e os respectivos regimes de dosagem utilizados nos tratamentos de tireotoxicose e de crise tireotóxica.

Antagonistas dos receptores β

O tratamento com antagonistas dos receptores β alivia taquicardia, agitação e tremores em casos de tireotoxicose. O *propranolol* é o antagonista de receptores β mais amplamente utilizado no tratamento de hipertireoidismo (ver as recomendações de dosagem na Tabela 50.3), porém não é o medicamento ideal para pacientes asmáticos, tendo em vista que se trata de um antagonista não seletivo. Antagonistas de receptores β mais seletivos como o *metoprolol* (25 a 50 mg por via oral a cada quatro horas) ou *esmalol* (ver as recomendações de dosagem na Tabela 15.1) podem ser usados no tratamento de tireotoxicose. No entanto, o propranolol ainda é o medicamento de escolha para tratamento de crise tireotóxica (12).

Medicamentos antitireóideos

Dois medicamentos são usados com mais frequência para suprimir a produção de tiroxina: metimazol e o propiltiouracil (PTU). Ambos são administrados

Terapia farmacológica para tireotoxicose e crise tireotóxica	
Medicamento	Regimes de dosagem e comentários
Propranolol	Dosagem: 10-40 mg por via oral três ou quatro vezes ao dia para tireotoxicose e 60-80 mg por via intravenosa ou oral a cada quatro horas para crise tireotóxica. Comentário: bloqueia a conversão de T_4 para T_3 em doses elevadas. Usar com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica. Usar um β -bloqueador seletivo em pacientes asmáticos.
Metimazol	Dosagem: 10 a 20 mg por via oral uma vez ao dia para tireotoxicose e 60-80 mg por via oral uma vez ao dia para crise tireotóxica. Comentário: bloqueia a síntese de T_4 . Preferível ao PTU para tireotoxicose, porém não para crise tireotóxica.
Propiltiouracil	Dosagem: 50 a 150 mg por via oral três vezes ao dia para tireotoxicose e dose de ataque de 500 a 1.000 mg por via oral e, a seguir, 250 mg por via oral a cada quatro horas para crise tireotóxica. Comentário: bloqueia a síntese de T_4 e a conversão de T_4 para T_3 . Preferível ao metimazol para crise tireotóxica.
Iodo	Dosagem: 50 gotas de iodo potássico saturado (250 mg de iodo) por via oral a cada seis horas para tireotoxicose grave ou crise tireotóxica. Comentário: bloqueia a síntese e a secreção de T_4 . Usado em combinação com qualquer medicamento antitireóideo.
Hidrocortisona	Dosagem: 300 mg IV como dose de ataque e, a seguir, 100 mg a cada oito horas, somente para crise tireotóxica. Comentário: usada para profilaxia de insuficiência suprarrenal relativa em crise tireotóxica.

por via oral. O metimazol é o medicamento de escolha para tratamento de tireotoxicose, e o PTU é mais indicado para tratamento de crise tireotóxica (12). Embora não sejam comuns, os efeitos colaterais são sérios e incluem icterícia colestática para o metimazol e necrose hepática fulminante mais agranulocitose para o PTU (12) (ver os respectivos regimes de dosagem na Tabela 50.3).

Iodo inorgânico

Em casos graves de hipertireoidismo, o iodo (que bloqueia a síntese e a liberação de T_4) pode ser adicionado à terapia farmacológica antitireoideia. A administração deve ser por via oral como solução de iodo potássico saturado (solução de Lugol). O lítio (300 mg por via oral a cada oito horas) poderá ser usado como substituto em pacientes alérgicos ao iodo (14).

Preocupações especiais na crise tireotóxica

Além das medidas anteriores, o manejo da crise tireotóxica frequentemente requer ressuscitação volêmica agressiva, para repor as perdas líquidas de vômitos, diarreia e perdas insensíveis aumentadas. A crise tireotóxica pode acelerar o metabolismo dos glicocorticoides e criar uma insuficiência suprarrenal relativa e recomenda-se a terapia profilática com hidrocortisona intravenosa (300 mg IV como dose de ataque, seguida de 100 mg IV a cada oito horas) para tratamento de crise tireotóxica (12).

HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo sintomático é incomum, e sua prevalência é de apenas 0,3% na população em geral (15). A maior parte dos casos resulta de tireoidite autoimune crônica (tireoidite de Hashimoto). Outras causas incluem radioiodo, tireoidectomia ou disfunção hipotalâmico-hipofisária causada por tumores e necrose hemorrágica (síndrome de Sheehan) e medicamentos (lítio, amiodarona).

Manifestações clínicas

Na maioria das vezes, as manifestações clínicas de hipotireoidismo são sutis e incluem pele seca, fadiga, câibras musculares e constipação. Ao contrário da percepção popular, a obesidade não é consequência do hipotireoidismo (15). Casos mais avançados de hipotireoidismo podem ser acompanhados de hiponatremia e de miopatia nos músculos esqueléticos, com elevação nas enzimas musculares (creatinafosfocinase e aldolase) e com elevação no nível de creatinina sérica (a partir da creatinina liberada pelos músculos esqueléticos) que não é causada por nenhuma disfunção renal (16).

Efusões

Efusão pericárdica é a manifestação cardiovascular mais comum de hipotireoidismo, sendo a causa mais comum de expansão da área cardíaca em pacientes com hipotireoidismo (17). Em geral, essas efusões se acumulam lentamente e não criam comprometimento cardíaco. As efusões pleurais

também são comuns em casos de hipotireoidismo. As efusões pleurais e pericárdicas no hipotireoidismo resultam de um aumento na permeabilidade capilar e são exsudativas em termos de qualidade.

Mixedema

Os casos avançados de hipotireoidismo são acompanhados de um aspecto edematoso conhecido por *mixedema*. Embora seja confundida com edema, esta condição é causada pelo acúmulo intradérmico de proteínas (18). O *mixedema* está também associado a condições como hipotermia e depressão da consciência. A depressão da consciência denomina-se *coma mixedematoso*, mesmo que a insensibilidade seja incomum (18).

Diagnóstico

Os níveis séricos de T_3 podem ser normais em casos de hipotireoidismo, embora os níveis de T_4 livre sejam sempre reduzidos (15). Os níveis séricos de TSH são elevados (com frequência acima de 10 mU/dL) no hipotireoidismo primário e deprimidos no hipotireoidismo em decorrência da disfunção hipotalâmico-hipofisária.

Terapia de reposição de hormônios tireóideos

O tratamento do hipotireoidismo leve a moderado é a levotiroxina (T_4), que é dada por via oral em uma dose única diária de 50 a 200 μg (19). A dose inicial comum é de 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$, sendo aumentada em incrementos de 50 $\mu\text{g}/\text{dia}$ a cada três a quatro semanas. A dose ótima de reposição de levotiroxina é determinada monitorando o nível sérico de TSH.

Recomenda-se a administração intravenosa de tiroxina em casos de hipotireoidismo grave (pelo menos na fase inicial) devido ao risco de motilidade gastrointestinal reduzida no hipotireoidismo grave. Regime recomendado inclui uma dose intravenosa inicial de tiroxina de 250 μg , seguida no outro dia por uma dose de 100 μg e seguida após por uma dose diária de 50 μg (19).

Terapia de reposição de T_3

Como a conversão de T_4 em T_3 (a forma ativa do hormônio tireóideo) pode estar deprimida nos pacientes gravemente doentes (18), a terapia oral com T_3 pode ser usada para suplementar a terapia de reposição da tiroxina. Nos pacientes com depressão da consciência, o T_3 oral pode ser dado (com uma sonda nasogástrica) em uma dose de 25 μg a cada 12 horas até o paciente despertar (20). Estudos que avaliaram os benefícios da suplementação de T_3 apresentaram resultados mistos (15).

PALAVRA FINAL

Tanto barulho por nada

A maior preocupação com a disfunção suprarrenal e tireóidea em pacientes críticos é a possibilidade da ocorrência de algum impacto negativo sobre

os resultados. No entanto, as observações a seguir sugerem que essa preocupação não tem nenhum fundamento.

1. AICRDC é comum, porém não há nenhuma consistência (1) nos benefícios da terapia de reposição de corticosteroides em pacientes críticos, além de ser muito difícil comprovar, o que cria dúvidas sobre a significância clínica da supressão suprarrenal nessa população de pacientes.
2. Assim como nos distúrbios da tireoide, o hipotireoidismo e o hipertireoidismo são incomuns em pacientes de UTI e ainda não se comprovou a influência dos efeitos não tireóideos sobre a função da tireoide nos resultados clínicos.

Com base nessas observações, aparentemente, as disfunções suprarrenal e tireóidea têm pouco impacto sobre o destino de pacientes críticos (muitas folhas, porém poucos frutos).

REFERÊNCIAS

Insuficiência suprarrenal

1. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statement from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36L:1937–1949.
2. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009; 135:181–193.
3. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, et al. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1319–1326.
4. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004; 350:1629–1638.
5. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:2328–2339.

Avaliação da função da tireoide

6. Umpierrez GE. Euthyroid sick syndrome. *South Med J* 2002; 95:506–513.
7. Peeters RP, Debaveye Y, Fliers E, et al. Changes within the thyroid axis during critical illness. *Crit Care Clin* 2006; 22:41–55.
8. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357:619–624.
9. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2008; 18:303–308.
10. Hollowell JG, Stachling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489–499.
11. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid function in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2001; 17:43–57.

Tireotóxicose

12. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21:593–646.
13. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88:631–637.

14. Migneco A, Ojetti V, Testa A, et al. Management of thyrotoxic crisis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9:69–74.

Hipotireoidismo

15. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012; 18:988–1028.
16. Lafayette RA, Costa ME, King AJ. Increased serum creatinine in the absence of renal failure in profound hypothyroidism. *Am J Med* 1994; 96:298–299.
17. Ladenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *Am J Med* 1990; 88:638–641.
18. Myers L, Hays J. Myxedema coma. *Crit Care Clin* 1991; 7:43–56.
19. Toft AD. Thyroxine therapy. *New Engl J Med* 1994; 331:174–180.
20. McCulloch W, Price P, Hinds CJ, et al. Effects of low dose oral triiodothyronine in myxoedema coma. *Intensive Care Med* 1985; 11:259–262.

FARMACOTERAPIA EM CUIDADOS INTENSIVOS

*O desejo de tomar medicamentos talvez seja a grande característica
que distingue o homem dos animais.*

Sir William Osler

ANALGESIA E SEDAÇÃO

A dor é miséria perfeita, o pior dos males...

John Milton
Paraíso Perdido

Ao contrário da percepção popular, a principal função dos médicos no cuidado dos pacientes não é salvar vidas (uma vez que isso é impossível em uma base consistente), mas *aliviar a dor e o sofrimento*. E aqueles que sentem dor mais intensa e sofrimento maior são os pacientes de UTI. A Figura 51.1 dá uma ideia sobre como estamos preparados para aliviar a dor e o sofrimento em UTIs (1). Isso explica a razão pela qual a maior parte dos pacientes que recebe alta de UTI se lembra do desconforto e da dor incontrolada como a experiência dominante durante sua permanência em uma UTI (2).

Este capítulo tem como foco principal a descrição do uso de analgésicos e sedativos intravenosos para obter o conforto de pacientes de UTI. As revisões pertinentes, assim como as orientações mais recentes para a prática clínica de analgesia e sedação em UTIs, foram incluídas na bibliografia no final do capítulo (3-5).

EXPERIÊNCIA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Pesquisas realizadas com pacientes que receberam alta em UTI dentro de um período de seis meses a quatro anos mostram que 20 a 40% não se lembravam do que ocorreu durante sua permanência na UTI (2, 6, 7). Esse fato reflete os efeitos anestésicos dos benzodiazepínicos, tendo em vista que os pacientes que não receberam sedação forte na UTI têm maior probabilidade de se lembrar das experiências vividas na UTI (7). Seja qual for o mecanismo, a amnésia durante a permanência em UTI aparentemente é benéfica, porque apaga da memória as experiências estressantes.

Experiências estressantes na UTI

Parece evidente afirmar que a experiência em UTI é estressante para a maior parte dos pacientes. Diversos estressores foram identificados por pacientes após a alta de uma UTI, e os mais relevantes foram: a) dor incontrolável, b) sedação inadequada, c) dificuldades de comunicação (em pacientes intubados), d) dificuldade para pegar no sono e e) alucinações e pesadelos (2, 6, 7). Os procedimentos dolorosos são as fontes de estresse citadas com mais frequência (8). As experiências estressantes vividas em UTIs podem ter efeitos neuropsiquiátricos prolongados. Um dos estudos sobre o tema documentou que 25% dos pacientes com experiências estressantes em UTIs apresentaram sintomas do transtorno do estresse pós-traumático quatro anos mais tarde (9).

A dor em pacientes gravemente enfermos

As pesquisas indicam que 50 a 80% de pacientes de UTI experimentam dor e desconforto durante a permanência em UTIs (2, 6, 7). Surpreendentemente, a prevalência da dor em UTIs cirúrgicas é a mesma que em UTIs médicas (10).

Hipernocicepção

Os pacientes críticos experimentam a sensação de dor muito mais rapidamente em comparação com indivíduos saudáveis (*hipernocicepção*). Por exemplo, *as experiências mais dolorosas envolvendo pacientes de UTI são sucção endotraqueal e virar o corpo no leito* (8). Além disso, entre 30 e 50% de pacientes críticos sentem dor no estado de repouso, sem nenhuma estimulação nociva (8, 10). De maneira geral, esse tipo de dor envolve as costas e as extremidades inferiores.

A intensificação da dor em pacientes críticos é atribuída à imobilidade e às inflamações sistêmicas (a dor em repouso vivenciada por pacientes de UTI assemelha-se às mialgias que ocorrem durante infecções sistêmicas). A falha em reconhecer a intensificação desse estado nociceptivo é a fonte principal de alívio inadequado da dor em UTIs. Avaliações frequentes da

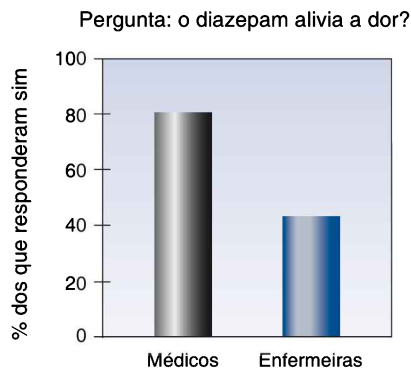


FIGURA 51.1 Porcentagem de médicos assistentes e enfermeiras de UTI que responderam incorretamente à pergunta se o diazepam (Valium®) alivia a dor.

dor com base nas escalas de intensidade (descritas mais adiante) ajudam a corrigir problemas relacionados ao controle inadequado da dor em UTI (3).

Monitorando a dor

A dor é definida como *uma experiência sensorial ou emocional desagradável* (11), que ressalta sua natureza subjetiva. A sensação de dor pode ser descrita em termos de intensidade, duração, localização e qualidade, embora a intensidade da dor seja o parâmetro monitorado com maior frequência, porque reflete o “grau de desconforto”.

Escalas de intensidade da dor

O objetivo das escalas de intensidade da dor é determinar a necessidade de terapias analgésicas e avaliar sua eficácia. Existem seis escalas diferentes de intensidade da dor, embora apenas algumas delas sejam necessárias para avaliar a intensidade da dor na maior parte dos pacientes de UTI.

1. Nas situações em que os pacientes conseguirem apresentar um autorrelato da intensidade da dor, a Escala de Classificação Numérica poderá ser usada no processo de avaliação (12). Trata-se de uma régua com 10 marcas divisórias com espaços iguais numeradas de 1 (sem dor) a 10 (dor máxima). O paciente deve apontar para as marcações numeradas para indicar a gravidade da dor. Considera-se que o controle da dor é adequado se a pontuação for no máximo 3.
2. Nas situações em que os pacientes estiverem sedados e usando um ventilador, a Escala Comportamental da Dor (BPS, do inglês *Behavioral Pain*

Escala comportamental da dor		
Item	Descrição	Pontuação
Expressão facial	Relaxada	1
	Parcialmente tensa	2
	Totalmente tensa	3
	Contração facial	4
Membros superiores	Sem movimento	1
	Inclinação parcial	2
	Inclinação total, dedos flexionados	3
	Retração permanente	4
Tolerância com a ventilação	Tolerância ao ventilador	1
	Tosse, com tolerância ao ventilador	2
	Resistência ao ventilador	3
	Incapacidade para controlar a ventilação	4
		Pontuação total
	Pontuação	Interpretação
	1	Sem dor
	1-5	Controle aceitável da dor
	12	Dor máxima

Scale) apresentada na Tabela 51.1 é o método recomendado para avaliar a dor (3). Essa escala avalia a intensidade da dor por meio de comportamentos provocados (i.e., expressão facial, flexão dos braços e tolerância à ventilação mecânica [VM]) (11). A pontuação varia de 3 (sem dor) a 12 (dor máxima). Considera-se que o controle da dor é adequado se a pontuação for de no máximo 5 (3).

Sinais vitais

Os sinais vitais (p. ex., frequência cardíaca) mostram uma fraca correlação com os relatos dos pacientes a respeito da intensidade da dor (o padrão-ouro) e permanecem inalterados na sua presença (13). Como resultado, não se recomenda o uso dos sinais vitais nas avaliações da dor (3).

ANALGESIA OPIOIDE

Os derivados químicos naturais do ópio são chamados *opiáceos*. Os opiáceos e outras substâncias que produzem seus efeitos estimulando receptores opioides específicos no sistema nervoso central (SNC) são chamados *opioides*. A estimulação dos receptores opioides produz uma variedade de efeitos, incluindo analgesia, sedação, euforia, constrição pupilar, depressão respiratória, bradicardia, constipação, náusea, vômito, retenção urinária e prurido (14). O termo *narcótico* refere-se a uma classe geral de drogas que deprimem a consciência (i.e., *são entorpecentes*).

Os opioides são os agentes mais frequentemente usados para o alívio da dor e sedação na UTI (3, 8) e são administrados pela via intravenosa como doses intermitentes em bólus ou em infusões contínuas. Embora produzam sedação leve, ao contrário dos benzodiazepínicos, os opioides não causam amnésia (15).

Medicamentos e regimes de dosagem

Os opioides usados mais frequentemente em UTI são morfina, fentanil e hidromorfona (5, 6, 12). A Tabela 51.2 mostra as doses intravenosas recomendadas para cada medicamento. Cabe enfatizar que a necessidade de doses de opioides pode variar amplamente entre pacientes individuais e que *as doses efetivas de cada opioide são determinadas pela reação de cada paciente e não pela faixa de dose recomendada para o medicamento*.

Fentanil

O fentanil substituiu a morfina como analgésico opioide mais popular para uso em UTIs (8). As vantagens do fentanil sobre a morfina incluem início mais rápido da ação (porque o fentanil é 600 vezes mais solúvel em lipídeos do que a morfina), menor risco de hipotensão (porque o fentanil não estimula a liberação de histamina) (16), e ausência de metabólitos ativos. A ausência relativa de efeitos hemodinâmicos adversos é a maior atratividade do fentanil para uso em pacientes críticos.

Morfina

O metabolismo dos opioides ocorre principalmente no fígado e a excreção dos metabólitos ocorre pela urina. A morfina possui diversos metabólitos ativos que podem se acumular em casos de insuficiência renal. Um dos metabólitos (a morfina-3-glicuronida) pode produzir excitação do SNC, com mioclônus e convulsões (17), ao passo que outro metabólito (a morfina-6-glicuronida) possui efeito analgésico mais potente do que o medicamento-mãe (14). Para evitar o acúmulo desses metabólitos, a dose de manutenção da morfina deve ser reduzida em 50% nos pacientes com insuficiência renal (18). O fentanil não tem metabólitos ativos, e a dose não necessita ser ajustada na insuficiência renal.

A morfina promove a liberação de histamina, que pode causar vasodilatação sistêmica e uma queda na pressão arterial (PA) (14). A hipotensão é uma ocorrência provável e, em geral, acomete pacientes com estado hiperadrenérgico e tônus vascular periférico aumentado (4). A liberação de histamina induzida pelo uso de morfina não promove broncoconstrição, sendo que pacientes asmáticos receberam doses de 1,5 mg/kg de morfina e não apresentaram nenhum efeito adverso (19).

Hidromorfona

A hidromorfona é um derivado da morfina que produz analgesia mais eficaz (de acordo com uma metanálise recente) (20). Entretanto, a hidromorfona não apresenta nenhuma vantagem clínica aparente sobre a morfina em pacientes críticos, a não ser a desnecessidade de alterações na dosagem em casos de insuficiência renal.

Escala comportamental da dor			
Característica	Morfina	Hidrocodona	Fentanil
Início	5-10 minutos	5-15 minutos	1-2 minutos
Dosagem em bólus	2-4 mg A cada 1-2 horas	0,2-0,6 mg A cada 1-2 horas	0,35-0,5 µg/kg A cada 0,5-1 hora
Taxa de infusão	2-30 mg/h	0,5-3 mg/h	0,7-10 µg/kg/h
PCA		1	4
Demanda (bólus)	0,5-3 mg	0,1-0,5 mg	15-75 µg
Intervalo de bloqueio	10-20 minutos	5-15 minutos	3-10 minutos
Lipossolubilidade	x	0,2x	600x
Metabólitos ativos	Sim	Sim	Não
Liberação de histamina	Sim	Não	Não
Ajuste de dose para insuficiência renal	↓ 50%	Nenhum	Nenhum

PCA, analgesia controlada pelo paciente, do inglês *patient-controlled analgesia*. Recomendações da Referência 3.

Remifentanil

O remifentanil é um opioide de ação ultracurta administrado em infusão intravenosa contínua com base no mesmo regime de dosagem a seguir.

Regime de dosagem: 1,5 µg como dose de ataque, seguida de uma infusão contínua a 0,5-15 µg/kg/h (3).

Os efeitos analgésicos se perdem dentro de 10 minutos após a interrupção da infusão do medicamento. A curta duração da ação reflete o metabolismo do medicamento, isto é, o remifentanil se dissocia em esterases inespecíficas no plasma. Considerando que o metabolismo não ocorre no fígado ou nos rins, não são necessários ajustes de doses em casos de insuficiência renal ou hepática.

A curta duração da ação do remifentanil é mais vantajosa em condições que exigem avaliações frequentes da função cerebral (p. ex., lesões traumáticas na cabeça). Possivelmente a cessação abrupta da atividade opioide precipite a abstinência aguda de opioides (5), que poderá ser evitada combinando-se a administração de remifentanil com um opioide de ação mais prolongada.

Meperidina

A meperidina é um analgésico opioide que não conta mais com a preferência para controle da dor em UTIs devido ao potencial para *neurotoxicidade*. O metabolismo da meperidina ocorre no fígado, onde se transforma em normeperidina, um metabólito com excreção lenta pelos rins (a meia-vida de excreção varia de 15 a 40 horas) (21). O acúmulo de normeperidina produz excitação no SNC com agitação, mioclônus, *delirium* e convulsões generalizadas (21). Levando-se em consideração que há uma forte prevalência de disfunção em pacientes de UTIs, há um grande risco de acúmulo de metabólitos neurotóxicos de meperidina nessa população de pacientes.

Analgesia controlada pelo paciente

Em indivíduos conscientes e capazes de se automedicar, a *analgesia controlada pelo paciente* (PCA, do inglês *patient-controlled analgesia*) possivelmente seja um método eficaz de controle da dor, podendo, inclusive, ser superior à dosagem intermitente de opioides. O método PCA utiliza uma bomba de infusão eletrônica que pode ser ativada pelo próprio paciente. Ao sentir a dor, o paciente deve pressionar o botão conectado na bomba para receber um pequeno bólus intravenoso de medicamento. Depois da administração de cada bólus, a bomba poderá ser desativada durante um período obrigatório que se denomina "intervalo de bloqueio", para evitar dosagens excessivas. A Tabela 51.2 mostra os regimes de dosagem de opioides para PCA. O intervalo mínimo de bloqueio é determinado pelo tempo necessário para atingir o efeito máximo do medicamento (22). As prescrições de medicamentos para PCA devem especificar a dose de ataque inicial (se houver), o intervalo de bloqueio e a repetição da dose em bólus. A PCA pode ser usada isoladamente ou em combinação com infusões de baixas doses de opioides.

Efeitos adversos dos opioides

Depressão respiratória

Os opioides produzem redução mediada centralmente e dose-dependente tanto na frequência respiratória (FR) quanto no volume de ar corrente (23, 24), *mas a depressão respiratória e a hipoxemia são incomuns quando os opioides são usados nas doses usuais* (25). Doses de opioides que causam dificuldade em despertar alteram também a ventilação e produzem hipercapnia (23). Os pacientes com síndrome da apneia do sono ou hipercapnia crônica são particularmente propensos à depressão respiratória pelos opioides.

Efeitos cardiovasculares

A analgesia opioide é muitas vezes acompanhada por diminuição na PA e na frequência cardíaca, que resultam da atividade simpática diminuída e atividade parassimpática aumentada. Esses efeitos, em geral, são leves e bem tolerados, ao menos em posição supina (26). A diminuição na PA pode ser pronunciada em pacientes com hipovolemia ou insuficiência cardíaca (em que há um tônus simpático basal aumentado), ou quando os opioides são dados em combinação com os benzodiazepínicos (27). A hipotensão induzida por opioides raramente é uma ameaça para a perfusão tecidual e a PA responde aos líquidos intravenosos ou doses pequenas em bólus de vasopressores.

Motilidade intestinal

Os opioides são conhecidos por sua capacidade de deprimir a motilidade intestinal pela ativação dos receptores de opioides no trato gastrointestinal (TGI). Isso é uma fonte de constipação problemática em pacientes com câncer. Em pacientes críticos, qualquer alteração na motilidade gastrointestinal estimula refluxos de alimentos administrados por sondas enterais na orofaringe, criando o risco de pneumonia por aspiração. A hipomotilidade intestinal induzida por opioides pode ser revertida parcialmente com naloxona enteral (8 mg em intervalos de seis horas) sem afetar a analgesia opioide. Em um estudo pequeno, (28) esta abordagem resultou em poucos casos de pneumonia por aspiração.

Náuseas e vômitos

Os opioides podem promover vômitos pela estimulação da zona de gatilho quimiorreceptora no tronco cerebral inferior (23). Todos os opioides são equivalentes em sua capacidade de promover vômitos, porém a substituição de um opioide por outro algumas vezes resolve o problema.

ANALGESIA NÃO OPIOIDE

A lista de analgésicos não opioides intravenosos é bem pequena e inclui apenas três medicamentos: paracetamol, cetorolaco e ibuprofeno. Esses medicamentos são usados principalmente no controle da dor na fase inicial do

período pós-operatório. Além de serem usados isoladamente nos casos de dor branda, podem também ser administrados em combinação com um analgésico opioide em casos de dor variando de moderada a grave. O objetivo principal da terapia analgésica de combinação é diminuir a dose de opioides (efeito “poupador de opioides”) e, conseqüentemente, diminuir o risco de efeitos adversos associados a esta classe de medicamentos. A Tabela 51.3 apresenta os regimes de dosagem intravenosa para os analgésicos não opioides.

Cetorolaco

O cetorolaco é um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) introduzido em 1990 como o primeiro analgésico parenteral para dor pós-operatória que não causa depressão respiratória (29). O cetorolaco possui um efeito poupador de opioides comprovado, permitindo, com frequência, diminuir em 25 a 50% a dose de analgésicos opioides (30).

Regime de dosagem

O cetorolaco pode ser administrado por injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). O regime de dosagem recomendado para tratamento de dor moderada a grave em adultos é de 30 mg IV ou IM em intervalos de seis horas, por até cinco dias (31). Recomenda-se diminuir a dose em 50% para aplicação em pacientes idosos (idade \geq 65 anos) e em pacientes com peso corporal inferior a 50 kg. A injeção IM de cetorolaco pode produzir hematomas (32), de modo que, nessas circunstâncias, a injeção em bólus é preferível.

Risco de adversidades

As ações benéficas do cetorolaco e de outros AINEs são atribuídas à inibição na produção de prostaglandina, embora isso crie também o risco de efeitos

Analgésia intravenosa com não opioides	
Medicamento	Regimes de dosagem e comentários
Cetorolaco	Dosagem: 30 mg IV ou IM a cada seis horas, durante até cinco dias. Diminuir a dose em 50% para idade \geq 65 anos ou peso corporal inferior a 50 kg. Comentário: o cetorolaco é um AINE e possui efeitos anti-inflamatórios e antipiréticos. A ocorrência de complicações sérias não é comum se o tratamento se limitar a cinco dias.
Ibuprofeno	Dosagem: 400-800 mg IV a cada seis horas. Comentário: o ibuprofeno também é um AINE com ações que se assemelham às do cetorolaco. A ocorrência de complicações sérias não é comum se o medicamento for usado em curtos períodos para aliviar a dor.
Paracetamol	Dosagem: 1 g IV a cada seis horas. A dose diária não poderá exceder 4 g. Comentário: não há efeitos anti-inflamatórios, que é a desvantagem principal para uso em pacientes críticos.

adversos, principalmente lesão na mucosa gástrica, hemorragia no TGI superior e alterações na função renal (31). Em geral, esses efeitos adversos estão associados à dosagem excessiva ou à exposição prolongada aos AINEs e não são muito comuns nas situações em que o ceterolaco for administrado nas doses recomendadas e o tempo do tratamento se limitar a cinco dias (32-34).

Ibuprofeno

O ibuprofeno tem bastante semelhança com o ceterolaco porque: (a) é um AINE que pode ser administrado pela via intravenosa, (b) possui um efeito poupador de opioides e (c) é um medicamento seguro quando for utilizado no curto prazo para controle da dor (35). A dose intravenosa de ibuprofeno varia de 400 a 800 mg IV em intervalos de seis horas, com dose diária máxima de 3,2 gramas (35). Ao contrário do ceterolaco, o período de tratamento com ibuprofeno não tem recomendações sobre limitação de tempo. Em geral, os testes clínicos de administração IV de ibuprofeno são realizados em 24 a 48 horas, sendo que a ocorrência de complicações sérias não é comum dentro desse período.

Paracetamol

O paracetamol foi aprovado para uso intravenoso em 2010 e se aplica ao tratamento de curto prazo de dor e febre em pacientes pós-operatórios que não conseguem tomar o medicamento por via oral ou retal (36). A dose recomendada de paracetamol por via intravenosa é de 4 g por dia (para evitar hepatotoxicidade por paracetamol) (36). Esse regime de dosagem tem efeito documentado como poupador de opioides em pacientes na fase pós-operatória (37).

Desvantagens

O paracetamol não possui nenhuma atividade anti-inflamatória, que é uma grande desvantagem para uso em pacientes críticos. Além disso, embora a limitação da dose diária em 4 g tenha o objetivo de evitar a incidência de hepatotoxicidade por paracetamol, a dose tóxica do medicamento ainda não foi avaliada em pacientes críticos. Por essas razões, a terapia intravenosa com paracetamol não é a escolha ideal para analgesia poupadora de opioides em pacientes críticos (o Capítulo 54 apresenta uma descrição da hepatotoxicidade por paracetamol).

Dor neuropática

Em geral, a analgesia não opioide é aplicada em casos de dor neuropática (p. ex., dor causada por neuropatia diabética), sendo que os medicamentos recomendados para esse tipo de dor são *gabapentina* e *carbamazepina* (3). Ambos os medicamentos devem ser administrados por via enteral. Embora as doses efetivas variem para cada paciente, as doses usuais são de 600 mg a cada oito horas para a gabapentina e 100 mg a cada seis horas para a carbamazepina (suspensão oral).

ANSIEDADE NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

A ansiedade e os transtornos relacionados (agitação e *delirium*) são evidentes em até 85% dos pacientes na UTI (38). Esses transtornos são definidos como segue:

1. A ansiedade se caracteriza por sensações exageradas de medo ou apreensão que são sustentadas mais por eventos internos do que externos.
2. Agitação é um estado de ansiedade acompanhado por intensificação na atividade motora.
3. O *delirium* é um estado confusional agudo que possivelmente – ou certamente – tenha a ansiedade como componente. Embora o *delirium* frequentemente seja igualado à agitação, há uma forma hipoativa que se caracteriza pela presença de letargia (o Capítulo 44 apresenta uma descrição mais detalhada de *delirium*).

O denominador comum desses transtornos é a *ausência da sensação de bem-estar*.

Sedação

Sedação é o processo de aliviar a ansiedade e estabelecer um estado de calma. Esse processo inclui medidas gerais de suporte (como comunicação constante com os pacientes e seus familiares) e farmacoterapia. O midazolam e o propofol são os medicamentos usados com mais frequência para sedação em UTIs (3).

Monitoramento da sedação

O uso rotineiro das escalas de sedação é uma ferramenta importante para atingir níveis sedativos adequados (3). No caso de pacientes de UTI, as escalas de sedação de maior confiabilidade são as seguintes: Escala de Sedação e Agitação (SAS, do inglês *Sedation-Agitation Scale*) e a Escala de Sedação e Agitação de Richmond (RASS, do inglês *Richmond Agitation Sedation Scale*) (3). A Tabela 51.4 apresenta detalhes sobre a RASS (39). A RASS inclui quatro pontuações possíveis para agitação progressiva (+1 a +4) e cinco pontuações possíveis para sedação progressiva (-1 a -5). A pontuação RASS ideal é zero (o paciente está alerta e calmo). A vantagem adicional da RASS é a capacidade para monitorar alterações seriais no estado mental de um paciente (40). Esta última funcionalidade permite que a pontuação RASS seja aplicada como resultado final de terapias sedativas farmacológicas (as infusões de sedativos podem ser tituladas para que se possa atingir uma pontuação RASS de -1 a -2, que representa uma sedação leve).

BENZODIAZEPÍNICOS

Nos dias atuais, os benzodiazepínicos são os medicamentos mais populares para sedação em UTIs (3, 8), embora estejam perdendo terreno para outros

Escala de Agitação e Sedação de Richmond (RASS)		
Pontuação	Termo	Descrição
+4	Combativo	Manifestamente combativo ou violento; perigo imediato para a equipe.
+3	Muito agitado	Puxa ou remove sondas e cateteres ou apresenta comportamento agressivo.
+2	Agitado	Movimento frequente não intencional ou assincronismo do paciente com o ventilador.
+1	Impaciente	Ansioso ou apreensivo, embora os movimentos não sejam agressivos ou vigorosos.
0	Alerta e calmo	
-1	Sonolento	Não totalmente alerta, porém desperta por > 10 segundos, com contração dos olhos, em resposta à voz.
-2	Sedação leve	Desperta brevemente (< 10 segundos), com contração dos olhos, em resposta à voz.
-3	Sedação moderada	Qualquer movimento (porém sem contração dos olhos) em resposta à voz.
-4	Sedação profunda	Nenhuma resposta à voz, mas com movimento à estimulação física.
-5	Incapaz de excitar	Nenhuma resposta à voz ou a estímulos físicos.

Para determinar a RASS, proceda como segue:

Primeiro passo **Observação:** observar o paciente sem interação. Se o paciente estiver alerta, atribua a pontuação mais adequada (0 a +4). Se o paciente não estiver alerta, passar para o Segundo passo.

Segundo passo **Estimulação verbal:** dirigir-se ao paciente pelo nome em voz alta e pedir ao paciente para olhar para você. Repetir uma vez caso seja necessário. Se o paciente responder à voz, atribuir a pontuação mais adequada (-1 a -3). Se não houver resposta, passar para o Terceiro passo.

Terceiro passo **Estimulação física:** sacudir o ombro do paciente. Se não houver nenhuma resposta, massagear o esterno com força. Atribuir a pontuação mais adequada (-4 a -5).

Da Referência 39.

sedativos devido a problemas associados ao acúmulo do medicamento e de sedação excessiva.

Perfis farmacológicos

Dois benzodiazepínicos são utilizados para sedação em UTIs: midazolam e lorazepam (o diazepam deixou de ser utilizado devido à sedação excessiva com o uso prolongado). Os dois medicamentos são administrados pela via intravenosa. A Tabela 51.5 apresenta um breve perfil de cada medicamento.

Midazolam

O midazolam é um medicamento de ação rápida devido à alta solubilidade em lipídeos. Os efeitos sedativos surgem dentro de um a dois minutos após

a injeção intravenosa, o que transforma o midazolam no benzodiazepínico preferido para sedação rápida (p. ex., para aplicação em pacientes excessivamente agitados e combativos). A absorção imediata do midazolam no interior dos tecidos resulta também na eliminação rápida da corrente sanguínea, resultando, conseqüentemente, em um curto período de duração da ação (41). Em decorrência da curta duração do efeito (uma a duas horas), o midazolam é administrado como infusão contínua, precedida de uma dose em bólus. Entretanto, tendo em vista que o efeito curto do medicamento se deve à absorção imediata no interior dos tecidos, e não à excreção do corpo do paciente, infusões contínuas de midazolam resultam no acúmulo progressivo do medicamento nos tecidos. As infusões de midazolam devem limitar-se a um período igual ou inferior a 48 horas (4) para evitar sedação excessiva causada pelo acúmulo do medicamento.

Lorazepam

O lorazepam é um medicamento de ação mais prolongada que o midazolam, cujos efeitos duram até seis horas depois da administração de uma única dose intravenosa (3). Pode-se administrar o lorazepam por meio de injeções IV intermitentes ou por infusões IV contínuas. A preparação intravenosa do lorazepam contém propilenoglicol, solvente utilizado para aumentar a solubilidade do medicamento no plasma. Este solvente tem efeitos adversos (ver mais adiante), razão pela qual as recomendações de dosagem do lorazepam apresentadas na Tabela 51.5 têm um limite máximo permissível (2 mg por doses em bólus e 10 mg/h em infusões contínuas).

Metabolismo

O metabolismo dos benzodiazepínicos ocorre no fígado. O midazolam é metabolizado pelo sistema enzimático do citocromo P450, sendo que os medicamentos que interferem nesse sistema de enzimas (p. ex., diltiazem e eritromicina) podem inibir seu metabolismo e potencializar seus efeitos. O mida-

Sedação com benzodiazepínicos intravenosos

Características	Midazolam	Lorazepam
Dose de ataque	0,01-0,06 mg/kg	0,02-0,06 mg/kg (\leq 2 mg)
Início de ação	2-5 min	15-20 min
Duração (após bólus)	1-2 h	2-6 h
Infusão contínua	0,02-0,1 mg/kg/h	0,01-0,1 mg/kg/h (\leq 10 mg/h)
Dosagem em bólus intermitente		0,02-0,06 mg/kg, a cada 2-6 h, de acordo com a necessidade
Lipofilicidade	+++	++
Preocupações específicas	Metabólitos ativos [†]	Toxicidade pelo propilenoglicol [‡]

[†]Os metabólitos ativos prolongam a sedação, especialmente em casos de insuficiência renal. [‡]Uma dose de 2 mg/mL de lorazepam contém 830 mg/mL de propilenoglicol como solvente. Recomendações de dosagem da Referência 3.

zolam possui um metabólito – 1-hidroimidazolam – que é eliminado pelos rins, de modo que qualquer alteração na função renal poderá também influenciar a sedação com este medicamento. O lorazepam é metabolizado por glicuronidação e não possui metabólitos ativos.

Vantagens

As vantagens da sedação com benzodiazepínicos incluem o seguinte:

1. Os benzodiazepínicos possuem um efeito anestésico dose-dependente que é diferente do efeito sedativo. A amnésia se estende além do período de sedação (amnésia anterógrada), sendo que este fato possivelmente seja responsável pelo percentual surpreendente de pacientes (até 40%) que não se recordam dos eventos ocorridos durante sua permanência na UTI depois da alta (2, 6, 7). Conforme mencionado, esse tipo de amnésia deve ser benéfico, porque apaga experiências estressantes da memória.
2. Os benzodiazepínicos possuem efeitos anticonvulsivantes (ver o Capítulo 45), que sempre são benéficos em pacientes críticos.
3. Os benzodiazepínicos são os sedativos de escolha para tratamento das síndromes de abstinência de medicamentos, incluindo álcool, opiáceos e abstinência de benzodiazepínicos.

Desvantagens

A desvantagem principal da sedação com benzodiazepínicos são (a) acúmulo de medicamentos com sedação prolongada, e (b) tendência aparente para promover *delirium*.

Sedação prolongada

Com frequência, a manutenção da sedação em pacientes de UTI é uma ação de longo prazo, principalmente naqueles que dependem de ventilador e, nesta hipótese, tanto o midazolam como o lorazepam se acumulam nos tecidos com uso prolongado. Isso produz níveis mais profundos de sedação e prolonga o tempo para despertar após a descontinuação do uso dos medicamentos, resultando na retirada gradual mais demorada da ventilação mecânica (VM) e na permanência mais prolongada em UTIs (3,4). A sedação prolongada é mais problemática com o midazolam devido à lipossolubilidade maior e ao acúmulo de metabólitos ativos. Um dos estudos de sedação em UTI mostrou que o tempo para despertar da sedação era de 1.815 minutos (30,2 horas) para o midazolam contra 261 minutos (4,4 horas) para o lorazepam (42).

SOLUÇÕES: apresentam-se, a seguir, algumas soluções para o problema de sedação prolongada com os benzodiazepínicos:

1. A interrupção diária de infusões de benzodiazepínicos (até o paciente despertar) encurta o tempo de acúmulo de medicamentos e, além disso, diminui o tempo de uso de VM e o tempo de permanência em UTIs

- (43). Essa é a prática comum para limitar sedação excessiva com benzodiazepínicos.
2. As orientações mais recentes sobre sedação em UTIs apresentou uma proposta para titulação das infusões de benzodiazepínicos para manter níveis brandos de sedação com base no monitoramento de rotina usando uma das escalas de sedação (SAS ou RASS) (3). Trata-se de uma solução mais lógica para o problema do que interrupções diárias nas infusões de benzodiazepínicos, e deve se tornar a prática-padrão.
 3. A tendência atual, como solução final para o problema, é evitar o uso de benzodiazepínicos para sedação.

Delirium

A opinião predominante é de que a ocorrência frequente de *delirium* em pacientes de UTI (descrição no Capítulo 44) se deve, pelo menos parcialmente, ao uso frequente de benzodiazepínicos nessa população de pacientes (3,4). Os efeitos dos benzodiazepínicos são produzidos pela ligação aos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA, do inglês *gamma-aminobutyric acid*) e estão envolvidos no desenvolvimento de *delirium* (44), sendo que a sedação com medicamentos que não envolvem os receptores do GABA está associada a poucos casos de *delirium* em pacientes de UTIs (ver mais adiante). No caso de surgirem alternativas mais adequadas, o papel dos benzodiazepínicos na ocorrência de *delirium* poderá ser um golpe drástico em sua popularidade.

Toxicidade pelo propilenoglicol

As preparações intravenosas de lorazepam contêm propilenoglicol (415 mg/mg de lorazepam) para aumentar a solubilidade do medicamento no plasma. O propilenoglicol é convertido em ácido láctico no fígado e a ingestão excessiva pode produzir uma toxidrome que se caracteriza pela presença de acidose metabólica (láctica), *delirium* (com alucinação), hipotensão e (em casos graves) falência de múltiplos órgãos (FMO). Esta toxidrome foi documentada em 19-66% de pacientes que receberam doses intravenosas elevadas de lorazepam por mais de dois dias (45, 46).

A ingestão diária máxima de propileno glicol considerada segura é de 25 mg/kg (47) ou 17,5 g/dia em adultos com peso corporal de 70 kg. A infusão de lorazepam a 2 mg/h representa uma ingestão diária de propilenoglicol de $830 \text{ mg} \times 24 = 19,9$ gramas por dia, que excede o limiar de segurança para adultos com 70 kg. Esse fato ressalta a toxicidade pelo propilenoglicol nas infusões de lorazepam que se prolongarem por 24 horas ou mais.

DIAGNÓSTICO: a ocorrência de acidose metabólica inexplicável durante infusões prolongadas de lorazepam (> 24 horas) é uma indicação de que é necessário fazer medições imediatas dos níveis séricos de lactato, sendo que níveis elevados poderão levantar a suspeita de toxicidade pelo propilenoglicol. Os resultados das medições nos níveis plasmáticos de propileno glicol não são disponibilizados de imediato. *Níveis osmolares elevados* sugerem o diagnóstico, tendo em vista que o propilenoglicol eleva o hiato osmolar (a descrição detalhada de hiato osmolar poderá ser encontrada no Capítulo 35).

Síndrome de abstinência

A interrupção abrupta de infusões prolongadas de benzodiazepínicos poderá produzir uma síndrome de abstinência que se caracteriza por agitação, desorientação, alucinações e convulsões (48). Entretanto, aparentemente, não se trata de uma ocorrência comum.

OUTROS SEDATIVOS

As preocupações com a demora ao despertar da sedação com benzodiazepínicos aumentou a popularidade de dois sedativos que permitem a ocorrência de despertares mais rápidos: *propofol* e *dexmedetomidina*.

Propofol

O propofol é um sedativo potente cujos efeitos resultam da ligação com os receptores do GABA (a exemplo do que ocorre com os benzodiazepínicos, porém os receptores são diferentes). Este medicamento é utilizado para indução de anestesia geral e se tornou bastante popular em UTIs devido à rapidez para despertar após a interrupção de uma infusão. A Tabela 51.6 apresenta o perfil deste medicamento.

Ações e usos

O propofol causa sedação e amnésia, mas não tem atividade analgésica (49). Um bólus intravenoso único de propofol produz sedação dentro de um a dois minutos e o efeito da droga varia entre 5 e 8 minutos (49). Devido à sua breve duração de ação, o propofol é dado em infusão contínua. Após suspender uma infusão de propofol, o despertar ocorre dentro de 10 a 15 minutos, mesmo após infusões prolongadas (49).

A aplicação original do propofol era nas sedações de curto prazo em que o despertar rápido era prioritário (p. ex., durante procedimentos breves),

Sedação com medicamentos de despertar rápido		
Características	Propofol	Dexmedetomidina
Dose de ataque	5 µg/kg/min durante 5 minutos [†]	1 µg/kg durante 10 minutos [†]
Início de ação	1-2 minutos	5-10 minutos
Infusão de manutenção	5-50 µg/kg/min	0,2-0,7 µg/kg/h
Tempo para despertar	10-15 minutos	6-10 minutos
Depressão respiratória	Sim	Não
Efeitos adversos	Hipotensão Hiperlipidemia Síndrome da infusão de propofol	Hipotensão Bradycardia Rebote simpático

[†]A dose de ataque deve ser usada somente em pacientes com estabilidade hemodinâmica. Recomendações de dosagem da Referência 3.

embora venha sendo utilizado para períodos de tempo mais longos em pacientes que dependem de ventilador, para evitar demoras na retirada gradual desse tipo de suporte. O propofol é muito útil em pacientes neurocirúrgicos e em pacientes com lesão na cabeça, porque reduz a pressão intracraniana (PIC) (49) e, além do mais, o despertar rápido permite fazer avaliações frequentes do estado mental.

Preparação e dosagem

O propofol é muito lipossolúvel e o medicamento fica em suspensão em uma emulsão lipídica a 10%, para aumentar a solubilidade no plasma. Essa emulsão lipídica é quase idêntica ao Intralipid 10% usado nas fórmulas de nutrição parenteral e possui uma densidade calórica de 1 kcal/mL e deve ser incluída como parte da ingestão diária de calorias. *O propofol é dosado com base no peso corporal ideal, e não no peso real, e não é necessário nenhum ajuste de dose para insuficiência renal ou insuficiência hepática moderada (53).* A administração de doses de ataque não é recomendável em pacientes com instabilidade hemodinâmica (devido ao risco de hipotensão) (3).

Efeitos adversos

O propofol é bem-conhecido por produzir depressão respiratória e hipotensão (50). Devido ao risco de depressão respiratória, recomenda-se o uso de infusões de propofol somente em pacientes que dependem de ventilador. A hipotensão é atribuída à vasodilatação sistêmica (4) e pode ser profunda em condições como hipovolemia e insuficiência cardíaca em que a PA é mantida pela vasoconstrição sistêmica. Embora não sejam comuns, as reações anafilactoides ao propofol podem ser graves (49), e se observa, ocasionalmente, a presença de urina de cor verde produzida por metabólitos fenólicos inofensivos (49).

A emulsão lipídica nas preparações comerciais de propofol pode promover hipertrigliceridemia. Embora a incidência não seja conhecida, as infusões de propofol são fatores de risco independentes importantes de hipertrigliceridemia em pacientes de UTI (51). Com frequência, recomenda-se a avaliação dos níveis de triglicerídeos durante as infusões de propofol, mas a hipertrigliceridemia é comum em pacientes de UTI e não está associada a efeitos adversos (51), de modo que os méritos do monitoramento dos níveis de triglicerídeos são questionáveis.

Síndrome da infusão de propofol

A síndrome da infusão de propofol é uma condição rara e pouco conhecida que se caracteriza pelo início abrupto de insuficiência cardíaca bradicárdica, acidose láctica, rabdomiólise e insuficiência renal aguda (IRA) (52). Esta síndrome quase sempre ocorre nas infusões prolongadas de altas doses de propofol (> 4 a 6 mg/kg/h por períodos acima de 24 a 48 horas) (53). A taxa de mortalidade é de 30% (52). Evitar taxas de infusão de propofol acima de 5 mg/kg/h por mais de 48 horas diminui o risco de incidência dessa condição (53).

Dexmedetomidina

A dexmedetomidina é um agonista dos receptores α_2 com efeitos sedativos, anestésicos e analgésicos leves e não causa depressão ventilatória. A Tabela 51.6 apresenta um breve perfil do medicamento. A característica mais importante da dexmedetomidina é o tipo de sedação que ela produz, que será descrito a seguir.

Sedação cooperativa

A sedação produzida pela dexmedetomidina é exclusiva, pois o despertar é mantido independentemente dos níveis profundos de sedação. Os pacientes conseguem despertar da sedação sem interromper a infusão do medicamento e, enquanto estiverem despiertos, são capazes de se comunicar e de seguir ordens. A partir do momento em que o despertar não for mais necessário, o paciente poderá retornar ao estado anterior de sedação. Este fato passou a ser conhecido por *sedação cooperativa* (5) e se assemelha ao despertar temporário do sono. Na realidade, as alterações no EEG nesse tipo de sedação são semelhantes às alterações no EEG do sono natural (5).

A sedação cooperativa com dexmedetomidina é bem diferente da sedação produzida pelos medicamentos GABAérgicos (benzodiazepínicos e propofol) nos quais o despertar ocorre somente após a interrupção da administração do medicamento e depois que os efeitos sedativos tiverem desaparecido. O objetivo principal da interrupção diária na sedação com o uso de benzodiazepínicos é atingir o tipo de sedação produzida pela dexmedetomidina, isto é, despertável e cooperativa. A dexmedetomidina deve ser adaptada para uso em pacientes que dependem de ventilador, tendo em vista que a sedação poderá continuar durante o período de transição de VM para respiração espontânea.

Delirium

Alguns estudos clínicos mostraram que há uma prevalência mais baixa de *delirium* em pacientes sedados com dexmedetomidina em comparação com o midazolam (55). Com base nesses estudos, *passou-se a recomendar o uso de dexmedetomidina, em vez dos benzodiazepínicos para sedação de pacientes com delirium adquirido em UTI* (3).

Efeitos adversos

A dexmedetomidina produz reduções dose-dependentes na frequência cardíaca, na PA e nos níveis circulantes de noradrenalina (efeito simpaticolítico) (5). Pacientes com insuficiência cardíaca e defeitos de condução cardíaca são particularmente suscetíveis às ações simpaticolíticas da dexmedetomidina. Há relatos de bradicardia com risco de vida, principalmente em pacientes tratados com taxas elevadas de infusão de dexmedetomidina ($> 0,7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) em combinação com uma dose de ataque (56). Pacientes com defeitos de condução cardíaca não devem receber tratamento com dexmedetomidina e os pacientes com insuficiência cardíaca ou instabilidade hemodinâmica não devem receber a dose de ataque do medicamento.

Haloperidol

O haloperidol é um agente antipsicótico de primeira geração com um longo histórico de tratamentos de agitação e de *delirium* (57-58).

Características

O haloperidol produz efeitos sedativos e antipsicóticos por meio do bloqueio dos receptores da dopamina no SNC. A sedação se torna evidente dentro de 10 a 20 minutos depois da aplicação de um bólus intravenoso do medicamento, e o efeito dura de 3 a 4 horas. Não há depressão respiratória e a presença de hipotensão não é comum na ausência de hipovolemia.

DOSAGEM: a Tabela 51.7 mostra a dosagem recomendada para administração intravenosa de haloperidol (59, 60). Considerando-se que o início da ação é demorado, uma das alternativas é administrar midazolam com a primeira dose de haloperidol para atingir a sedação mais rapidamente. Muitos pacientes apresentam uma ampla variação nos níveis séricos do medicamento depois da administração da dose de haloperidol (61). Se não houver evidências de resposta sedativa depois de 10 minutos, recomenda-se duplicar a dose. Se a resposta for parcial dentro de 10 a 20 minutos, pode-se administrar uma segunda dose em combinação com 1 mg de lorazepam (preferível ao midazolam devido ao tempo mais longo de duração da ação) (61). A ausência de resposta à segunda dose de haloperidol significa que é necessário substituir o medicamento.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos do haloperidol incluem: a) reações extrapiramidais, b) síndrome neuroléptica maligna e c) taquicardia ventricular.

1. Reações extrapiramidais (p. ex., rigidez e movimentos espasmódicos) são efeitos colaterais relacionados à dosagem nas terapias com halope-

Haloperidol intravenoso para uso em pacientes agitados

Intensidade da ansiedade	Dose
Leve	0,5-2 mg
Moderada	5-10 mg
Elevada	10-20 mg

1. Administrar a dose IV em bólus.
2. Deixar transcorrer 10-20 minutos até a resposta:
 - a) se não houver resposta, dobrar a dose da medicação ou
 - b) adicionar lorazepam (1 mg).
3. Se ainda não houver resposta, trocar para outro sedativo.
4. Dar um quarto da dose de ataque a cada seis horas para manutenção da sedação.

- ridol, embora essas reações não sejam comuns na administração intravenosa do medicamento (as razões não são claras) (61).
2. A síndrome neuroléptica maligna (descrita no Capítulo 42) é uma reação idiossincrática aos agentes neurolépticos, que consistem em hiperpirexia, rigidez muscular grave e rabdomiólise. Embora seja rara, há relatos da ocorrência dessa condição nas terapias com haloperidol intravenoso (62).
 3. O risco mais conhecido com a terapia à base de haloperidol é o prolongamento do intervalo QT nos eletrocardiogramas, que poderá desencadear taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*, ilustrada na Figura 15.8). Esse tipo de arritmia foi documentado em até 35% de pacientes que receberam haloperidol intravenoso (63), que é razão suficiente para evitá-lo em pacientes com intervalo QT prolongado.

PALAVRA FINAL

Melhorando a experiência em unidades de terapia intensiva

Não é possível eliminar completamente o estresse vivenciado por pacientes de UTIs, porque o simples fato de serem críticos é inerente a situações estressantes. Entretanto, as considerações a seguir podem ajudar a diminuir o “desconforto” da experiência em UTIs.

1. Os pacientes críticos sentem dor em situações que, em geral, não são dolorosas. Por exemplo, virar o corpo no leito está entre as experiências mais dolorosas relatadas por pacientes de UTI, sendo que até 50% dos pacientes sentem dor no estado de repouso, sem qualquer estímulo prejudicial (8, 10). Isso significa que o controle da dor é um esforço em regime de tempo integral em pacientes de UTI.
2. A dor não aliviada pode ser fonte de agitação, de modo que é extremamente importante assegurar-se de que a dor tenha sido aliviada antes de considerar a hipótese de administrar sedativos para agitação.
3. Nas situações em que os benzodiazepínicos forem utilizados para sedação prolongada (> 48 horas), a preocupação em evitar o acúmulo de medicamento e o prolongamento da sedação certamente resultará em um período mais curto de permanência na UTI. As medidas preventivas incluem interrupção nas infusões do medicamento ou manutenção de uma sedação leve usando uma escala de sedação confiável para orientar os ajustes na dosagem do medicamento.
4. A dexmedetomidina é uma alternativa para sedação porque permite que o paciente desperte enquanto ainda estiver sedado (p. ex., para facilitar o reposicionamento ou para conversar com membros da família). A partir do momento que não for mais necessário permanecer desperto, o paciente poderá retornar ao nível anterior de sedação. Isso se assemelha mais ao sono do que à inconsciência induzida por medicamentos.
5. Finalmente, é importante manter a comunicação com o paciente (p. ex., dizer o que pretende fazer antes de iniciar uma ação) e “dar algum tempo” para o paciente dormir.

REFERÊNCIAS

Introdução

1. Loper KA, Butler S, Nessly M, Wild L. Paralyzed with pain: the need for education. *Pain* 1989; 37:315–316.
2. Rotondi AJ, Chelluri L, Sirio C, et al. Patients' recollections of stressful experiences while receiving prolonged mechanical ventilation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:746–752.

Orientações para a prática clínica

3. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263–306.

Revisões

4. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin* 2009; 25:431–449.
5. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin* 2009; 25:451–469.

A experiência em UTI

6. Granja C, Lopes A, Moreira S, et al. Patients' recollections of experiences in the intensive care unit may affect their quality of life. *Crit Care* 2005; 9:R96–R109.
7. Samuelson KA, Lundberg D, Fridlund B. Stressful experiences in relation to depth of sedation in mechanically ventilated patients. *Nurs Crit Care* 2007; 12:93–104.
8. Payen J-F, Chanques G, Mantz J, et al, for the DOLOREA Investigators. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients. *Anesthesiology* 2007; 106:687–695.
9. Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:651–659.
10. Chanques G, Sebbane M, Barbotte E, et al. A prospective study of pain at rest: incidence and characteristics of an unrecognized symptom in surgical and trauma versus medical intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2007; 107:858–860.
11. Pain terms: A list with definitions and notes on usage, recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979; 6:249.
12. Ahlers S, van Gulik L, van der Veen A, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care* 2008; 12:R15. (An open source journal.)
13. Siffleet J, Young J, Nikolett S, et al. Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. *J Clin Nurs* 2007; 16:2142–2148.

Controle da dor com opioides

14. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16:1–18.
15. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, et al. The comparative amnestic effects of midazolam, propofol, thiopental, and fentanyl at equisedative concentrations. *Anesthesiology* 1997; 87:749–764.
16. Rosow CE, Moss J, Philbin DM, et al. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 56:93–96.

17. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:524–528.
18. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*. 4th ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1999.
19. Eschenbacher WL, Bethel RA, Boushey HA, Sheppard D. Morphine sulfate inhibits bronchoconstriction in subjects with mild asthma whose responses are inhibited by atropine. *Am Rev Res Dis* 1984; 130:363–367.
20. Felden L, Walter C, Harder S, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis. *Br J Anesth* 2011; 107:319–328.
21. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. *Am J Therap* 2002; 9:53–68.
22. White PF. Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain. *JAMA* 1988; 259:243–247.
23. Bowdle TA. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Safety* 1998; 19:173–189.
24. Weil JV, McCullough RE, Kline JS, et al. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *N Engl J Med* 1975; 292:1103–1106.
25. Bailey PL. The use of opioids in anesthesia is not especially associated with nor predictive of postoperative hypoxemia. *Anesthesiology* 1992; 77:1235.
26. Schug SA, Zech D, Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics. *Drug Safety* 1992; 7:200–213.
27. Tomichuck RC, Rosow CE, Philbin DM, et al. Diazepam-fentanyl interaction – hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1983; 62:881–884.
28. Meissner W, Dohrn B, Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. *Crit Care Med* 2003; 31:776–780.

Analgésicos não opioides

29. Buckley MM, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 39:86–109.
30. Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 1997; 53:139–188.
31. Ketorolac Trometamine. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists, 2012:2139–2148.
32. Ready LB, Brown CR, Stahlgren LH, et al. Evaluation of intravenous ketorolac administered by bolus or infusion for treatment of postoperative pain. A doubleblind, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 1994; 80:1277–1286.
33. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996; 275:376–382.
34. Reinhart DI. Minimising the adverse effects of ketorolac. *Drug Safety* 2000; 22:487–497.
35. Scott LJ. Intravenous ibuprofen. *Drugs* 2012; 72:1099–1109.
36. Yeh YC, Reddy P. Clinical and economic evidence for intravenous acetaminophen. *Pharmacother* 2012; 32:559–579.
37. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, et al. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005; 102:822–831.

Ansiedade na UTI

38. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; 286:2703–2710.
39. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care units. *Am J Res Crit Care Med* 2002; 166:1338–1344.

40. Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289:2983–2991.

Benzodiazepínicos

41. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, et al. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62:310–324.
42. Pohlman AS, Simpson KP, Hall JB. Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; 22:1241–1247.
43. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477.
44. Zaal IJ, Slooter AJC. Delirium in critically ill patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs*, 2012; 72:1457–1471.
45. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines. *Chest* 2005; 128:1674–1681.
46. Arroglia A, Shehab N, McCarthy K, Gonzales JP. Relationship of continuous infusion lorazepam to serum propylene glycol concentration in critically ill adults. *Crit Care Med* 2004; 32:1709–1714.
47. Nordt SP, Vivero LE. Pharmaceutical additives. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al, eds. *Goldfrank's Toxicological Emergencies*. 9th ed, New York:McGraw Hill, 2011:803–816.
48. Shafer A. Complications of sedation with midazolam in the intensive care unit and a comparison with other sedative regimens. *Crit Care Med* 1998; 26:947–956.

Propofol

49. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS drugs* 2003; 17:235–272.
50. Riker RR, Fraser GL. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2005; 25:8S–18S.
51. Devaud JC, Berger MM, Pannatier A. Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness. *Intensive Care Med* 2012; 38:1990–1998.
52. Fong JT, Sylvia L, Ruthazer R, et al. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36:2281–2287.
53. Fodale V, LaMonaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf* 2008; 31:293–303.

Dexmedetomidina

54. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59:263–268.
55. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared With Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients. *JAMA* 2009; 301:489–499.
56. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:926–939.

Haloperidol

57. Haloperidol. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists, 2012:2542–2547.
58. Clinton JE, Sterner S, Steimachers Z, Ruiz E. Haloperidol for sedation of disruptive emergency patients. *Ann Emerg Med* 1987; 16:319–322.

59. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30:119–141.
60. Riker RR, Fraser GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22:433–440.
61. Sanders KM, Minnema AM, Murray GB. Low incidence of extrapyramidal symptoms in the treatment of delirium with intravenous haloperidol and lorazepam in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 1989; 4:201–204.
62. Sing RF, Branas CC, Marino PL. Neuroleptic malignant syndrome in the intensive care unit. *J Am Osteopath Assoc* 1993; 93:615–618.
63. Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, et al. Torsade de Pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998; 81:238–240.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

TERAPIA ANTIMICROBIANA

O perigo dos medicamentos matadores de germes é que eles podem matar o paciente junto com o germe.

J.B.S. Haldane

A antibioticoterapia é um modo de vida nas UTIs. Os antibióticos usados mais frequentemente em UTI estão incluídos na lista mostrada a seguir. Cada um deles será apresentado em ordem alfabética, como listado.

1. Aminoglicosídeos.
2. Agentes antifúngicos.
3. Carbamazepinas.
4. Cefalosporinas.
5. Fluoroquinolonas.
6. Penicilinas.
7. Vancomicina e alternativas.

AMINOGLICOSÍDEOS

Os aminoglicosídeos são um grupo de antibióticos derivados de culturas de *Streptomyces* (daí o nome estreptomomicina para o primeiro aminoglicosídeo). Nos Estados Unidos, existem três aminoglicosídeos disponíveis no mercado para uso intravenoso: gentamicina, tobramicina e ampicacina (lançados no mercado norte-americano em 1966, 1975 e 1981, respectivamente).

Atividade e usos clínicos

Os aminoglicosídeos são bactericidas e estão entre os antibióticos mais ativos contra os bacilos gram-negativos aeróbios (ver a Figura 52.1), incluindo *Pseudomonas aeruginosa* (ver Figura 52.2). A ampicacina é o mais ativo dos aminoglicosídeos, provavelmente porque tem estado em uso clínico por um período mais curto (dando aos micróbios menos tempo para desenvolver

resistência). Em geral, os aminoglicosídeos são reservados para tratamento de infecções envolvendo a *Pseudomonas aeruginosa* devido ao risco de nefrotoxicidade (ver mais adiante). Entretanto, as evidências indicam que, em casos de bacteriemia por Gram-negativos associada à neutropenia ou choque séptico, a cobertura antibiótica empírica se torna mais eficaz com a adição de um aminoglicosídeo a algum outro medicamento com atividade contra a ação de bacilos aeróbios Gram-negativos (p. ex., carbapenêmicos, cefepima ou piperacilina/tazobactam) (3).

Regimes de dosagem

Conforme ilustra a Tabela 52.1, os aminoglicosídeos são administrados em uma dose diária com base no peso corporal e na função renal.

Dosagem com base no peso corporal

A dosagem dos aminoglicosídeos se baseia no peso corporal ideal (o Apêndice 2 mostra os gráficos de pesos corporais ideais). No caso de pacientes obesos, a dosagem deve fundamentar-se no peso corporal ajustado (PCA), que equivale ao peso corporal ideal (PCI) mais 45% da diferença entre o peso corporal total (PCT) e o peso corporal ideal (1), isto é:

$$PCA = PCI + 0,45 (PCT - PCI) \quad 52.1$$

Dosagem com base na função renal

Os aminoglicosídeos são eliminados por filtração nos rins, e ajustes de dose são necessários quando a excreção renal está reduzida. Observa-se na Tabela 52.1 que a potência da dose diminui progressivamente em relação à redução na depuração de creatinina. Os intervalos entre as doses aumentam para 48 horas em depurações de creatinina abaixo de 40 mL por minuto (as fórmulas para estimar a depuração de creatinina são apresentadas no Apêndice na parte final do livro). A hemodiálise durante seis horas elimina em torno de 40 a 50% do acúmulo de aminoglicosídeos, de modo que é necessário administrar 50% de uma dose total depois de cada sessão de diálise (1).

Tabela 52.1		Dosagem de aminoglicosídeos por depuração de creatinina		
Depuração de creatinina (mL/min)	Gentamicina/Tobramicina	Amicacina	Intervalo	
≥ 80	7 mg/kg	20 mg/kg	24 horas	
60-79	5 mg/kg	15 mg/kg	24 horas	
40-59	4 mg/kg	12 mg/kg	24 horas	
20-39	4 mg/kg	12 mg/kg	48 horas	
10-19	3 mg/kg	10 mg/kg	48 horas	
< 10	2,5 mg/kg	7,5 mg/kg	48 horas	

Da Referência 1.

Monitoramento

O monitoramento dos níveis séricos dos aminoglicosídeos permite determinar a dosagem mais adequada para cada paciente. As metas para os níveis máximos são 4 a 8 mg/L, para a gentamicina e tobramicina, e 15 a 20 mg/L, para a amicacina (4). As metas para os níveis mínimos (obtidos imediatamente antes de cada dose) são de 1 a 2 mg/L, para gentamicina e tobramicina, e de 5 a 10 mg/L para a amicacina (4).

Efeitos adversos

A nefrotoxicidade é o efeito adverso mais importante dos aminoglicosídeos.

Nefrotoxicidade

Os aminoglicosídeos são conhecidos por *nefrotoxinas obrigatórias*, pois a insuficiência renal irá finalmente se desenvolver em todos os pacientes, se o tratamento for continuado (5). Os túbulos proximais são os sítios das lesões renais, cujo risco de incidência é idêntico para cada aminoglicosídeo. Os sinais iniciais da lesão incluem cilindrúria, proteinúria e incapacidade de concentrar a urina (3). As alterações urinárias surgem na primeira semana de tratamento com o medicamento, e a creatinina sérica começa a aumentar na primeira semana após o início da terapia. As alterações renais podem progredir para insuficiência renal aguda (IRA), que, na maioria das vezes, é reversível. Os efeitos nefrotóxicos são intensificados pela presença de hipovolemia e por doença renal preexistente (5, 6).

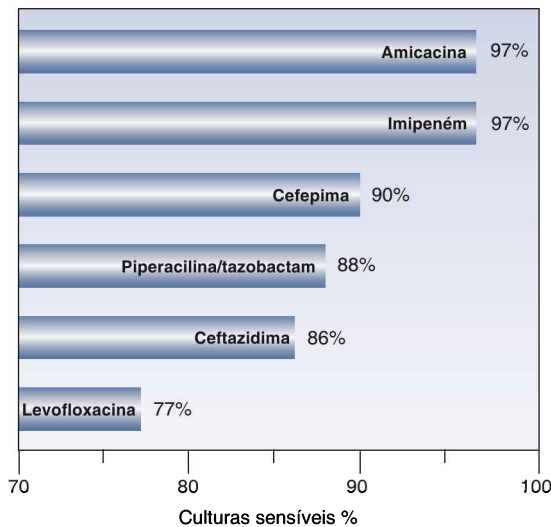


FIGURA 52.1 Suscetibilidades antibióticas de bacilos aeróbios Gram-negativos isolados de infecções abdominais em 37 hospitais norte-americanos de 2005 a 2010. Dados da Referência 2.

Outros efeitos adversos

Outros efeitos adversos, que incluem a ototoxicidade e o bloqueio neuromuscular, raramente são um problema. A ototoxicidade pode produzir perda auditiva irreversível e lesão vestibular, mas, em geral, essas alterações são assintomáticas (5). Os aminoglicosídeos podem bloquear a liberação de acetilcolina pelos terminais nervosos pré-sinápticos, mas isso nunca é clinicamente aparente em doses terapêuticas (4). Há um pequeno risco de que os aminoglicosídeos agravem o bloqueio neuromuscular associado à miastenia grave e aos relaxantes musculares não despolarizantes (7, 8), sendo aconselhável evitar os aminoglicosídeos nessas condições.

Comentário

Os aminoglicosídeos já foram os agentes preferidos pela comunidade de doenças infecciosas, pois foram os primeiros antibióticos capazes de tratar infecções Gram-negativas mais sérias. Entretanto, devido à nefrotoxicidade e à pouca disponibilidade de medicamentos menos agressivos para tratar infecções Gram-negativas graves, os aminoglicosídeos devem ser reservados para o tratamento de bacteriemias causadas por *Pseudomonas* em pacientes com neutropenia ou choque séptico.

AGENTES ANTIFÚNGICOS

O foco principal das terapias antifúngicas no contexto de cuidados críticos é a espécie *Candida*, que será o tema a seguir.

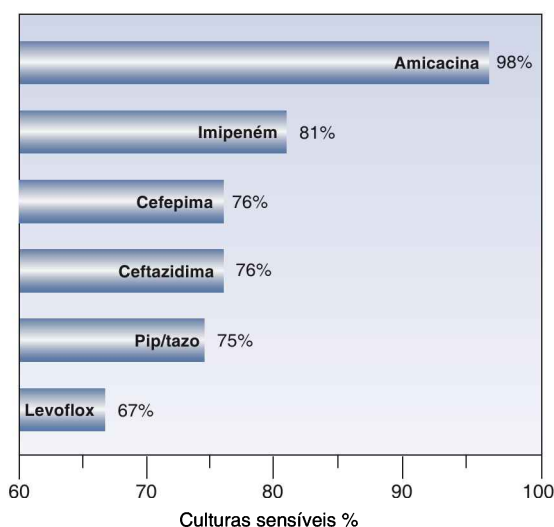


FIGURA 52.2 Suscetibilidade da bactéria *Pseudomonas aeruginosa* a antibióticos selecionados. Dados de uma pesquisa realizada em 37 hospitais norte-americanos de 2005 a 2010. Dados da Referência 2.

Anfotericina B

A anfotericina B (AmB) é um antibiótico de ocorrência natural que é fungicida para a maioria dos fungos patogênicos em seres humanos (9). Trata-se de um dos agentes antifúngicos mais eficazes disponíveis no mercado, embora se caracterize pela presença de reações tóxicas, isto é, respostas inflamatórias relacionadas a infusões e nefrotoxicidade. Consequentemente, a AmB é usada principalmente como suporte em pacientes que são intolerantes ou refratários aos medicamentos antifúngicos menos tóxicos (ver Tabela 52.2) (10).

Regime de dosagem

A AmB está disponível somente para uso intravenoso e contém um veículo (deoxicolato de sódio) para aumentar a solubilidade no plasma. Ela é dada uma vez ao dia, em uma dose de 0,5 a 1 mg/kg. A dose é inicialmente administrada em um período de quatro horas, mas este pode ser reduzido para uma infusão de uma hora, se tolerado. As infusões diárias são continuadas até uma dose cumulativa específica ser obtida. A dose total de AmB é determinada pelo tipo e gravidade da infecção fúngica: pode ser de apenas 500 mg (para a candidemia relacionada ao cateter) ou de até 4 g (para a aspergilose invasiva com risco de morte).

Resposta inflamatória relacionada à infusão

As infusões de AmB são acompanhadas por febre, calafrios, náuseas, vômitos e tremores em cerca de 70% dos casos (11). Essa reação é mais pronunciada na infusão inicial e frequentemente diminui em intensidade com infusões repetidas. As seguintes medidas são usadas para reduzir a intensidade dessa reação (11):

1. Trinta minutos antes da infusão, dar paracetamol (10 a 15 mg/kg via oral) e difenidramina (25 mg via oral ou IV). Se os tremores forem um problema, pré-medicação com meperidina (25 mg IV).
2. Se o regime de pré-medicação não fornecer alívio completo, adicionar hidrocortisona à infusão de AmB (0,1 mg/mL).

A canulação venosa central é preferível para infusões de AmB, a fim de reduzir o risco de flebite relacionada à infusão, que é comum quando a AmB é infundida através de veias periféricas (9).

Nefrotoxicidade

A AmB liga-se ao colesterol na superfície das células epiteliais renais e produz uma lesão nos túbulos renais que lembra clinicamente uma acidose tubular renal (tipo distal), com excreção urinária aumentada de potássio e magnésio (12). A azotemia é relatada em 30 a 40% dos pacientes durante as infusões diárias de AmB (13) e, ocasionalmente, pode progredir para IRA, requerendo hemodiálise (14). A disfunção renal da AmB, em geral, se estabiliza com as infusões continuadas, e uma melhora é esperada se a AmB for suspensa. A hipovolemia agrava as lesões renais, sendo que a manutenção

do volume intravascular é importante para abrandar qualquer lesão. Um aumento na creatinina sérica acima de 3,0 mg/dL requer a cessação imediata das infusões de AmB por alguns dias (11).

ANORMALIDADES ELETROLÍTICAS: a *hipocaliemia* e a *hipomagnesemia* são comuns durante a terapia com AmB. A hipocaliemia pode ser difícil de corrigir até que os déficits de magnésio sejam repostos (conforme descrição feita no Capítulo 37). Recomenda-se a administração oral de magnésio (300 a 600 mg de magnésio elementar diariamente) durante a terapia com AmB, exceto em pacientes com azotemia progressiva.

Preparações lipídicas

As preparações lipídicas especializadas de AmB foram desenvolvidas para aumentar a ligação da AmB às membranas celulares fúngicas e reduzir a ligação com as células dos mamíferos (reduzindo, assim, o risco de lesão renal). Existem duas preparações lipídicas: a *anfotericina lipossômica* e o *complexo lipídico de anfotericina B*, sendo que as doses recomendadas variam entre 3 e 5 mg/kg por dia (10). Ambas as preparações diminuem a incidência de reações nefrotóxicas, sendo que a redução é maior com a preparação lipossômica (15). As duas preparações têm custo elevado.

Triazóis

Os triazóis são agentes antifúngicos sintéticos, que são alternativas menos tóxicas à AmB para infecções fúngicas selecionadas. Há três medicamentos nessa classe atualmente em uso: *fluconazol*, *itraconazol* e *voriconazol*. O fluconazol é utilizado no tratamento de infecções causadas pela espécie *Candida*.

Usos clínicos

O fluconazol é o medicamento de escolha para tratamento de infecções envolvendo *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis*, porém não nos casos de infecções envolvendo *C. glabrata* ou *C. krusei* (ver Tabela 52.2) (10).

Regimes de dosagem

O fluconazol pode ser administrado por via oral ou intravenosa. A dose comum é de 400 mg por dia em uma única dose. Recomenda-se a administra-

Terapia antifúngica para candidíase invasiva

Organismo	Medicamento de primeira linha	Medicamento alternativo
<i>Candida albicans</i>	Fluconazol	Equinocandina
<i>Candida tropicalis</i>	Fluconazol	Equinocandina
<i>Candida parapsilosis</i>	Fluconazol	Anfotericina B
<i>Candida glabrata</i>	Equinocandina	Anfotericina B
<i>Candida krusei</i>	Equinocandina	Anfotericina B

Adaptação da Referência 10.

ção de doses diárias de 800 mg em pacientes clinicamente instáveis. O período até atingir os níveis de equilíbrio após o início da terapia é de quatro a cinco dias, podendo ser encurtado dobrando a dose inicial. Ajustes são necessários na disfunção renal: se a depuração de creatinina for menor do que 50 mL/min, a dose deve ser reduzida em 50% (9).

Interações medicamentosas

Os triazóis inibem o sistema enzimático do citocromo P450 no fígado e podem potencializar a atividade de diversos medicamentos. Para o fluconazol, as interações significativas incluem a fenitoína, a cisaprida e as estatinas (lovastatina, atorvastatina) (9).

Toxicidade

O fluconazol é principalmente destituído de toxicidade séria. Embora tenham sido documentadas elevações assintomáticas no nível de enzimas hepáticas, são raros os relatos de necrose grave ou mesmo fatal durante terapias com fluconazol em pacientes portadores do HIV (16).

Equinocandinas

As equinocandinas são agentes antifúngicos ativos contra um espectro mais amplo da espécie *Candida* em comparação com o fluconazol (exceto o tipo *C. parapsilosis*) (10). Essa classe de medicamentos inclui *caspofungina*, *micafungina* e *anidulafungina*. Esses agentes podem ser usados no tratamento de candidíase invasiva envolvendo os organismos *C. albicans* e *C. tropicalis*. Além disso, são os medicamentos preferidos para o tratamento de infecções causadas pelos fungos *C. glabrata* e *C. krusei* (10). Alguns profissionais também preferem as equinocandinas para profilaxia de candidíase invasiva em pacientes instáveis ou imunocomprometidos (10).

Caspofungina

A caspofungina é o medicamento principal desta classe e equivale à anfotericina no tratamento de candidíase invasiva (17). A administração deste medicamento é por via intravenosa e a dose IV usada é de 70 mg inicialmente e, a partir de então, 50 mg por dia. Como ocorre com todas as equinocandinas, não é necessário fazer ajustes na dose para insuficiência renal (18).

Outros medicamentos

A anidulafungina (200 mg IV no primeiro dia e, a seguir, 100 mg IV todos os dias) e a micafungina (100 mg IV diariamente) são equivalentes à caspofungina (10), porém a experiência clínica com esses medicamentos não é significativa.

Toxicidade

As equinocandinas são relativamente atóxicas. Possivelmente ocorram elevações transitórias nas enzimas hepáticas, sendo que há alguns relatos ocasionais de disfunção hepática associada ao uso desses medicamentos (18).

CARBAPENÊMICOS

Os carbapenêmicos possuem o espectro mais amplo de atividade antibacteriana de qualquer classe de antibióticos atualmente disponíveis no mercado. Existem quatro carbapenêmicos disponíveis para uso clínico: *imipeném*, *meropeném*, *doripeném* e *ertapeném*. A Tabela 52.3 apresenta algumas características importantes desses medicamentos. A descrição a seguir se limita ao imipeném e ao meropeném, que, atualmente, são os carbapenêmicos mais populares. É extremamente difícil distinguir o doripeném do meropeném. O ertapeném não é ativo contra a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, o que o torna menos desejável para uso em pacientes críticos.

Espectro da atividade

O imipeném e o meropeném são ativos contra todos os patógenos bacterianos comuns, excetuando-se o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e os enterococos resistentes à vancomicina (19). Como ilustram as Figuras 52.1 e 52.2, o imipeném é um dos agentes mais ativos contra os bacilos aeróbios Gram-negativos e também contra a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* (embora um pouco menos). Esses agentes também dão cobertura para pneumococos, estafilococos sensíveis à meticilina, estafilococos coagulase negativos e anaeróbios, incluindo *Bacteroides fragilis* e *Enterococcus faecalis*. Além disso, a resistência adquirida aos carbapenêmicos aumentou muito menos em comparação com outros antimicrobianos usados em cuidados intensivos (19).

Usos clínicos

O espectro amplo de atividade torna o imipeném e o meropeném medicamentos adequados para cobertura antibiótica empírica nos casos de suspeita de infecções Gram-negativas (p. ex., infecções abdominais) ou infecções aeróbias e anaeróbias mistas (p. ex., infecções pélvicas). O imipeném é também bastante eficaz nas coberturas empíricas como agente único em pacientes neutropênicos febris (20). O meropeném atravessa rapidamente a barreira hematencefálica (21) e pode ser usado em coberturas antibióticas empíricas em casos de suspeita de meningite Gram-negativa.

Os carbapenêmicos				
Característica	Imipeném	Meropeném	Doripeném	Ertapeném
Dose	0,5 g a cada 6 horas	2 g a cada 6 horas	0,5 g a cada 8 horas	1 g a cada 24 horas
Risco de convulsão	Sim	Não [†]	Não	Possível
Atividade de <i>Pseudomonas</i>	Sim	Sim	Sim	Não
Ajuste na dose renal	Sim	Sim	Sim	Sim

[†]O meropeném não provoca convulsões, mas pode reduzir os níveis séricos do ácido valproico, e aumenta o risco de convulsões em pacientes que estiverem fazendo tratamento com este anticonvulsivante.

Regimes de dosagem

Os carbapenêmicos devem ser administrados somente pela via intravenosa. O imipeném é desativado por enzimas que se localizam na superfície luminal dos túbulos renais proximais, de maneira que é impossível atingir níveis elevados do medicamento na urina. Para superar esse tipo de problema, a preparação comercial de imipeném contém cilastatina, um inibidor de enzimas (22). Existe no mercado um medicamento com combinação de imipeném e cilastatina. *A dose usada desta preparação combinada é de 500 mg em intervalos de seis horas.* Nas suspeitas de infecções causadas por *Pseudomonas*, a dose deve ser duplicada para um grama a cada seis horas. No caso de insuficiência renal, a dose deve ser reduzida em 50 a 75% (23).

O meropeném não necessita de adição de cilastatina. A dose usada é de um grama IV, em intervalos de oito horas, podendo ser aumentada para dois gramas em cada oito horas para tratamento de infecções mais sérias. Recomenda-se diminuir a dose em 50% no caso de pacientes com insuficiência renal (23).

Efeitos adversos

O maior risco associado ao uso do imipeném é o de *convulsões generalizadas*, cuja incidência foi documentada em 1 a 3% de pacientes que receberam o medicamento (22). Grande parte dos casos de convulsão ocorre em pacientes com histórico de distúrbios convulsivos ou com massa intracraniana que receberam dose ajustada de imipeném para tratamento de insuficiência renal (22).

O risco de convulsões com meropeném é baixo (19, 21). Entretanto, o meropeném pode reduzir os níveis séricos do ácido valproico, aumentando, por outro lado, o risco de convulsões em pacientes que estiverem em tratamento com este anticonvulsivante (19).

Reatividade cruzada

Às vezes, os pacientes com hipersensibilidade à penicilina podem apresentar reação de hipersensibilidade aos carbapenêmicos. Embora a incidência dessa reação cruzada seja desconhecida, geralmente, as reações alérgicas incluem erupção cutânea ou urticária e dificilmente colocam a vida do paciente em risco (24).

Comentário

O antibiótico ideal deveria ser eficaz contra todos os patógenos e não produzir reações adversas. O meropeném se aproxima mais desse ideal do que qualquer antibiótico atualmente disponível no mercado, sendo que o imipeném fica em segundo lugar. Esses agentes têm sido os favoritos durante vários anos porque dão cobertura a quase tudo, simplificando a seleção da cobertura antibiótica empírica. O meropeném com adição de vancomicina (para MRSA) provê cobertura empírica adequada para a maioria dos pacientes de UTI (a menos que haja na UTI algum problema com enterococos resistentes à vancomicina). Uma das alternativas é a adição de fluconazol na cober-

tura empírica nos casos em que houver possibilidade de candidíase invasiva. Isso deve ser suficiente. Considerando-se que o risco de convulsões com o uso de imipeném geralmente é superestimado, não haverá nenhum problema se a dose for ajustada para insuficiência renal.

CEFALOSPORINAS

O lançamento da primeira cefalosporina (cefalotina) em 1964 foi seguido de um pequeno exército de outras cefalosporinas, sendo que atualmente há 20 cefalosporinas diferentes disponíveis para uso clínico (24, 25). Esses agentes são divididos em *gerações*, e a Tabela 52.2 apresenta alguns dos agentes parenterais das primeiras quatro gerações.

Gerações de cefalosporinas

As cefalosporinas de *primeira geração* são primariamente ativas contra os cocos Gram-positivos aeróbios, mas não são ativas contra o *Staphylococcus epidermidis* ou as cepas resistentes à meticilina de *S. aureus*. O agente intravenoso popular nesse grupo é a cefazolina.

As cefalosporinas de *segunda geração* exibem atividade antibacteriana mais forte contra os bacilos aeróbios e anaeróbios Gram-negativos de origem entérica. Os agentes parenterais populares nesse grupo são a cefoxitina e o cefamandol.

As cefalosporinas de *terceira geração* têm maior atividade antibacteriana contra os bacilos aeróbios Gram-negativos, incluindo *P. aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*, mas são menos ativas contra os cocos aeróbios Gram-positivos do que os agentes de primeira geração. Os agentes parenterais populares nesse grupo são a ceftriaxona e a ceftazidima. A ceftriaxona é popular para o tratamento da pneumonia grave adquirida na comunidade e é ativa contra os pneumococos resistentes à penicilina e ao *H. influenzae*. A ceftazidima é um antibiótico antipseudomonas popular, embora venha sendo substituído por um medicamento (Cefepima) da geração seguinte de cefalosporinas.

As cefalosporinas de *quarta geração* retêm a atividade contra os organismos Gram-negativos, mas acrescentam alguma cobertura Gram-positiva. O único medicamento nessa geração é a cefepima, que possui o espectro

Gerações de cefalosporinas parenterais

Agente	Geração	Cocos [§] Gram+	Bacilos Gram-	<i>P.</i> <i>aeruginosa</i>	<i>B.</i> <i>fragilis</i>	<i>H.</i> <i>influenzae</i>
Cefazolina	1	++++	++	-	-	++
Cefoxitina	2	++	++++	-	++	++
Ceftriaxona	3	++	++++	-	-	++++
Ceftazidima	3	-	++++	++++	-	++++
Cefepim	4	++	++++	++++	-	++++

[§]Não inclui os estafilococos coagulase-negativos ou resistentes à meticilina, ou enterococos. A atividade antibacteriana relativa é indicada pelo número de sinais (+). Adaptada da Referência 24.

antibacteriano Gram-negativo da ceftazidima (i. e., ela cobre *P. aeruginosa*), mas também é ativa contra os cocos Gram-positivos (p. ex., estreptococos e estafilococos sensíveis à meticilina).

Existe uma *quinta geração* de cefalosporinas, a ceftarolina, cuja atividade se assemelha à dos medicamentos da quarta geração, porém também é ativa contra o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (25). Esse medicamento não foi incluído na Tabela 52.4, porque não há experiência clínica com a ceftarolina em UTIs, pelo menos até o presente momento.

Regimes de dosagem

As doses das cefalosporinas parenterais mais populares são mostradas na Tabela 52.5, junto com os ajustes de dose para a insuficiência renal. Nota-se que a dose na insuficiência renal é ajustada aumentando o intervalo de dose, em vez de reduzir a quantidade do medicamento dada a cada dose (22). Isso é feito para preservar o efeito bactericida dependente de concentração. Nota-se também que a ceftriaxona não requer ajuste de dose na insuficiência renal.

Toxicidade

As reações adversas às cefalosporinas são incomuns e inespecíficas (p. ex., náuseas, exantema e diarreia). Há uma incidência de 5 a 15% de antigenicidade cruzada com a penicilina (24). Por essa razão, as cefalosporinas devem ser evitadas em pacientes com histórico de reação anafilática prévia à penicilina.

Comentário

As únicas cefalosporinas que ainda têm algum valor em UTIs são a ceftriaxona (para terapia empírica de pneumonias sérias adquiridas na comunidade) e a cefepima (para cobertura empírica de patógenos entéricos Gram-negativos)*.

Dosagem intravenosa para as cefalosporinas mais comuns

Agente	Infecções sérias	Insuficiência renal*
Cefazolina	1 g a cada 6 h	1 g a cada 24 h
Ceftriaxona	2 g a cada 12 h	2 g a cada 12 h
Ceftazidima	2 g a cada 8 h	2 g a cada 48 h
Cefepima	2 g a cada 8 h	2 g a cada 24 h

*Da Referência 22.

*N. de R.T. O perfil de resistência antimicrobiana tem grande variação em diferentes locais, sendo impossível estabelecer diretrizes universais sobre a escolha do antibiótico. Para tanto, deve-se conhecer o perfil local de resistência antimicrobiana para a definição de antibioticoterapia local. Desta forma, um antibiótico sem “valor” em uma localidade pode ser eficaz em outra. No Brasil, a ceftazidima não foi tão comumente empregada como na Europa e nos EUA, podendo ser, ainda, um antibiótico “de algum valor” em nosso meio.

AS FLUOROQUINOLONAS

A era das fluoroquinolonas iniciou na metade da década de 1980 com o lançamento da norfloxacin. A partir de então, várias fluoroquinolonas foram introduzidas no mercado, embora somente três ainda sobrevivam: ciprofloxacina, levofloxacina e moxifloxacina.

Alterando o espectro de atividade

As fluoroquinolonas são ativas contra os estafilococos sensíveis à meticilina, sendo que os agentes mais recentes (levofloxacina e moxifloxacina) são ativos contra os estreptococos (incluindo os pneumococos resistentes à penicilina) e contra organismos "atípicos", como o *Mycoplasma pneumoniae* e o *Hemophilus influenza* (26). Quando foram introduzidas pela primeira vez, as fluoroquinolonas eram bastante ativas contra bacilos aeróbios Gram-negativos, incluindo o *Pseudomonas aeruginosa*, porém o surgimento rápido de resistência reduziu sua atividade contra organismos Gram-negativos, conforme mostram as Figuras 52.1 e 52.2.

O desenvolvimento de resistência em organismos Gram-negativos reduziu drasticamente o uso de fluoroquinolonas em UTIs. A levofloxacina e a moxifloxacina são usadas principalmente no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, em exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e em infecções no trato urinário sem complicações.

Regimes de dosagem

A Tabela 52.6 mostra os regimes de dosagem intravenosa para as quinolonas. As quinolonas mais recentes possuem meias-vidas mais longas que a ciprofloxacina e requerem apenas uma dose diária. Os ajustes de dose para insuficiência renal se aplicam a todos os medicamentos dessa família, excetuando-se a moxifloxacina, cujo metabolismo ocorre no fígado (26).

Interações medicamentosas

A ciprofloxacina interfere no metabolismo hepático da teofilina e da varfarina e pode potencializar as ações desses medicamentos (27, 28). A ciprofloxacina causa aumento de 25% nos níveis séricos da teofilina, e a terapia combinada tem resultado em toxicidade sintomática por teofilina (29). Embora não sejam necessários ajustes de dose, os níveis séricos de teofilina e os tempos

Regimes de doses para as fluoroquinolonas		
Agente	Infecções sérias	Insuficiência renal*
Ciprofloxacina	400 mg a cada 8 h	400 mg a cada 18 h
Levofloxacina	500 mg a cada 24 h	250 mg a cada 48 h
Moxifloxacina	400 mg a cada 24 h	400 mg a cada 24 h

*Da Referência 22.

de protrombina (TP) devem ser monitorados cuidadosamente quando a ciprofloxacina for dada em combinação com esses dois agentes.

Toxicidade

As fluoroquinolonas são relativamente seguras. Reações neurotóxicas (confusão, alucinações, convulsões) podem se desenvolver dias após o início da terapia com quinolona em 1 a 2% dos pacientes (30). O prolongamento do intervalo QT e a taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*) foram relatados em pacientes recebendo todas as quinolonas, exceto a moxifloxacina, mas é uma ocorrência rara (31).

Comentário

A resistência emergente dos patógenos Gram-negativos às fluoroquinolonas eliminou esta classe de medicamentos do formulário das UTIs. A levofloxacina é um antibiótico popular para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade e nas exacerbações de DPOC, porém, na maioria das vezes, essas condições são tratadas fora de UTIs.

PENICILINAS

A penicilina descoberta por Alexander Fleming em 1929 é a benzilpenicilina, ou penicilina G, que é (era) ativa contra os estreptococos aeróbios (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) e a flora oral anaeróbia. O surgimento recente de pneumococos resistentes à penicilina, junto com medicamentos de espectro mais amplo para tratamento de infecções anaeróbias, praticamente eliminou a penicilina G das UTIs.

Penicilinas de espectro ampliado

As penicilinas nessa categoria possuem um espectro antibacteriano estendido, que cobre os bacilos Gram-negativos aeróbios. Essa categoria inclui as aminopenicilinas (ampicilina e amoxicilina), as carboxipenicilinas (carbenicilina e ticarcilina) e as ureidopenicilinas (azlocilina, mezlocilina e piperacilina). Todos os grupos são ativos contra os patógenos Gram-negativos, mas os dois últimos grupos são ativos contra *P. aeruginosa* (32). Esses agentes também são conhecidos como penicilinas antipseudomonas. O medicamento mais popular nessa classe é a piperacilina, que está disponível em uma combinação especial (ver a seguir).

Piperacilina-tazobactam

Quando usada em infecções Gram-negativas graves, a piperacilina é mais frequentemente dada em combinação com tazobactam, um inibidor da β -lactamase que possui atividade sinérgica quando combinado com a piperacilina. O produto comercial contém piperacilina em uma relação de 8:1 com o tazobactam. A dose recomendada da combinação é de 3,375 gramas (3 g de piperacilina e 375 mg de tazobactam) IV a cada quatro a seis horas.

Na presença de insuficiência renal, a dose deve ser alterada para 2,25 gramas a cada oito horas (33).

Comentário

A combinação entre piperacilina e tazobactam é o medicamento favorito para cobertura de casos suspeitos de infecções Gram-negativas em UTIs. No entanto, as Figuras 52.1 e 52.2 mostram que existem medicamentos mais eficazes do que a piperacilina-tazobactam para cobertura empírica e para o tratamento de infecções Gram-negativas em UTIs.

VANCOMICINA E SUAS ALTERNATIVAS

A vancomicina é – e tem sido – por muitos anos uma das bases da antibioterapia em UTIs.

Espectro antibacteriano

A vancomicina é ativa contra todos os cocos Gram-positivos, incluindo todas as cepas de *Staphylococcus aureus* (coagulase-positivos, coagulase-negativos, sensíveis à meticilina, resistentes à meticilina), bem como estreptococos aeróbios e anaeróbios (incluindo os pneumococos e enterococos) (34). Ela é o medicamento de escolha para os pneumococos resistentes à penicilina e é um dos agentes mais ativos contra o *Clostridium difficile*. Os enterococos podem ser resistentes à vancomicina. A prevalência de enterococos resistentes à vancomicina (ERV) varia de 2 a 60%, dependendo da espécie envolvida (34).

Uso clínico

A vancomicina é o medicamento de escolha para infecções causadas por MRSA e *Staphylococcus epidermidis*. Porém, até dois terços da vancomicina usada em UTIs não são dirigidos a um patógeno específico, mas são usados para a cobertura antibiótica empírica em pacientes com suspeita de infecções (35). A popularidade da vancomicina nos regimes antibióticos empíricos é um reflexo do papel destacado desempenhado pelo MRSA e *S. epidermidis* nas infecções relacionadas à UTI.

Regimes de dosagem

A dosagem de vancomicina deve ser ajustada com base no peso corporal e na função renal.

Dosagem com base no peso

Com frequência, as recomendações da dosagem-padrão para a vancomicina (1 g IV a cada 12 horas para função renal normal) resultam em níveis subterapêuticos no sangue. Como resultado, nos dias atuais, passou-se a se recomendar a dosagem de vancomicina com base no peso. A dose de ataque

para a maioria dos pacientes varia de 15 a 20 mg/kg, sendo recomendável aplicar *doses de carga* maiores de 25 a 30 mg/kg em *pacientes críticos* (36). Pode-se utilizar o PCR, a menos que esteja mais de 20% acima do limite superior normal do PCI. No caso de pacientes com excesso de peso, o ajuste do peso corporal poderá ser calculado com base na Equação 52.1 (37).

Depois da aplicação da dose de ataque, a dosagem subsequente poderá ser determinada de acordo com a função renal e com a meta do nível de vancomicina no sangue. A Tabela 52.7 apresenta o exemplo de um nomograma de dosagem de vancomicina com base no peso corporal e uma meta para o nível do medicamento no sangue. A maior parte das farmácias hospitalares possuem nomogramas e tem condições de calcular a dose adequada de vancomicina para cada paciente. Após o início da dosagem, os níveis séricos de vancomicina são utilizados para ajustar o regime de dosagem.

NÍVEIS DO MEDICAMENTO: recomenda-se monitorar os níveis sanguíneos de vancomicina nas situações em que o medicamento for utilizado no tratamento de infecções sérias. Em geral, é possível atingir níveis farmacológicos estáveis depois da quarta dose intravenosa (36). Níveis sanguíneos mínimos acima de 10 mg/L evitam o desenvolvimento de resistência. Nos casos de infecções sérias, *os níveis sanguíneos mínimos recomendados variam de 15 a 20 mg/L* (36).

Gerações de cefalosporinas parenterais

Eliminação de creatinina (mL/min)	Peso (kg)			
	60 a 69	70 a 79	80 a 89	90 a 99
> 80	1.000 mg A cada 12 horas	1.250 mg A cada 12 horas	1.250 mg A cada 12 horas	1.500 mg A cada 12 horas
70-79	1.000 mg A cada 12 horas	1.250 mg A cada 12 horas	1.250 mg A cada 12 horas	1.250 mg A cada 12 horas
60-69	750 mg A cada 12 horas	1.000 mg A cada 12 horas	1.000 mg A cada 12 horas	1.250 mg A cada 12 horas
50-59	1.000 mg A cada 18 horas	1.000 mg A cada 18 horas	1.250 mg A cada 18 horas	1.250 mg A cada 18 horas
40-49	750 mg A cada 18 horas	1.000 mg A cada 18 horas	1.250 mg A cada 18 horas	1.250 mg A cada 18 horas
30-39	750 mg A cada 24 horas	1.000 mg A cada 24 horas	1.250 mg cada 24 horas	1.250 mg A cada 24 horas
20-29	750 mg A cada 24 horas	1.000 mg A cada 36 horas	1.250 mg A cada 36 horas	1.250 mg A cada 36 horas
10-19	1.000 mg A cada 48 horas	1.000 mg A cada 48 horas	1.250 mg A cada 48 horas	1.250 mg A cada 48 horas
< 10	Repetir a dose a partir do momento em que o nível sérico de vancomicina for inferior a 20 mg/L.			

Com base em um nível alvo de vancomicina (nível mínimo) de 15 a 20 mg/L. De UptoDate (www.uptodate.com). Acesso em junho de 2013.

Toxicidade

A administração rápida da vancomicina pode ser acompanhada por vasodilatação, rubor e hipotensão (síndrome do homem vermelho), como resultado da liberação de histamina pelos mastócitos (34). O gatilho dessa liberação é desconhecido, mas lentificar a taxa de infusão (para menos de 10 mg/minuto) geralmente corrige o problema.

Os relatos originais de nefrotoxicidade induzida pela vancomicina provavelmente se basearam nas impurezas da preparação do medicamento ou em outros medicamentos nefrotóxicos, tendo-se em vista que os relatos mais recentes não confirmaram a incidência de nefrotoxicidade na monoterapia à base de vancomicina (34). Há evidências de trombocitopenia imunomediada em 20% de pacientes que receberam vancomicina (38), e a ocorrência de neutropenia induzida pela vancomicina foi documentada em 2 a 12% de pacientes que receberam o medicamento por mais de sete dias (39).

Comentário

A vancomicina continua a ter uma participação sólida em UTIs, embora seja necessário aplicar medicamentos alternativos no tratamento de infecções com enterococos resistentes à vancomicina e em pacientes que não conseguem usar a vancomicina (p. ex., devido a reações tóxicas). Há também uma grande necessidade de substituir a vancomicina para diminuir o uso desse medicamento e lentificar a taxa de resistência microbiana.

Alternativas

A Tabela 52.8 apresenta uma lista de antibióticos como alternativas para a vancomicina.

Linezolida

A linezolida é um antibiótico sintético com o mesmo espectro de atividade que a vancomicina (incluindo o MRSA), sendo também um medicamento

Gerações de cefalosporinas parenterais

Antibiótico	Regimes de dosagem e comentários
Linezolida	Dosagem: 400-600 mg IV a cada 12 horas. Comentário: atualmente é o medicamento mais próximo para substituir a vancomicina.
Daptomicina	Dosagem: 4-6 mg IV a cada 24 horas. Comentário: não é eficaz para tratamento de pneumonia (é desativada pelos surfactantes do pulmão).
Quinupristina-Daltopristina	Dosagem: 7,5 mg/kg IV a cada 8-12 horas. Comentário: o uso deste medicamento foi restringido devido aos efeitos colaterais (p. ex., mialgias e artralguas dolorosas).

bastante ativo contra os ERVs (34). A dose intravenosa é de 600 mg duas vezes ao dia. A linezolida tem melhor penetração nas secreções pulmonares do que a vancomicina, embora alguns estudos originais que sugeriram a obtenção de resultados melhores com a linezolida no tratamento de pneumonia causada por MRSA não tenham sido confirmados em uma revisão de todos os estudos disponíveis (40).

Embora a linezolida possa ser usada como medicamento substituto da vancomicina, já está começando a surgir alguma resistência (34). A toxicidade associada ao uso da linezolida inclui trombocitopenia (com uso prolongado) (34), neuropatia ótica parcialmente reversível (41) e síndrome serotoninérgica (ver Tabela 42.3).

Daptomicina

A daptomicina é um antibiótico natural ativo contra organismos Gram-positivos, incluindo MRSA e ERV (34). A dose intravenosa recomendada varia de 4 a 6 mg/kg para aplicação uma vez ao dia. Recomendam-se reduções na dosagem para eliminação de creatinina inferior a 30 mL/minuto (34).

A daptomicina pode ser utilizada no tratamento de infecções nos tecidos moles ou de bacteriemias envolvendo MRSA e ERV (34). Entretanto, não pode ser usada para tratar pneumonias (42) devido à desativação pelos surfactantes pulmonares. A toxicidade mais grave da daptomicina é a miopatia nos músculos esqueléticos e, portanto, recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos da creatina fosfoquinase (CPK, do inglês *creatine phosphokinase*) durante as terapias com esse medicamento (34).

Quinupristina-dalfopristina

A quinupristina-dalfopristina é uma combinação de compostos naturais e foi o primeiro antibiótico lançado no mercado para tratamento de infecções por ERV. A dose recomendada é de 7,5 mg IV em intervalos de oito horas (34). O uso principal deste medicamento é no tratamento de infecções causadas por ERVs, sendo que a ocorrência de efeitos colaterais problemáticos, incluindo artralgias e mialgias dolorosas, restringiu o uso dessa combinação de compostos naturais (34).

PALAVRA FINAL

Uma abordagem simplificada

A primeira regra dos antibióticos é tentar não usá-los, e a segunda regra é tentar não usar um número excessivo deles por muito tempo. Se a cobertura antibiótica empírica for necessária enquanto se aguardam os resultados das culturas, a combinação de *vancomicina* e *meropeném* é suficiente na maioria das infecções. A adição de *fluconazol* ou *caspofungina* é uma alternativa nas situações em que a candidíase invasiva for uma grande preocupação. A antibioticoterapia poderá se adequar aos resultados das culturas ou ser descontinuada se as culturas forem estéreis (a menos que haja suspeita da presen-

ça de candidíase invasiva; nessa circunstância, a terapia antifúngica deverá prosseguir até que se obtenha alguma resposta). É importante lembrar-se de que a presença de febre e de leucocitose é um sinal de inflamação sistêmica, e não de infecção. Apenas 25 a 50% dos pacientes de UTIs com sinais de inflamação sistêmica apresentarão infecção documentada (ver no Capítulo 14).

REFERÊNCIAS

Aminoglicosídeos

1. Craig WA. Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin* 2011; 27:107–111.
2. Babinchak T, Badal R, Hoban D, Hackel M, et al. Trends in susceptibility of selected gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal infections in North America: SMART 2005-2010. *Diag Micro Infect Dis* 2013; 76:379–381.
3. Martinez JA, Cobos-Triqueros N, Soriano A, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:3590–3596.
4. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007:1095.
5. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17:503–528.
6. Wilson SE. Aminoglycosides: assessing the potential for nephrotoxicity. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 171(Suppl):24–30.
7. Lippmann M, Yang E, Au E, Lee C. Neuromuscular blocking effects of tobramycin, gentamicin, and cefazolin. *Anesth Analg* 1982; 61:767–770.
8. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330:179–1810.

Agentes antifúngicos

9. Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A, et al. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin N Am* 2003; 17:159–191.
10. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:96–128.
11. Bult J, Franklin CM. Using amphotericin B in the critically ill: a new look at an old drug. *J Crit Illness* 1996; 11:577–585.
12. Carlson MA, Condon RE. Nephrotoxicity of amphotericin B. *J Am Coll Surg* 1994; 179:361–381.
13. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340:764–771.
14. Wingard JR, Kublis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1402–1407.
15. Wade WL, Chaudhari P, Naroli JL, et al. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex. *Diag Microbiol Infect Dis* 2013; 76:361–367.
16. Gearhart MO. Worsening of liver function with fluconazole and a review of azole antifungal hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994; 28:1177–1181.
17. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020–2029.
18. Echinocandins. In: McEvoy GK, ed. AHFS Drug Information, 2012. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2012:528–538.

Carbapenêmicos

19. Baughman RP. The use of carbapenems in the treatment of serious infections. *J Intensive Care Med* 2009; 24:230–241.
20. Freifield A, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995; 13:165–176.
21. Cunha B. Meropenem for clinicians. *Antibiotics for Clinicians* 2000; 4:59–66.
22. Hellinger WC, Brewer NS. Imipenem. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:1074–1081.
22. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA, et al. eds. *Drug prescribing in renal failure*. 3rd ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1994.
23. Carbapenems. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2012:166–182.

Cefalosporinas

24. Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infect Dis Clin N Am* 2000; 14:1–10.
25. Cephalosporins: General statement. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2012:68–83.

Fluoroquinolonas

26. Rotschafer JC, Ullman MA, Sullivan CJ. Optimal use of fluoroquinolones in the intensive care setting. *Crit Care Clin* 2011; 27:95–106.
27. Walker RC, Wright AJ. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:1249–1259.
28. Robson RA. The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. *Am J Med* 1992; 92(Suppl 4A):22S–26S.
29. Maddix DS. Do we need an intravenous fluoroquinolone? *West J Med* 1992; 157:55–59.
30. Finch C, Self T. Quinolones: recognizing the potential for neurotoxicity. *J Crit Illness* 2000; 15:656–657.
31. Frothingham R. Rates of torsade de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacother* 2001; 21:1468–1472.

Penicilinas

32. Wright AJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:290–307.
33. Piperacillin and Tazobactam. In: McEvoy GK, ed. *AHFS drug information*, 2012. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 2012:340–344.

Vancomicina

34. Nailor MD, Sobel JD. Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, teicoplanin, quinupristin/dalfopristin, oxazolidinones, daptomycin, dalbavancin, and telavancin. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23:965–982.
35. Ena J, Dick RW, Jones RN. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. *JAMA* 1993; 269:598–605.
36. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health System Pharmacists, the Infectious Disease Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66:82–98.
37. Leong JVB, Boro MS, Winter ME. Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population. *Am J Health-Syst Pharm* 2011; 68:599–603.
38. Von Drygalski A, Curtis B, Bougie DW, et al. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 356:904–910.

39. Black E, Lau TT, Ensom MHH. Vancomycin-induced neutropenia. Is it doseor duration-related? *Ann Pharmacother* 2011; 45:629–638.

Alternativas à vancomicina

40. Kali AC, Murthy MH, Hermsen ED, et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1802–1808.
41. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, et al. Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology* 2006; 66:595–598.
42. Daptomycin. In: McEvoy GK, ed. *AHFS drug information*, 2012. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 2012:454–457.

MEDICAMENTOS HEMODINÂMICOS

*Na ressuscitação bem-sucedida do paciente em choque,
o médico alcança sua maior vitória.*

Evan Geller
1993

O suporte farmacológico da pressão arterial (PA) e do fluxo sanguíneo é uma das práticas fundamentais no cuidado de pacientes críticos. Este capítulo descreve os principais medicamentos que são usados para suporte circulatório na UTI, incluindo apenas medicamentos que são administrados por infusão intravenosa contínua. A última seção do capítulo inclui um breve comentário sobre as desvantagens dos medicamentos de suporte circulatório nos pacientes muito graves.

CATECOLAMINAS

As catecolaminas são medicamentos que promovem o fluxo sanguíneo e a PA por estimular os receptores adrenérgicos. Os diferentes tipos de receptores adrenérgicos são resumidos na Tabela 53.1, e os efeitos das catecolaminas sobre esses receptores são apresentados na Tabela 53.2. Independentemente das diferenças na ativação dos receptores adrenérgicos e nas respos-

Receptores adrenérgicos e respostas associadas		
Receptores α	Receptores β -1	Receptores β -2
Vasoconstrição	Cardioaceleração	Vasodilatação
Dilatação da íris	Aumento da contratilidade cardíaca	Broncodilatação
Piloereção	Lipólise	Aumento da glicólise
		Relaxamento uterino

tas fisiológicas, *nenhuma catecolamina se mostrou superior à outra para melhorar os desfechos clínicos* (1, 2).

Dobutamina

A dobutamina é uma catecolamina sintética que é classificada como um *inodilatador*, porque tem efeito inotrópico positivo e vasodilatador.

Ações

A dobutamina é, primariamente, um agonista do receptor β_1 , mas também tem uma fraca atividade agonista do receptor β_2 . A estimulação do receptor β_1 produz um aumento na frequência cardíaca (FC) e no volume de ejeção, ao passo que a estimulação do receptor β_2 produz vasodilatação periférica (3, 4). O aumento do volume de ejeção pela dopamina é apresentado na Figura 53.1 (4). Como o aumento no volume de ejeção cardíaco é acompanhado por redução na resistência vascular sistêmica (RVS), a PA em geral permanece inalterada ou aumenta discretamente (3). A resposta à dobutamina, contudo, pode variar amplamente em pacientes críticos (5).

A estimulação cardíaca produzida pela dobutamina frequentemente é acompanhada por aumento no trabalho cardíaco e no consumo miocárdico de O_2 (3). Esses efeitos podem ser deletérios na insuficiência cardíaca, porque o trabalho cardíaco e as necessidades miocárdicas de energia já estão elevadas no miocárdio em falência (2).

Usos clínicos

A dobutamina tem sido usada para aumentar o débito cardíaco (DC) em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada em virtude de disfunção sistólica. Contudo, os efeitos desfavoráveis da dobutamina sobre a energética miocárdica geraram uma preferência por outros inodilatadores no manejo agudo da insuficiência cardíaca descompensada (ver Capítulo 13). A dobutamina permanece sendo o agente inotrópico preferido para o tratamento da depressão miocárdica associado com choque séptico (1), mas geralmente precisa ser combinada com um agente vasoconstritor (p. ex., noradrenalina) para elevar a PA.

Efeitos das catecolaminas sobre os receptores adrenérgicos

Catecolamina	Tipo de receptor		
	α	β -1	β -2
Dobutamina	-	++	+
Dopamina (dose moderada)	-	+++	+++
Dopamina (alta dose)	++	+++	+++
Adrenalina	+++	++++	+++
Noradrenalina	+++	+	-
Fenilefrina	+++	-	-

Esquema terapêutico

A dobutamina é iniciada em uma velocidade de infusão de 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (sem uma dose de ataque), e isso pode ser aumentado em incrementos de 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, se necessário, para atingir o efeito desejado. (Um cateter de artéria pulmonar [CAP] geralmente é necessário para guiar a dose da dobutamina.) A faixa habitual de dose é de 5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (3), mas doses de até 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ têm sido usadas com segurança (5). A terapia deve ser orientada por objetivos hemodinâmicos, e não por velocidades de infusão pré-selecionadas.

Efeitos adversos

A dobutamina produz apenas discretos aumentos na FC (5-15 bpm) na maioria dos pacientes, mas ocasionalmente causa taquicardia significativa (aumentos na frequência > 30 bpm) (3), que pode ser deletéria em pacientes com doença arterial coronariana (DAC). Como todos os agentes inotrópicos positivos, a dobutamina é contraindicada para pacientes com miocardiopatia hipertrófica.

Dopamina

A dopamina é uma catecolamina endógena que serve como precursor da noradrenalina. Quando administrada como um medicamento exógeno, a dopamina produz uma variedade de efeitos dose-dependentes, descritos a seguir.

Ações

Em *baixa velocidade de infusão* ($\leq 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), a dopamina ativa seletivamente receptores específicos da dopamina nas circulações renal e esplâncnica,

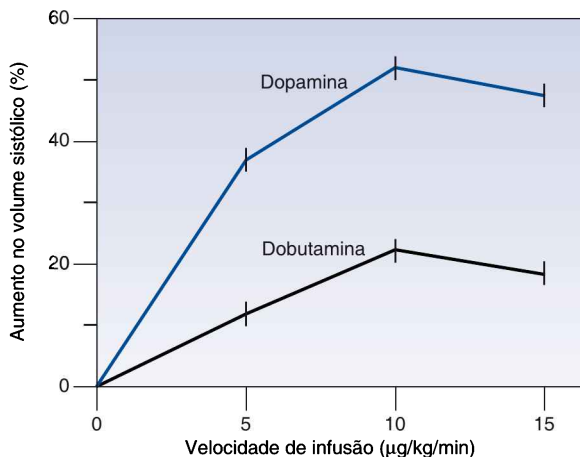


FIGURA 53.1 Aumento do volume de ejeção produzido por doses equivalentes de dobutamina e dopamina em pacientes após derivação cardiopulmonar. Dados da Referência 4.

resultando em aumento do fluxo sanguíneo nessas regiões (6). A dopamina em baixas doses também afeta diretamente as células epiteliais tubulares renais, causando aumento na excreção urinária de sódio (natriurese) e no débito urinário que são independentes das alterações no fluxo sanguíneo renal (6). *Os efeitos renais da dopamina em baixas doses são mínimos ou ausentes em pacientes com insuficiência renal aguda (IRA) (7).*

Em *velocidades intermediárias* (3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), a dopamina estimula os receptores β no coração e na circulação periférica, produzindo aumento na contratilidade miocárdica e na FC, junto com vasodilatação periférica. O resultado global é aumento no DC, que é mostrado na Figura 53.1. Observa-se o maior efeito da dopamina comparado com a dobutamina em velocidades de infusão equivalentes.

Em *velocidades de infusão altas* ($> 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), a dopamina produz ativação dose-dependente dos receptores α nas circulações sistêmica e pulmonar, resultando em vasoconstrição progressiva pulmonar e sistêmica. Esse efeito vasopressor, por aumentar a pós-carga ventricular, pode reduzir o aumento no volume de ejeção produzido por baixas doses de dopamina (4).

Usos clínicos

A dopamina pode ser usada para tratar pacientes com choque cardiogênico e choque séptico, embora outras medidas sejam preferidas nessa situação (ou seja, equipamentos de assistência mecânica são preferidos no choque séptico). A dopamina em baixas doses NÃO é recomendada como terapia para IRA (ver página 640).

Esquema terapêutico

A dopamina geralmente é iniciada em uma velocidade de 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (sem dose de ataque), e a velocidade de infusão é aumentada em incrementos de 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para atingir o efeito desejado. A faixa de dose habitual é de 3 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para aumentar o DC, e 10-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para aumentar a PA. As infusões de dopamina devem ser administradas por grandes veias centrais, porque o extravasamento do medicamento pelas veias periféricas pode causar extensa necrose tecidual.

Efeitos adversos

A taquicardia sinusal e a fibrilação atrial (FA) são relatadas em 25% dos pacientes recebendo infusões de dopamina (8). Outros eventos adversos da dopamina incluem aumento da pressão intraocular (9), hipoperfusão esplâncnica e retardo no esvaziamento gástrico, que pode predispor à pneumonia por aspiração (10).

EXTRAVASAMENTO DE VASOPRESSORES: o risco de necrose tecidual por extravasamento de dopamina é uma preocupação com todas as infusões de vasopressores (vasoconstritores) e a eliminação desse risco é o motivo pelo qual *as grandes veias centrais são recomendadas para todas as infusões de medicamentos vasopressores*. Se a dopamina ou qualquer outro vasopressor escapar de uma veia periférica para os tecidos ao redor, a tendência à necrose isquê-

mica dos tecidos pode ser reduzida pela injeção local de *fentolamina* (um antagonista do receptor α). A recomendação é a injeção de uma solução contendo 5-10 mg de fentolamina em 15 mL de salina isotônica (6).

Adrenalina

A adrenalina é uma catecolamina endógena que é liberada pela medula suprarrenal em resposta ao estresse fisiológico. É o β -agonista natural mais potente.

Ações

A adrenalina estimula os receptores α -adrenérgico e β -adrenérgico (subtipos β_1 e β_2) e produz aumentos dose-dependentes na FC, no volume de ejeção e na PA (11). A adrenalina é um agonista do receptor β_1 mais potente do que a dopamina e produz um maior aumento no volume de ejeção e FC do que doses comparáveis de dopamina (12). Isso é demonstrado na Figura 53.2. A estimulação do receptor α produz uma vasoconstrição periférica não uniforme, com os efeitos mais proeminentes nas circulações subcutânea, renal e esplâncnica. A adrenalina também tem vários efeitos metabólicos, incluindo lipólise, aumento da glicólise e aumento da produção de lactato (por ativação do receptor β) e hiperglicemia por inibição da secreção de insulina mediada pelo receptor α (11, 13).

Usos clínicos

A adrenalina tem um importante papel na ressuscitação da parada cardíaca (ver Capítulo 17), sendo o medicamento de escolha para suporte hemodinâmico no choque anafilático (ver Capítulo 14). A adrenalina também é usada para suporte hemodinâmico no período pós-operatório inicial após cirurgia de derivação cardiopulmonar (4). Embora a adrenalina seja tão eficaz quanto

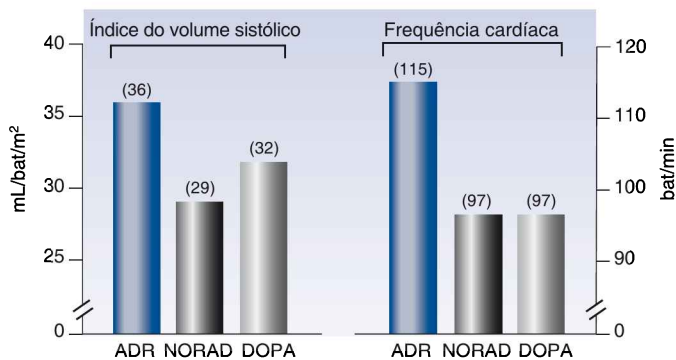


FIGURA 53.2 Efeitos cardíacos da adrenalina (ADR), noradrenalina (NORAD) e dopamina (DOPA) nas velocidades de infusão necessárias para manter a pressão arterial média (PAM) de 75 mmHg em pacientes com choque séptico. Dados da Referência 12.

as outras catecolaminas no choque séptico (12, 13), preocupações sobre efeitos colaterais têm limitado a sua popularidade no choque séptico.

Esquema terapêutico

Os esquemas terapêuticos para a adrenalina na parada cardíaca e choque anafilático são apresentados na Tabela 14.5 (ver Capítulo 14). As infusões de adrenalina não são precedidas por uma dose de ataque. A velocidade de infusão inicial geralmente é de 1-2 $\mu\text{g}/\text{min}$ (ou 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), e a velocidade é aumentada em incrementos de 1-2 $\mu\text{g}/\text{min}$ para atingir o efeito desejado (11). A faixa de dose para aumentar o DC ou corrigir a hipotensão é de 5-15 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Efeitos adversos

A adrenalina cria um maior risco de estimulação cardíaca indesejada (que pode ser deletéria em pacientes com DAC) do que as outras catecolaminas (11, 12). Outros efeitos adversos incluem hiperglicemia, aumento da taxa metabólica e hipoperfusão esplâncnica (que pode danificar a barreira mucosa no intestino) (11-13). As infusões de adrenalina são acompanhadas por um aumento nos níveis de lactato sérico (11), mas isso não é um efeito adverso, porque reflete uma taxa aumentada de glicólise (não de hipóxia tecidual) e o lactato pode ser usado como uma fonte alternativa de energia (ver Capítulo 10).

Noradrenalina

A noradrenalina é uma catecolamina endógena que normalmente age como um neurotransmissor excitatório. Quando usado como um medicamento exógeno, age como um vasopressor.

Ações

A principal ação da noradrenalina é uma vasoconstrição periférica mediada pelos receptores α . Contudo, a resposta adrenérgica à noradrenalina está alterada em pacientes com choque séptico (15). Por exemplo, as infusões de noradrenalina geralmente são acompanhadas por diminuição do fluxo sanguíneo renal (15), mas em pacientes com choque séptico, o fluxo sanguíneo renal é aumentado pela infusão de noradrenalina (15, 16). Alterações similares também podem ocorrer com o fluxo sanguíneo esplâncnico (isto é, normalmente reduzido, mas não no choque séptico) (15). A noradrenalina também é um agonista fraco do receptor β_1 , mas os efeitos da noradrenalina sobre o volume de ejeção e sobre a FC podem ser comparáveis à dopamina (um agonista mais potente do receptor β_1) em pacientes com choque séptico (ver Figura 53.2).

Usos clínicos

A noradrenalina é a catecolamina preferida para suporte circulatório em pacientes com choque séptico. Essa preferência não é baseada em melhora nos desfechos, porque a taxa de mortalidade no choque séptico é a mesma inde-

pendente da catecolamina usada para suporte circulatório (1, 2, 12). Em vez disso, a noradrenalina é preferida, pois tem menos efeitos colaterais do que a dopamina ou a adrenalina (8, 12).

Esquemas terapêuticos

As infusões de noradrenalina geralmente são iniciadas em uma velocidade de 8-10 $\mu\text{g}/\text{min}$, e a dose é titulada para cima ou para baixo para manter uma PAM de pelo menos 65 mmHg. A dose efetiva no choque séptico varia amplamente em pacientes individuais, mas geralmente está abaixo de 40 $\mu\text{g}/\text{min}$. Hipotensão refratária à noradrenalina geralmente indica a adição imediata de dopamina ou vasopressina, mas não há evidência de que essa prática melhore o resultado.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da noradrenalina incluem a necrose tecidual local por extravasamento do medicamento e intensa vasoconstrição sistêmica com piora da função orgânica quando são necessárias doses elevadas. Contudo, sempre que é necessário vasoconstritor em dose alta para corrigir hipotensão, é difícil distinguir entre os efeitos adversos do medicamento e os efeitos adversos do choque circulatório.

Fenilefrina

A fenilefrina é um potente vasoconstritor que tem poucas aplicações na UTI.

Ações

A fenilefrina é um agonista do receptor α puro que produz uma vasoconstrição disseminada. As consequências dessa vasoconstrição podem incluir bradicardia, redução no volume de ejeção cardíaco (geralmente em pacientes com disfunção cardíaca) e hipoperfusão renal e intestinal.

Usos clínicos

O principal uso da fenilefrina é para reversão de hipotensão grave produzida por anestesia espinal. Todavia, agonistas puros dos receptores α não são preferidos universalmente nesta situação porque podem agravar a redução no volume de ejeção cardíaco que ocorre no choque espinal (17). A fenilefrina não é recomendada para suporte hemodinâmico no choque séptico, embora um estudo clínico comparando a fenilefrina com a noradrenalina para o manejo inicial do choque séptico não tenha mostrado diferenças nos efeitos hemodinâmicos ou desfechos clínicos com o uso de qualquer um dos medicamentos (18).

Esquema terapêutico

A fenilefrina pode ser administrada como doses IV intermitentes. A dose IV inicial é de 0,2 mg, que pode ser repetida em incrementos de 0,1 mg até uma dose máxima de 0,5 mg (17). A fenilefrina pode ser infundida em uma velo-

cidade inicial de 0,1-0,2 mg/min, que é reduzida progressivamente após a PA ser estabilizada (17).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos principais da fenilefrina são bradicardia, baixo DC e hipoperfusão renal. Esses efeitos são ampliados em pacientes hipovolêmicos.

VASOPRESSORES ADJUVANTES

Os medicamentos a seguir podem ser adicionados à terapia vasopressora com catecolaminas em situações específicas.

Vasopressina

O hormônio antidiurético (ADH) é um hormônio osmorregulatório que também é chamado *vasopressina*, porque produz vasoconstrição.

Ações

Os efeitos vasoconstritores da vasopressina são mediados por receptores especializados da vasopressina (V_1) localizados no músculo liso vascular. A vasoconstrição é mais proeminente na pele, no músculo esquelético e nas circulações esplâncnicas (19). A vasopressina exógena não aumenta a PA em voluntários saudáveis, mas pode produzir aumentos significativos na PA em pacientes com hipotensão causada por vasodilatação periférica (19). Esse tipo de hipotensão ocorre em choque séptico, choque anafilático, insuficiência autonômica e na hipotensão associada com anestesia espinal e geral.

Outras ações da vasopressina incluem aumento da reabsorção da água nos túbulos distais renais (mediado por receptores V_2), e estimulação da liberação do ACTH pela hipófise anterior (mediado por receptores V_3). Essas ações são clinicamente insignificantes quando a vasopressina é administrada nas doses recomendadas (19).

Usos clínicos

A vasopressina pode ser usada nas seguintes situações clínicas.

1. Na ressuscitação da parada cardíaca, a vasopressina pode ser dada em dose única IV (40 unidades) para substituir a primeira ou segunda dose de adrenalina (ver Capítulo 17).
2. Nos casos de choque séptico que são resistentes, ou refratários, ao suporte hemodinâmico com adrenalina ou dopamina, uma infusão de vasopressina pode ser usada para elevar a PA e reduzir a necessidade de catecolamina (efeito poupador de catecolamina) (19-20). Infelizmente, não há *benefício na sobrevivência* associado com essa prática (20).
3. Nos casos de hemorragia por varizes esofágicas ou gástricas, podem ser usadas infusões de vasopressina para promover vasoconstrição esplâncnica e reduzir a taxa de hemorragia.

Esquema terapêutico

A meia-vida plasmática da vasopressina exógena é de 5 a 20 minutos (17), de modo que a vasopressina deve ser administrada por infusão contínua para produzir efeitos prolongados. No choque séptico, a velocidade de infusão recomendada é de 0,01-0,04 unidades/h, e a velocidade de 0,03 unidades/h é a mais popular.

Efeitos adversos

Efeitos adversos são raros com velocidades de infusão < 0,04 unidades/h (19). Com velocidades de infusão maiores, efeitos indesejados podem incluir consequências da vasoconstrição excessiva (p. ex., comprometimento da função renal e hepática), juntoe com retenção excessiva de água e hiponatremia.

Terlipressina

A terlipressina é um análogo da vasopressina que tem duas vantagens sobre a vasopressina. Primeiro, é um agonista seletivo do receptor V_1 e não produz os efeitos colaterais associados com a estimulação dos outros receptores da vasopressina. Segundo, a terlipressina tem uma duração de ação muito mais longa do que a vasopressina, e uma única dose IV de 1-2 mg pode elevar a PA por cinco horas (19). A longa duração de ação permite que a terlipressina seja administrada em dose IV intermitente. A terlipressina é um potente vasoconstrictor esplâncnico e pode se mostrar valiosa no manejo da hemorragia varicosa. Contudo, há um maior risco de isquemia esplâncnica com a terlipressina, e os efeitos isquêmicos não podem ser revertidos por cinco horas após a administração do medicamento. Assim como a vasopressina, não há vantagem na sobrevida associada com a adição da terlipressina em pacientes com choque séptico (20).

NITROVASODILATADORES

Os medicamentos que produzem vasodilatação por meio de relaxamento do músculo liso vascular mediado pelo óxido nítrico são conhecidos como *nitrovasodilatadores* (21). Há dois medicamentos que agem dessa forma: nitroglicerina e nitroprussiato.

Nitroglicerina

A nitroglicerina é um nitrato orgânico que produz uma dilatação dose-dependente das artérias e veias (22, 23).

Ações vasodilatadoras

As bases bioquímicas para as ações vasodilatadoras da nitroglicerina são ilustradas na Figura 53.3. A nitroglicerina (trinitrato de glicerila) se liga à superfície das células endoteliais e libera nitrito inorgânico (NO_2), que é convertido em óxido nítrico (NO) nas células endoteliais. O NO então se move para fora das células endoteliais e para dentro das células de músculo liso,

onde produz relaxamento muscular por meio da formação de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP).

Os efeitos venodilatadores predominam em baixas doses (< 50 µg/min), e as doses elevadas também produzem vasodilatação arterial. Em doses intermediárias (40 a 200 mg/min), ocorre uma mistura de vasodilatação arterial e venosa. Ambos os efeitos são vantajosos em pacientes com insuficiência cardíaca; ou seja, a venodilatação reduz as pressões de enchimento cardíaco (que reduz a formação de edema) e a vasodilatação arterial reduz a pós-carga ventricular (que aumenta o volume de ejeção cardíaco).

Efeitos antiplaquetários

Os nitratos inibem a agregação plaquetária, e acredita-se que o NO também seja o mediador desse efeito (24). Como os trombos plaquetários têm papel importante na patogênese das síndromes coronarianas agudas (SCAs), as ações antiplaquetárias da nitroglicerina foram propostas como o mecanismo para o efeito antianginoso do medicamento (24). Isso explicaria por que a capacidade da nitroglicerina de aliviar a dor torácica isquêmica não é compartilhada por outros medicamentos vasodilatadores.

Usos clínicos

A infusão de nitroglicerina é usada para aliviar a dor torácica em pacientes com angina instável (ver Capítulo 16) e para aumentar o DC em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (ver Capítulo 13).

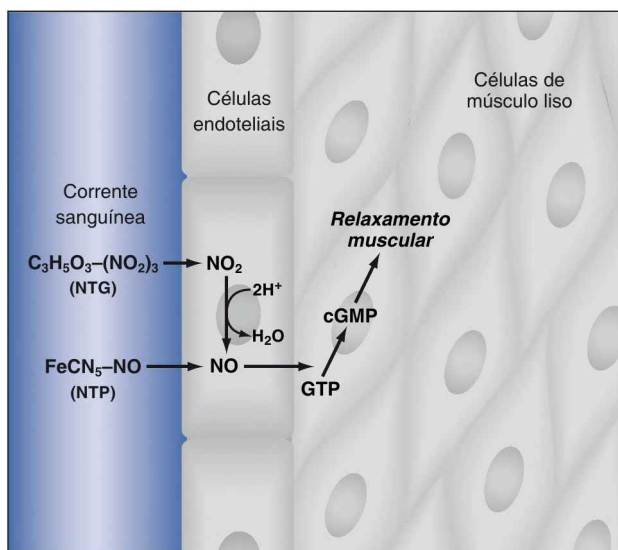


FIGURA 53.3 As bases bioquímicas para a ação vasodilatadora da nitroglicerina (NTG) e do nitroprussiato (NPS). Símbolos químicos: nitroglicerina ($C_3H_5O_3-[NO_2]_3$), nitroprussiato ($Fe-NO-CN_5$), nitrito orgânico (NO_2); óxido nítrico (NO); trifosfato de guanosina (GTP); monofosfato cíclico de guanosina ($cGMP$).

Dose e administração

A nitroglicerina se liga aos plásticos moles como o polivinilcloreto, que é um constituinte comum das bolsas de plástico e tubos usados para infusões intravenosas. Até 80% do medicamento pode se perder pela adsorção ao polivinilcloreto nos sistemas regulares de infusão intravenosa (22). A nitroglicerina não se liga ao vidro ou a plásticos duros como o polietileno (PET), portanto a perda de medicamento por adsorção pode ser eliminada pelo uso de frascos de vidro e tubos de PET. Os fabricantes do medicamento frequentemente fornecem equipos de infusão especializados para impedir a perda de nitroglicerina por adsorção.

ESQUEMA TERAPÊUTICO: quando a adsorção da nitroglicerina não é um problema, a velocidade de infusão inicial é, em geral, 5 a 10 $\mu\text{g}/\text{min}$, que pode ser aumentada em incrementos de 5-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ a cada cinco minutos até que se obtenha o efeito desejado. A dose eficaz é de 5-100 $\mu\text{g}/\text{min}$ na maioria dos casos, e taxas de infusão acima de 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ raramente são necessárias, a não ser que tenha se desenvolvido tolerância aos nitratos (ver adiante).

Efeitos adversos

Os efeitos venodilatadores da nitroglicerina podem promover hipotensão em pacientes hipovolêmicos e em pacientes com insuficiência cardíaca direita aguda devida a infarto do ventrículo direito. Em qualquer umas dessas condições, é necessário reposição agressiva de volume antes de iniciar a infusão de nitroglicerina.

Aumentos no fluxo sanguíneo cerebral induzidos pela nitroglicerina podem levar a aumento na pressão intracraniana (PIC) (25), e aumentos no fluxo sanguíneo pulmonar podem resultar em aumento do *shunt* intrapulmonar e piora da oxigenação arterial em pacientes com doença pulmonar infiltrativa (p. ex., pneumonia ou síndrome da angústia respiratória aguda [SARA]) (26).

METEMOGLOBINEMIA: o metabolismo da nitroglicerina produz nitritos inorgânicos (ver Figura 53.3), que podem levar à oxidação do ferro da ligação heme na hemoglobina para criar metemoglobina. Contudo, a metemoglobinemia clinicamente significativa não é uma complicação comum das infusões de nitroglicerina e ocorre apenas em doses muito elevadas (25).

TOXICIDADE POR SOLVENTE: a nitroglicerina não se dissolve prontamente em soluções aquosas, sendo necessários solventes não polares como o etanol e o propilenoglicol para manter o medicamento em solução. Esses solventes podem se acumular durante infusões prolongadas. Tanto a intoxicação por etanol (27) quanto a por propilenoglicol (28) foram relatadas como resultado de infusões de nitroglicerina. A intoxicação por propilenoglicol pode ser mais comum do que se suspeita, porque esse solvente representa 30 a 50% de algumas preparações de nitroglicerina (25). (Para uma descrição da toxicidade do propileno glicol, ver Capítulo 51.)

TOLERÂNCIA AO NITRATO: a tolerância ao vasodilatador e as ações antiplaquetárias da nitroglicerina são um fenômeno bem-descrito e podem aparecer após apenas 24 a 48 horas de administração contínua do medicamento

(25). O mecanismo subjacente pode ser a disfunção endotelial induzida pelo estresse oxidativo (29). A medida mais eficaz para prevenir ou reverter a tolerância aos nitratos é um intervalo diário sem o medicamento de, pelo menos, seis horas (25).

Nitroprussiato

O nitroprussiato (NPS) é um vasodilatador de ação rápida que é preferido para o tratamento das emergências hipertensivas. A popularidade desse medicamento é limitada pelo risco de intoxicação por cianeto.

Ações

As ações vasodilatadoras do nitroprussiato, assim como as da nitroglicerina, são mediadas pelo NO (21). A molécula de nitroprussiato contém um grupo nitrosil, que é liberado como NO quando o nitroprussiato entra na corrente sanguínea. O NO termina de alguma forma nas células endoteliais, onde ele age como mostrado na Figura 53.3.

Assim como a nitroglicerina, o nitroprussiato dilata artérias e veias, mas é menos potente do que a nitroglicerina como venodilatador e mais potente como vasodilatador arterial. O nitroprussiato tem efeitos variáveis sobre o DC em indivíduos com função cardíaca normal (30), mas melhora consistentemente o DC em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada (30, 31).

Usos clínicos

Os principais usos do nitroprussiato são o tratamento das emergências hipertensivas, quando é desejado um controle rápido da PA e o manejo da insuficiência cardíaca aguda descompensada, como descrito no Capítulo 13.

Esquema terapêutico

As infusões de nitroprussiato são iniciadas em 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, e depois tituladas para cima a cada cinco minutos até o resultado desejado. O controle da hipertensão geralmente requer velocidades de infusão de 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mas as *velocidades de infusão devem ser mantidas abaixo de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, se possível, para limitar o risco de intoxicação por cianeto (30). Na insuficiência renal, a velocidade de infusão deve ser mantida abaixo de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ para limitar o acúmulo de tiocianato (descrito mais adiante) (30).*

Intoxicação por cianeto

As infusões de nitroprussiato trazem um risco considerável de intoxicação pelo cianeto. De fato, *o acúmulo de cianeto é comum durante as infusões terapêuticas de nitroprussiato (25, 32, 33). A origem do cianeto é a molécula de nitroprussiato, um complexo ferrocianeto que contém 5 moléculas de cianeto ligadas a um núcleo férrico oxidado (ver Figura 53.4). Quando o nitroprussiato se rompe para liberar NO e exercer suas ações, o cianeto é liberado na corrente sanguínea. O mecanismo de eliminação do cianeto liberado é mostrado na Figura 53.4. Duas reações químicas ajudam a remover o cianeto da*

corrente sanguínea. Uma envolve a ligação do cianeto com o ferro oxidado na metemoglobina. A outra reação envolve a transferência do enxofre de uma molécula doadora (tiosulfato) para o cianeto para formar um composto tiocianato, que é eliminado pelos rins. A última reação (transulfuração) é o principal mecanismo para remoção do cianeto do corpo humano.

Adultos saudáveis têm metemoglobina suficiente para se ligar ao cianeto em 18 mg de nitroprussiato e tiosulfato suficiente para se ligar ao cianeto em 50 mg de nitroprussiato (25). Isso significa que adultos saudáveis têm a capacidade de neutralizar 68 mg de nitroprussiato. Em uma infusão de nitroprussiato de 2 µg/kg/min (faixa terapêutica) em um adulto de 80 kg, essa capacidade de neutralizar 68 mg é atingida 500 minutos (8,3 horas) após o início da infusão. Daí em diante, o cianeto liberado pelo nitroprussiato irá se combinar com o ferro oxidado na citocromo oxidase e bloquear a utilização do oxigênio na mitocôndria.

A capacidade de remoção do cianeto está reduzida na *depleção de tiosulfato*, que é comum em fumantes e em pacientes em pós-operatório (25, 32). Para eliminar o risco de depleção, o tiosulfato pode ser adicionado rotineiramente ao infusato de nitroprussiato. Cerca de 500 mg de tiosulfato deve ser adicionado a cada 50 mg de nitroprussiato (24).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: um dos primeiros sinais de acúmulo de cianeto é a taquifilaxia ao nitroprussiato (25); isto é, necessidades progressiva-

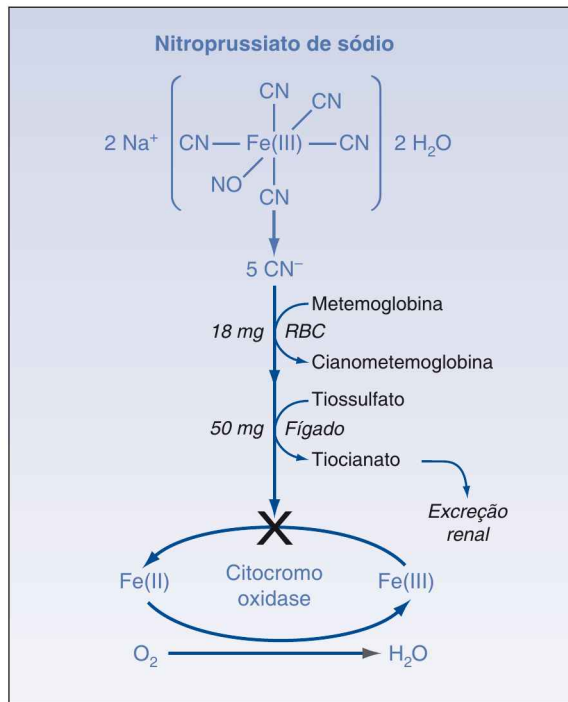


FIGURA 53.4 O destino do cianeto (CN) liberado pela molécula de nitroprussiato. Ver texto para explicação.

mente crescentes de nitroprussiato para manter a PA desejada. Os sinais de comprometimento da utilização do oxigênio (isto é, aumento da saturação venosa central de oxigênio (S_{vc}O₂) e aumento do nível de lactato plasmático) frequentemente não aparecem até os estágios tardios da intoxicação por cianeto (34). Como resultado, a ausência de acidose láctica durante a infusão de nitroprussiato não exclui a possibilidade de acúmulo de cianeto (25, 32).

Evidência de possível intoxicação por cianeto deve indicar a descontinuação imediata do nitroprussiato. Os níveis de cianeto no sangue total podem ser usados para confirmar o diagnóstico de intoxicação por cianeto, mas os resultados não estão disponíveis imediatamente, e a suspeita clínica é o impulso para iniciar medidas de desintoxicação. Essas medidas são descritas no Capítulo 55.

Intoxicação por tiocianato

O mecanismo mais importante para remoção do cianeto envolve a formação de tiocianato, que é excretado lentamente pela urina. Quando a função renal é comprometida, o tiocianato pode se acumular e produzir uma síndrome tóxicológica que é diferente da intoxicação por cianeto. As características clínicas da intoxicação por tiocianato incluem *ansiedade, confusão, constrição pupilar, tinido, alucinações e convulsões generalizadas* (25, 32). O tiocianato também pode produzir hipotireoidismo pelo bloqueio da captação do iodo pela tireoide (32).

O diagnóstico da intoxicação por tiocianato é estabelecido pelo seu nível sérico. Os níveis normais são menores do que 10 mg/L, e a intoxicação clínica geralmente é acompanhada por níveis acima de 100 mg/L (32). A intoxicação por tiocianato pode ser tratada por hemodiálise ou diálise peritoneal.

PALAVRA FINAL

A tolice do vasopressor

Um dos aspectos frustrantes da prática de cuidados de pacientes críticos é a continuidade de elevadas taxas de mortalidade no choque circulatório, particularmente no choque séptico, independente da correção da PA com medicamentos vasopressores. A provável explicação para isso é a probabilidade de que a baixa PA tem um papel pequeno ou ausente na patogênese do choque circulatório, ou nos desfechos clínicos. Isso é consistente com observações no choque séptico, indicando que a lesão patológica é um defeito na utilização de oxigênio na mitocôndria, e o responsável é a inflamação não controlada, não uma baixa PA. Diante dessa explicação, a redução na PA que ocorre no choque é, mais provavelmente, o *resultado* de lesão celular patológica (isto é, choque dos vasos sanguíneos), em vez de causa da lesão. A hipotensão se torna então uma das várias consequências do choque celular, e não é esperado que a correção da hipotensão corrija o processo patológico primário. Após pelo menos 50 anos concentrando-se na terapia vasopressora no choque, está na hora de uma reforma.

REFERÊNCIAS

Revisões

1. Holmes CL, Walley KR. Vasoactive drugs for vasodilatory shock in ICU. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:398–402.
2. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent J-L, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl): S455–S465.

Dobutamina

3. Dobutamine hydrochloride. In McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2012:1314–1316.
4. Steen PA, Tinker JH, Pluth JR, et al. Efficacy of dopamine, dobutamine, and epinephrine during emergence from cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1978; 57:378–384.
5. Hayes MA, Yau EHS, Timmins AC, et al. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. *Chest* 1993; 103:886–895.

Dopamina

6. Dopamine hydrochloride. In McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2012:1314–1316.
7. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531.
8. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789.
9. Brath PC, MacGregor DA, Ford JG, Prielipp RC. Dopamine and intraocular pressure in critically ill patients. *Anesthesiology* 2000; 93:1398–1400.
10. Johnson AG. Source of infection in nosocomial pneumonia. *Lancet* 1993; 341:1368 (Letter).

Adrenalina

11. Epinephrine. In McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2012:1362–1368.
12. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent J-L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667.
13. Levy B. Bench-to-bedside review: Is there a place for epinephrine in septic shock? *Crit Care* 2005; 9:561–565.

Noradrenalina

14. Norepinephrine bitartrate. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1371–1374.
15. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(Suppl):S179–S186.
16. Desairs P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17:426–429.

Fenilefrina

17. Phenylephrine hydrochloride. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1306–1311.

18. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143.

Vasopressina

19. Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. *Anesthesiology* 2006; 105:599–612.
20. Polito A, Parisini E, Ricci Z, et al. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38:9–19.

Nitroglicerina

21. Anderson TJ, Meredith IT, Ganz P, et al. Nitric oxide and nitrovasodilators: similarities, differences and potential interactions. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:555–566.
22. Nitroglycerin. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1824–1827.
23. Elkayam U. Nitrates in heart failure. *Cardiol Clin* 1994; 12:73–85.
24. Stamler JS, Loscalzo J. The antiplatelet effects of organic nitrates and related nitroso compounds in vitro and in vivo and their relevance to cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1529–1536.
25. Curry SC, Arnold-Cappell P. Nitroprusside, nitroglycerin, and angiotensin converting enzyme inhibitors. In: Blumer JL, Bond GR, eds. *Toxic effects of drugs used in the ICU*. *Crit Care Clin* 1991; 7:555–582.
26. Radermacher P, Santak B, Becker H, Falke KJ. Prostaglandin F1 and nitroglycerin reduce pulmonary capillary pressure but worsen ventilation–perfusion distribution in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1989; 70:601–606.
27. Korn SH, Comer JB. Intravenous nitroglycerin and ethanol intoxication. *Ann Intern Med* 1985; 102:274.
28. Demey HE, Daelemans RA, Verpooten GA, et al. Propylene glycol-induced side effects during intravenous nitroglycerin therapy. *Intensive Care Med* 1988; 14:221–226.
29. Münzel T, Gori T. Nitrate therapy and nitrate tolerance in patients with coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13:251–259.

Nitroprussiato

30. Sodium nitroprusside. In: McEvoy GK, ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists, 2012:1811–1814.
31. Guiha NH, Cohn JN, Mikulic E, et al. Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside. *New Engl J Med* 1974; 291:587–592.
32. Hall VA, Guest JM. Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulfate prophylaxis. *Am J Crit Care* 1992; 2:19–27.
33. Robin ED, McCauley R. Nitroprusside-related cyanide poisoning. Time (long past due) for urgent, effective interventions. *Chest* 1992; 102:1842–1845.
34. Arieff AI. Is measurement of venous oxygen saturation useful in the diagnosis of cyanide poisoning? *Am J Med* 1992; 93:582–583.

EMERGÊNCIAS TOXICOLÓGICAS

*Há duas coisas que o Homem não consegue olhar
diretamente sem ficar perplexo: o sol e a morte.*

Francois De La Rochefoucauld
1630-1680

SUPERDOSES DE MEDICAMENTOS

Com frequência, venenos e remédios são as mesmas substâncias administradas com objetivos diferentes

Peter Latham
1865

O uso de medicamentos prescritos nos Estados Unidos é astronômico (ver Figura 54.1) e entre os medicamentos prescritos mais consumidos estão as “drogas de abuso”, como os analgésicos opioides. A magnitude dessa verdadeira loucura na prescrição de opioides foi demonstrada por uma estimativa recente de que o número de analgésicos opioides prescritos em 2010 seria suficiente para medicar cada adulto norte-americano durante um mês (com base em doses normais) (1). Como consequência dessas práticas liberais para prescrever medicamentos potencialmente perigosos, a prescrição de medicamentos substituiu as “drogas ilícitas” como as principais causas de ingestão de agentes tóxicos (2) e, em anos recentes, houve um aumento no número de superdoses (overdoses) fatais (2a).

Este capítulo apresenta uma descrição das superdoses envolvendo cinco agentes farmacológicos: três medicamentos com receita médica (benzodiazepínicos, antagonistas de receptores β e opioides) e dois medicamentos sem receita médica (paracetamol e salicilatos).

PARACETAMOL

O paracetamol é um agente analgésico antipirético ubíquo, que está incluído em mais de 600 apresentações comerciais de medicamentos. Ele também é uma hepatotóxina, sendo a *principal causa de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos* (3). As superdoses de paracetamol são responsáveis pela metade dos casos de insuficiência hepática nos Estados Unidos, *sendo que metade das doses excessivas não é intencional* (4). O risco de hepatotoxicidade levou o Food and Drug Administration a publicar em 2009 uma norma autorizando a colocação de uma descrição visível nos rótulos destacando os riscos

associados ao paracetamol. Além disso, a dose máxima desse medicamento foi reduzida de 4 para 3,25 g por dia (5). Até o presente momento, o impacto dessas alterações não está muito claro.

Mecanismo tóxico

A toxicidade do paracetamol está relacionada ao seu metabolismo no fígado; a Figura 54.2 ilustra as rotas metabólicas. A maior parte do metabolismo do paracetamol envolve a formação de conjugados de sulfato não tóxicos, que são então excretados na urina. Aproximadamente 10% do metabolismo envolve a oxidação do paracetamol para formar um metabólito tóxico capaz de produzir lesão oxidante nas células. Se a dose de paracetamol não for excessiva, o metabólito tóxico é removido pela conjugação com a glutathione, um antioxidante intracelular. Nos casos em que a dose diária de paracetamol exceder 4 g, as rotas de conjugação de sulfato se tornam saturadas, desviando o metabolismo do medicamento para a rota contendo o metabólito tóxico. O tráfego mais intenso nessa rota finalmente esgota as reservas de glutathione e, a partir do momento em que as reservas caírem para 30% em relação ao nível normal, o metabólito tóxico do paracetamol poderá se acumular e causar lesão hepatocelular (3).

Dose tóxica

Embora haja uma variação ampla em pacientes individuais, a dose tóxica de paracetamol fica ao redor de 7,5 a 15 g na maioria dos adultos (6, 7). Entretanto, diversas condições aumentam a suscetibilidade à hepatotoxicidade causada pelo paracetamol, como má nutrição, doença crônica e ingestão crônica de etanol, sendo que nessa população de pacientes, a dose tóxica de paracetamol possivelmente seja mais baixa. Uma regra geral adotada

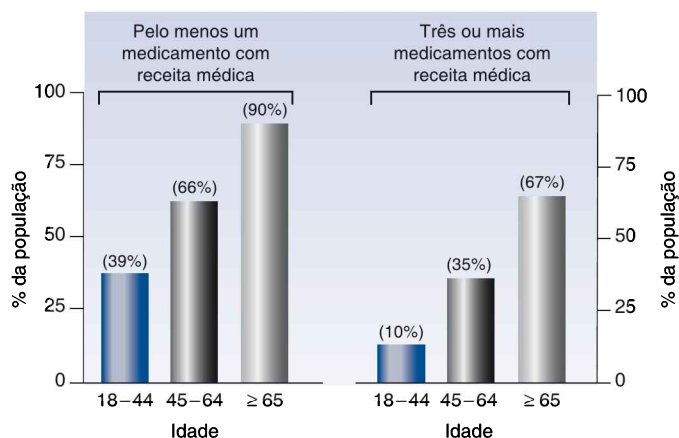


FIGURA 54.1 Uso de medicamentos com receita médica nos Estados Unidos no período de 2007 a 2010, por faixa etária. Dados da Health United States, 2012. DHHS Publication N° 2013-1232, May, 2013.

pelos centros de controle de intoxicação é recomendar a avaliação de ingestões agudas de 10 g de paracetamol (3). A ingestão aguda de 4 g do medicamento justifica uma avaliação em pacientes que forem mais suscetíveis à hepatotoxicidade por paracetamol (3). A dose diária máxima recomendada é de 3,25 gramas (5).

Apresentação clínica

Nas primeiras 24 horas, depois de uma ingestão tóxica, não há sintomas ou eles são inespecíficos (i.e., náusea, vômito, indisposição) e o nível de enzimas hepáticas não começa a se elevar até 24 a 36 horas após a ingestão (6). A elevação da aspartato aminotransferase (AST) é o marcador mais sensível de toxicidade pelo paracetamol. O aumento da AST precede a disfunção hepática, e os níveis de pico são atingidos em 72 a 96 horas. As evidências de lesão hepática se tornam aparentes dentro de 24 a 48 horas após a ingestão, com elevação persistente das enzimas hepáticas e o surgimento de icterícia e coagulopatia. A lesão hepática atinge o ponto máximo entre três e cinco dias depois da ingestão tóxica, sendo que a encefalopatia hepática se torna evidente durante esse período, junto com insuficiência renal oligúrica aguda (o mecanismo não é claro) e acidose láctica (causada pela eliminação hepática reduzida). A morte por lesão hepática costuma ocorrer dentro de três a cinco dias. Os pacientes que sobrevivem frequentemente se recuperam por completo, embora a recuperação possa ser prolongada.

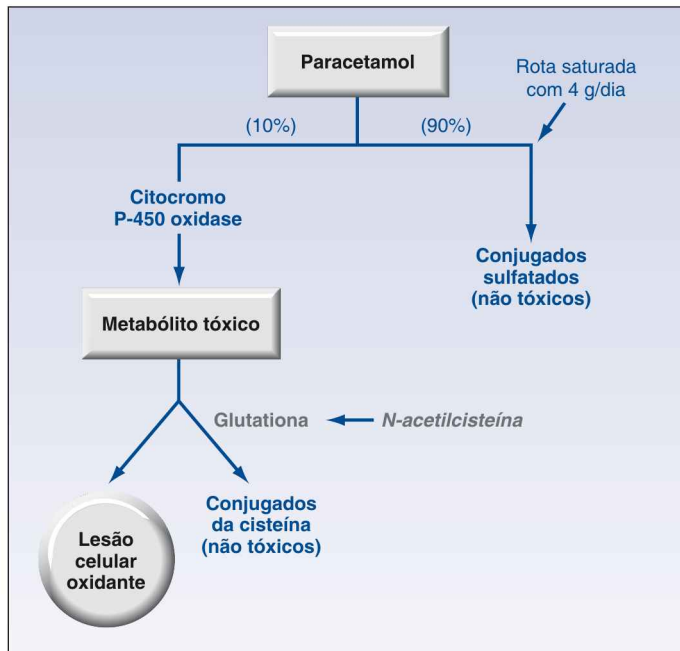


FIGURA 54.2 Metabolismo hepático do paracetamol. Ver as explicações no texto.

Avaliação do risco

Na maioria dos casos de superdose por paracetamol, a apresentação inicial ocorre dentro de 24 horas após a ingestão da medicação, quando não há manifestações de lesão hepática. Nesse momento, a tarefa mais importante é identificar o risco de lesão hepatocelular, o que envolve duas considerações: tempo decorrido desde a ingestão tóxica e nível plasmático do paracetamol. A dose ingerida não é utilizada para determinar o risco hepatotóxico tendo em vista que não é possível confirmar a precisão da lembrança da dose ingerida pelo paciente. Além disso, a dose tóxica de paracetamol varia de acordo com o paciente.

Níveis plasmáticos do medicamento

Os níveis plasmáticos de paracetamol, obtidos em 4 a 24 horas após a ingestão da medicação, podem ser usados para prever o risco de hepatotoxicidade usando o nomograma na Figura 54.3 (7). Se o nível plasmático estiver na região de alto risco do nomograma, o risco de desenvolver hepatotoxicidade é de 60% ou mais, e a terapia com antídoto é requerida. O risco de hepatotoxicidade é de apenas 1 a 3% na região de baixo risco do nomograma, não exigindo terapia com antídoto (7). Esse nomograma é útil somente nos casos em que for possível identificar o momento da ingestão do medicamento e nos casos em que for possível medir o nível plasmático entre 4 e 24 horas após a ingestão.

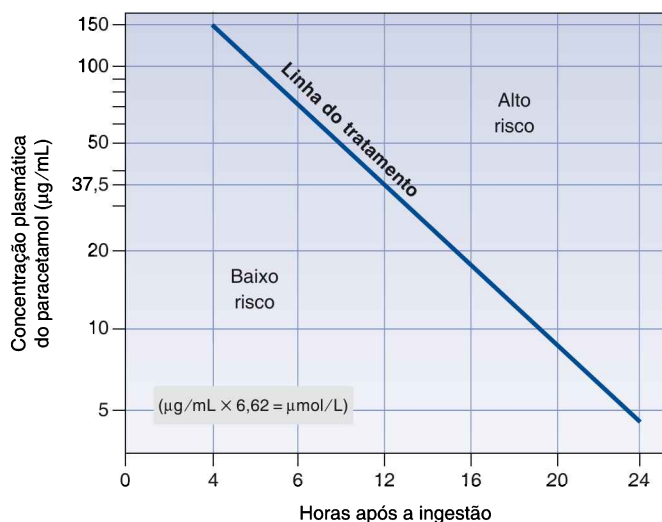


FIGURA 54.3 Nomograma para prever o risco de hepatotoxicidade usando níveis plasmáticos de paracetamol obtidos entre 4 e 24 horas após a ingestão. Nível plasmático que se encontram na ou acima da linha de tratamento é indicação para iniciar a terapia com o antídoto N-acetilcisteína. Nomograma redesenhado com base na Referência 7.

N-acetilcisteína

Como a glutathione não atravessa facilmente as membranas celulares, a administração de glutathione exógena não é uma opção viável de tratamento de hepatotoxicidade por paracetamol. A N-acetilcisteína (NAC) é um análogo da glutathione que pode cruzar as membranas celulares e agir como um representante intracelular da glutathione (ver Figura 54.2) (8). Os resíduos de cisteína na NAC contêm um grupo sulfidril (SH) que é capaz de reduzir (e desativar) o metabólito tóxico do paracetamol.

Momento da terapia

A NAC é mais eficaz nas situações em que a terapia for iniciada dentro de 8 horas após a ingestão, situação na qual a NAC diminui o risco de hepatotoxicidade para menos de 5% (3). A proteção da NAC é menor depois de 10 horas, embora seja possível conseguir alguma proteção por 24 horas após a ingestão do medicamento (6, 9). A NAC pode também apresentar efeitos benéficos depois do início da hepatotoxicidade por paracetamol (3, 10). Portanto, evidências de hepatotoxicidade depois de 24 horas após a ingestão são indicações para iniciar a terapia com NAC (3).

Regimes terapêuticos

A NAC pode ser administrada por via intravenosa ou oral, usando os regimes de dosagem mostrados na Tabela 54.1. Independentemente das diferenças significativas na dose total de NAC e no tempo de duração da terapia, os dois regimes de dosagem são considerados igualmente eficazes (13, 14). A via intravenosa é preferível, porque é o modo mais confiável para administrar o medicamento e não é tão desagradável como a ingestão oral de NAC (ver “Reações Adversas”).

EXTENSÃO DO TRATAMENTO: a duração-padrão do tratamento é de 21 horas para o regime intravenoso e de 72 horas para o regime oral. Entretanto, levando-se em conta que a NAC agiliza a resolução das lesões hepáticas induzidas pelo paracetamol (3), o tratamento com NAC deve continuar além do curso terapêutico normal se houver evidências de persistência da lesão hepática (3). No regime intravenoso, a terapia deverá prosseguir com base nas recomendações para as últimas 16 horas do tratamento. A administração de NAC poderá ser descontinuada a partir do momento em que os níveis da ALT atingirem o ponto máximo e estiverem melhorando e quando a INR for inferior a 1,3 (3).

Reações adversas

A NAC intravenosa pode causar reações anafilactoides, sendo que ocorreram reações fatais em pacientes asmáticos (15). A NAC oral tem um sabor desagradável (devido ao teor de enxofre) e geralmente provoca náusea e vômito. O regime oral de NAC produz diarreia em aproximadamente 50% de pacientes, que, em geral, desaparece com a terapia continuada (16).

Carvão ativado

O paracetamol é completamente absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI) e recomenda-se o uso de carvão ativado (1 g/kg de peso corporal) somente nas primeiras quatro horas após a ingestão do medicamento (17). Entretanto, depois de ingestões de grandes quantidades, o carvão ativado poderá produzir algum benefício caso seja utilizado no máximo até 16 horas depois da ingestão do medicamento (3). O carvão ativado não neutraliza a eficácia da NAC oral (3).

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos são a segunda medicação prescrita envolvida com mais frequência em casos de morte decorrente do uso de medicamentos (2), perdendo somente para os opiáceos. Entretanto, em raras ocasiões, os benzodiazepínicos são fatais quando forem ingeridos isoladamente (18), sendo que outros medicamentos depressivos respiratórios (p. ex., opiáceos) quase sempre estão envolvidos em fatalidades relacionadas ao uso de benzodiazepínicos (2).

Características clínicas

A apresentação clínica pode variar (de acordo com o medicamento ingerido) considerando-se que as superdoses de benzodiazepínicos envolvem também outros medicamentos. Doses excessivas de benzodiazepínicos puros produzem sedação profunda, porém raramente resultam em coma (18). Depressão respiratória (2 a 12% de casos), bradicardia (1 a 2% de casos) e hipotensão (5 a 7% de casos) também são ocorrências incomuns (18). A intoxicação causada pelo uso de benzodiazepínicos produz também um estado confusional agitado (com alucinações) que pode ser confundido com abstinência ao álcool (18).

A identificação do envolvimento dos benzodiazepínicos em overdoses aparentes é muito difícil, tendo em vista que não existem ensaios séricos para essa classe de medicamentos e os testes qualitativos de presença na urina

Tratamento de overdose de paracetamol com N-acetilcisteína (NAC)

Regime intravenoso*

Usar NAC a 20% (200 mg/mL) para cada uma das doses abaixo e infundir em sequência:

1. 150 mg/kg em 200 mL SG 5% em 60 min.
2. 50 mg/kg em 500 mL SG 5% em 4 h.
3. 100 mg/kg em 1.000 mL SG 5% em 16 h.

Dose total: 300 mg/kg em 21 h.

Regime oral

Usar NAC a 10% (100 mg/mL) e diluir 2:1 em água ou suco, para fazer uma solução a 5% (50 mg/mL).

Dose inicial: 140 mg/kg.

Dose de manutenção: 70 mg/kg a cada 4 h por 17 doses.

Dose total: 1.330 mg/kg em 72 h.

não são confiáveis devido ao espectro limitado de detecção (19). O envolvimento dos benzodiazepínicos geralmente se baseia em históricos clínicos.

Tratamento

O tratamento de doses excessivas de benzodiazepínicos envolve tratamento geral de suporte, embora exista um antídoto.

Flumazenil

O flumazenil é um antagonista dos benzodiazepínicos que se liga aos receptores de benzodiazepínicos, mas não exerce quaisquer ações agonistas (20). Esse agente é mais efetivo em reverter os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos, mas é inconsistente em reverter a depressão respiratória induzida por benzodiazepínicos (21).

REGIME DE DOSAGEM: o flumazenil é dado em bólus intravenoso. A dose inicial é 0,2 mg e pode ser repetida em intervalos de um a seis minutos, se necessário, até uma dose cumulativa de 1,0 mg. A resposta é rápida, com início em um a dois minutos, efeito máximo em 6 a 10 minutos e duração de aproximadamente uma hora (22). Como o flumazenil tem duração de ação mais curta do que a dos benzodiazepínicos, a ressedação é comum após 30 a 60 minutos. Para diminuir o risco de ressedação, a dose inicial em bólus do flumazenil é frequentemente seguida por infusão contínua de 0,3 a 0,4 mg/h (23).

REAÇÕES ADVERSAS: o uso do flumazenil é bastante seguro na maior parte dos pacientes. Ele pode precipitar uma síndrome de abstinência de benzodiazepínicos em pacientes com uma história de uso prolongado de benzodiazepínicos, mas isso é incomum (24). O flumazenil também pode precipitar convulsões (a) em pacientes recebendo benzodiazepínicos para controle de convulsões e (b) nas superdoses mistas envolvendo antidepressivos tricíclicos (25).

USO CLÍNICO: embora seja um medicamento eficaz para reverter sedação induzida por benzodiazepínicos, o flumazenil não é um antídoto muito popular. Esse fato se deve parcialmente às preocupações com o risco de interrupção no uso de benzodiazepínicos ou de convulsões e, em parte, se deve ao fato de que raramente as dosagens excessivas de benzodiazepínicos colocam o paciente em situação de risco de vida.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES β

As doses excessivas intencionais de β -bloqueadores não são comuns, porém podem colocar a vida em risco. Existe um antídoto eficaz para uso em caso de necessidade.

Manifestações tóxicas

As manifestações típicas de superdose de β -bloqueadores são *bradicardia* e *hipotensão* (26). Em geral, a bradicardia tem origem sinusal e é bem tolerada. Provavelmente a hipotensão seja causada por vasodilatação periférica

(bloqueio da renina) ou por uma queda no débito cardíaco (DC) (bloqueio de receptores β). De maneira geral, a hipotensão de início rápido reflete uma queda no DC e trata-se de um sinal maléfico.

Efeito estabilizador da membrana

Doses excessivas de β -bloqueadores exercem um efeito estabilizador na membrana, independente do bloqueio dos receptores β . A consequência mais importante do efeito estabilizador da membrana é a condução atrio-ventricular (AV) prolongada, que poderá progredir para bloqueio cardíaco total (27).

Neurotoxicidade

Grande parte dos β -bloqueadores é lipofílica e tem a tendência de se acumular nos tecidos ricos em lipídeos, como o sistema nervoso central (SNC). Com frequência, como resultado, superdoses de β -bloqueadores são acompanhadas de letargia, *depressão da consciência* e *convulsões generalizadas*. Esta última manifestação é mais prevalente do que se suspeita e foi documentada em 60% de casos de dosagens excessivas de propranolol (28). Assim como a condução AV prolongada, as manifestações neurológicas não resultam do bloqueio de receptores β e possivelmente estejam relacionadas ao efeito estabilizador da membrana.

Glucagon

O glucagon é um hormônio regulador que age em oposição à insulina estimulando a dissociação do glicogênio para elevar os níveis de glicose no sangue. Em um papel aparentemente sem nenhuma relação, o glucagon antagoniza a depressão cardíaca produzida por antagonistas dos receptores β .

Mecanismo de ação

A ilustração na Figura 54.4 mostra como o glucagon corrige a depressão cardíaca causada por β -bloqueadores e por bloqueadores do canal de cálcio. O receptor do glucagon e o receptor β se ligam à enzima adenilciclase na superfície interna da membrana celular. A ativação de cada complexo de receptor e enzima resulta na hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP, do inglês *adenosine triphosphate*) e na formação de monofosfato de adenosina (AMP, do inglês *adenosine monophosphate*) cíclico. Na sequência, o monofosfato cíclico de adenosina ativa uma proteína cinase que estimula o movimento interno de cálcio por meio da membrana celular. O influxo de cálcio promove interações entre proteínas contráteis para aumentar a força da contração cardíaca.

Essa sequência de reações que foi descrita é responsável pelos efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos da estimulação dos receptores β . Levando-se em consideração que as mesmas reações ocorrem com a ativação do receptor de glucagon, o glucagon tem efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos equivalentes aos efeitos dos agonistas de receptores β . Mais importante ainda, a orientação paralela do receptor de glucagon e do receptor β permite que o glucagon faça a retenção dos efeitos cardioestimulantes.

ladores nas situações em que os receptores β forem quiescentes. Esta é a base para o papel do glucagon como antídoto para a toxicidade causada por β -bloqueadores.

Uso clínico

O glucagon está indicado para o tratamento da hipotensão e da bradicardia sintomática associadas à exposição tóxica aos β -bloqueadores. Quando usado em doses apropriadas, o glucagon desencadeia resposta favorável em 90% dos pacientes (29). O glucagon não está indicado para reverter a condução AV prolongada ou anormalidades neurológicas na superdose de β -bloqueadores, pois esses efeitos não são mediados pelo bloqueio do receptor β .

TOXICIDADE POR ANTAGONISTAS DE CÁLCIO: o glucagon também é capaz de antagonizar os efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio (30), conforme ilustra a Figura 54.4. No entanto, o glucagon é menos eficaz para reverter depressão cardíaca precipitada por doses excessivas de bloqueadores do canal de cálcio. Isso não chega a causar surpresa, pois o glucagon e os bloqueadores do canal de cálcio agem em sítios distintos nas rotas que modulam a força de contração cardíaca.

Regime de dosagem

A Tabela 54.2 apresenta os regimes de dosagem para o glucagon. Embora a dose efetiva de glucagon varie de acordo com cada paciente, a administração de uma dose em bólus de 3 a 5 mg IV é bastante eficaz na maioria dos pacientes adultos (28, 29). A dose inicial é de 3 mg (ou 0,05 mg/kg) como bólus intravenoso. Em geral, a resposta ao glucagon se torna evidente dentro de três minutos. Se a resposta não for satisfatória, a alternativa é administrar um segundo

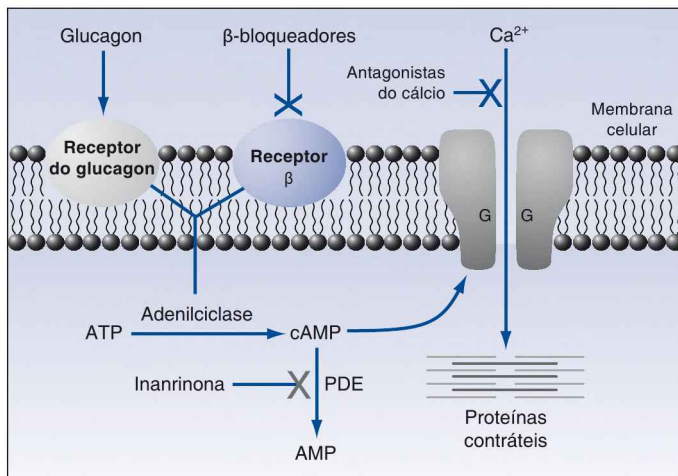


FIGURA 54.4 Mecanismos das alterações na força de contração cardíaca. Ver explicação no texto.

bólus intravenoso de 5 mg (ou 0,07 mg/kg). Os efeitos do glucagon podem ter curta duração (cinco minutos), de modo que as respostas favoráveis devem ser acompanhadas de infusões contínuas (5 mg/h). A resposta cronotrópica ao glucagon atinge o nível ideal quando os níveis plasmáticos de cálcio ionizado forem normais (31).

Efeitos adversos

Náuseas e vômitos são comuns em doses de glucagon acima de 5 mg/h. Hiperglicemia leve é comum, sendo devida às ações do glucagon para estimular a glicogenólise. A resposta de insulina à hiperglicemia pode estimular a entrada de potássio nas células e promover hipocaliemia. Finalmente, o glucagon estimula a liberação de catecolaminas pela medula suprarrenal, e isso pode elevar a PA em pacientes hipertensos.

Inibidores da fosfodiesterase

Os inibidores da fosfodiesterase (inanrinona e milrinona) aumentam a força de contratilidade cardíaca por meio da inibição da dissociação do AMP cíclico, conforme ilustra a Figura 54.4. Esses agentes possivelmente aumentam o DC no contexto de bloqueios β (32) e ajudam a aumentar ainda mais a produção de AMP cíclico pelo glucagon. Entretanto, não está suficientemente claro se os inibidores da fosfodiesterase aumentam a eficácia do glucagon no tratamento de toxicidade causada pelo uso de β -bloqueadores. Considerando-se que esses medicamentos são vasodilatadores e podem produzir quedas indesejáveis na PA, geralmente são reservados para o tratamento de casos de toxicidade por β -bloqueadores resistente ou refratária ao glucagon.

OPIOIDES

Os opioides são responsáveis por 75% dos casos de superdoses fatais de medicamentos nos Estados Unidos (2a) e, aparentemente, o problema aumenta, em vez de amenizar. Os efeitos colaterais adversos dos analgésicos opioides são descritos no Capítulo 51. A seguinte descrição focalizará o tratamento da intoxicação pelo uso de narcóticos, como o antagonista opioide naloxona.

Glucagon como antídoto

Indicações

Quando as ações dos antagonistas dos receptores β ou dos bloqueadores do canal de cálcio resultarem em:

1. Hipotensão, ou
2. Bradicardia sintomática

Regime de dosagem

1. Iniciar com um bólus intravenoso de 50 $\mu\text{g/kg}$ (ou 3 mg).
2. Se as respostas não forem satisfatórias, deve-se administrar uma segunda dose em bólus intravenoso de 70 $\mu\text{g/kg}$ (ou 5 mg).
3. As respostas satisfatórias devem ser acompanhadas de uma infusão contínua a 70 $\mu\text{g/kg/h}$ (ou 5 mg/h).

Características clínicas

A descrição clássica de dose excessiva de opiáceos é o paciente que se apresenta com estado inconsciente, pupilas contraídas e respiração lenta (bradipneia). No entanto, esses achados clínicos geralmente estão ausentes ou são inespecíficas, dificultando a identificação de overdose de opiáceos com base na apresentação clínica ou no exame físico (33). Provavelmente, a resposta ao antagonista narcótico naloxona seja o método mais confiável para identificar superdoses de opiáceos.

Naloxona

A naloxona é um antagonista opioide puro que se liga aos receptores opioides endógenos, mas não desencadeia quaisquer respostas agonistas. Ela é mais efetiva em bloquear os receptores μ (primariamente responsáveis pela analgesia, euforia e depressão respiratória) e menos efetiva em bloquear os receptores κ e δ (32, 33).

Regime de dosagem

De maneira geral, a naloxona é administrada em um bólus intravenoso e o efeito começa a surgir dentro de três minutos. As vias alternativas de administração incluem injeção intramuscular (início em 15 minutos), injeção intraóssea, injeção intralingual e instilação endotraqueal (36). Em geral, a reversão dos efeitos sedativos dos opioides exige doses menores de naloxona do que a reversão de depressão respiratória.

ESTADO MENTAL DEPRIMIDO: para pacientes com sensório deprimido, mas sem depressão respiratória, a dose inicial de naloxona deve ser 0,4 mg, IV, em bólus. Isso pode ser repetido em 2 minutos, se necessário. Uma dose total de 0,8 mg deve ser efetiva se as alterações do estado mental são causadas por um derivado opioide (32).

DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA: para pacientes com evidências de depressão respiratória (p. ex., hipercapnia, frequência respiratória (FR) menor do que 12 respirações/min), a dose inicial de naloxona deve ser 2 mg, IV, em bólus. Caso não haja nenhuma resposta dentro de dois a três minutos, a dose inicial deverá ser duplicada (i.e., administrar 4 mg em bólus IV). Se for necessário aplicar doses adicionais, deve-se aumentar cada dose sucessiva conforme mostra a Tabela 54.3, até a dose atingir 15 mg (33). *É pouco provável que ocorra superdose de opioides se não houver nenhuma resposta à dose máxima de naloxona de 15 mg.*

Os efeitos da naloxona duram aproximadamente 60 a 90 minutos, que é um tempo inferior à duração da ação da maior parte dos opioides. Portanto, respostas favoráveis à naloxona deverão ser acompanhadas de doses repetidas em intervalos de uma hora ou de infusões contínuas. No caso de infusões contínuas de naloxona, a dose horária deve ser de dois terços da dose efetiva em bólus (diluída em 250 ou 500 mL de solução salina isotônica e infundida em aproximadamente seis horas) (37). Para atingir níveis farmacológicos estáveis logo no início do período de infusão, é necessário aplicar uma segunda dose em bólus (metade da dose do bólus original) dentro de

30 minutos após o início da infusão. O tempo de duração do tratamento varia (de acordo com o medicamento e com a dose ingerida), embora o tempo médio seja de 10 horas (24).

Terapia empírica com naloxona

A terapia empírica com naloxona (bólus IV de 0,2 a 8 mg) tem sido utilizada em pacientes com estado mental alterado para identificar casos ocultos de superdose de opioides. No entanto, essa prática é eficaz em menos de 5% de pacientes com estado mental alterado de etiologia desconhecida (38). Uma abordagem alternativa foi proposta, na qual a *naloxona empírica está indicada somente para pacientes com pupilas puntiformes que apresentam evidências circunstanciais de abuso de opioides* (p. ex., marcas de picadas de agulha) (24, 38). Quando a naloxona é usada desse modo (indicando superdose de opioides), uma resposta favorável é esperada em aproximadamente 90% dos pacientes (38).

Reações adversas

A naloxona tem poucos efeitos indesejáveis. A reação adversa mais comum é a síndrome de abstinência de opioides (ansiedade, cólicas abdominais, vômitos e ereção dos pêlos). Há relatos de caso de edema pulmonar agudo (mais no período pós-operatório precoce) e convulsões generalizadas após a administração de naloxona (24), mas essas complicações são raras.

SALICILATOS

Apesar de um declínio estável na prevalência, a intoxicação por salicilato é a décima quarta causa principal de mortes induzidas pelo uso de medicamentos nos Estados Unidos (39).

Glucagon como antídoto

Sensório deprimido	Depressão respiratória
1. Iniciar com um bólus IV de 0,4 mg.	1. Iniciar com um bólus IV de 2 mg.
2. Se não houver nenhuma resposta dentro de 2 a 3 minutos, aplicar outro bólus IV de 0,4 mg.	2. Se não houver nenhuma resposta dentro de 2 a 3 minutos, aplicar um bólus IV de 4 mg.
3. Se não houver nenhuma resposta dentro de 2 a 3 minutos, aplicar um bólus IV de 2 mg.	3. Se não houver nenhuma resposta dentro de 2 a 3 minutos, aplicar um bólus IV de 10 mg.
4. Se não houver nenhuma resposta dentro de 2 a 3 minutos, deve-se INTERROMPER a terapia e reavaliar o paciente.	4. Se não houver nenhuma resposta dentro de 2 a 3 minutos, aplicar um bólus IV de 15 mg.
	5. Se não houver nenhuma resposta dentro de 2 a 3 minutos, deve-se INTERROMPER a terapia e reavaliar o paciente.

Características clínicas

A ingestão de 10 a 30 gramas de ácido acetilsalicílico (150 mg/kg) pode ter consequências fatais. Logo após a ingestão, o ácido acetilsalicílico é convertido imediatamente em *ácido salicílico*, que é a forma ativa do medicamento. O ácido salicílico é absorvido imediatamente no TGI superior e metabolizado no fígado. A marca registrada da intoxicação por salicilato é a combinação de alcalose respiratória e acidose metabólica.

Alcalose respiratória

Dentro de algumas horas após a ingestão tóxica de ácido acetilsalicílico, ocorre uma elevação na FR e no volume corrente. Isso resulta da estimulação direta dos neurônios respiratórios do tronco cefálico pelo ácido salicílico, sendo que o aumento subsequente na ventilação-minuto é consequência de uma queda na pressão parcial arterial de oxigênio (PaCO_2) (i.e., alcalose respiratória aguda).

Acidose metabólica

O ácido salicílico é um ácido fraco que não se dissocia de imediato e, consequentemente, não produz acidose metabólica. Entretanto, ativa as proteínas nas mitocôndrias desacoplando a fosforilação oxidante, resultando em um aumento acentuado na produção anaeróbia de ácido láctico, que é a fonte principal de acidose metabólica nos casos de intoxicação por salicilato. A combinação de acidose metabólica e alcalose respiratória produz gases no sangue arterial com PaCO_2 baixa, nível baixo de bicarbonato e pH normal (ver a Regra 3 no Capítulo 31). Na medida em que a acidose láctica progride, o pH sérico finalmente cai, o que é sinal de um mau prognóstico (40).

Outras características

As características clínicas nos estágios iniciais da toxicidade por salicilato incluem náusea, vômito, zumbido e agitação. A evolução da toxidrome está associada a alterações neurológicas (*delirium*, convulsões e evolução para coma), febre (causada pela fosforilação oxidativa desacoplada) e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

Diagnóstico

O nível plasmático de salicilato é utilizado para confirmar ou excluir o diagnóstico de toxicidade causada por este medicamento. A faixa terapêutica de salicilato no plasma varia de 10 a 30 mg/L (0,7 a 2,2 mmol/L), sendo que níveis acima de 40 mg/L são considerados tóxicos (40). Em geral, os níveis plasmáticos de salicilato permanecem elevados dentro de quatro a seis horas depois de uma ingestão tóxica.

Tratamento

O tratamento da toxicidade por salicilato inclui cuidados gerais de suporte (i.e., líquidos, vasopressores e ventilação mecânica [VM]) de acordo com a

necessidade. Recomenda-se o uso de doses múltiplas de carvão ativado, caso seja possível iniciar a terapia dentro de duas a três horas depois da ingestão do medicamento. O regime de dosagem é de 253 gramas por via oral em intervalos de duas horas para três doses.

Alcalinização

A alcalinização da urina para aumentar a excreção de salicilato é a base do tratamento de intoxicação por salicilato. O pK do ácido salicílico é 3 (pK é o pH no qual 50% do ácido são dissociados), indicando que o ácido irá se dissociar mais rapidamente na medida em que se eleva o pH. O pH urinário alcalino estimula a dissociação do ácido salicílico nos túbulos renais, promovendo o “aprisionamento” do ácido salicílico no lúmen tubular renal, onde poderá ser eliminado pela urina. Costumam-se aplicar infusões de bicarbonato para elevar o pH da urina usando o regime resumido na Tabela 54.4.

REGIME: iniciar a terapia intravenosa à base de bicarbonato com uma dose de 1 a 2 mEq/kg em bólus e prosseguir com uma infusão contínua de bicarbonato. Para criar uma infusão de bicarbonato basta adicionar três ampolas de bicarbonato de sódio a 40% (43 mEq/ampola) para um litro de D₅W (129 mEq/L) e, a seguir, infundir a solução a 2 a 3 mL/kg/h (40). Deve-se manter o pH urinário em um nível igual ou superior a 7,5 (41). O tratamento deve prosseguir até os níveis plasmáticos de salicilato caírem abaixo da faixa tóxica.

HIPOCALIEMIA: as infusões de bicarbonato abaixam o nível sérico de potássio (deslocamento intracelular) e a hipocaliemia dificulta a capacidade de alcalinização da urina. Este fato é explicado pelo trocador de K⁺-H⁺ nos túbulos renais distais, que libera H⁺ no interior do líquido tubular durante o processo de reabsorção de K⁺. Considerando-se que a reabsorção de K⁺ aumenta no contexto de hipocaliemia, a quantidade adicional de H⁺ liberada no líquido tubular irá dificultar as tentativas de alcalinizar a urina. Deve-se adicionar potássio na solução de bicarbonato (40 mEq/L) para diminuir o risco de hipocaliemia.

Hemodiálise

A hemodiálise é o método mais eficaz para eliminar salicilatos do corpo (42). As indicações para hemodiálise incluem nível sérico de salicilato acima de 100 mg mg/L, presença de insuficiência renal ou de SARA, ou progressão da toxidrome independente da terapia de alcalinização (39).

Protocolo para alcalinização da urina

1. Preparar uma solução de bicarbonato adicionando três ampolas de NaHCO₃ (44 mEq Na+/ampola).
2. Iniciar com uma dose de ataque de bicarbonato de 1 a 2 mEq/kg.
3. Fazer a infusão de uma solução de bicarbonato a 2 a 3 mL/kg/h.
4. Manter o débito urinário de 1 a 2 mL/kg/h e o pH urinário igual ou superior a 7,5.

PALAVRA FINAL

Paracetamol regulador

O paracetamol está entre os medicamentos sem prescrição médica cuja venda precisa ser regulamentada. Não apenas por ser a causa principal de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos (que deve ser razão suficiente), mas porque *metade* das doses excessivas não é intencional, indicando uma falta generalizada de consciência do potencial tóxico do paracetamol (que pode ser fatal). O FDA solicitou a colocação de avisos de alerta mais ostensivos nas embalagens do medicamento, mas quem consegue ler letras tão miúdas? A exigência de prescrição médica especificando como o medicamento deverá ser utilizado é a forma mais eficaz de indicar que o paracetamol seja usado com segurança pela população em geral.

O paracetamol se tornou popular na década de 1970 devido às preocupações sobre a toxicidade do ácido acetilsalicílico e parece que se substituiu um rato por um gorila.

REFERÊNCIAS

Introdução

- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: overdoses of prescribed opioid pain relievers— United States, 1999–2008. *MMWR* 2011; 60:1487–1492.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Vital Statistics System. 2010 Multiple Cause of Death File. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
- Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA* 2013; 309:657–659.

Paracetamol

- Hodgman M, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin* 2012; 28:499–516.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42:1364–1372.
- Kuehn B. FDA focuses on drugs and liver damage. *JAMA* 2009; 302:369–370.
- Hendrickson RG, Bizovi KE. Acetaminophen. In: Flomenbaum NE, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2006; 523–543.
- Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:3–20.

N-Acetilcisteína

- Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20:123–134.
- Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, et al. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Int Med* 1981; 141:380–385.
- Harrison PM, Keays R, Bray GP, et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335:1572–1573.
- Cumberland Pharmaceuticals. Acetadote Package Insert. 2006.

12. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319:1557–1562.
13. Howland MA. N-Acetylcysteine. In: Flomenbaum NE, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2006; 544–549.
14. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:759–767.
15. Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to Nacetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J* 2002; 19:594–595.
16. Miller LF, Rumack BH. Clinical safety of high oral doses of acetylcysteine. *Semin Oncol* 1983; 10:76–85.
17. Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, et al. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1994; 23:519–523.

Benzodiazepínicos

18. Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning. *Drug Saf* 1991; 6:247–265.
19. Wu AH, McCay C, Broussard LA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. *Clin Chem* 2003; 49:357–379.

Flumazenil

20. Howland MA. Flumazenil. In: Flomenbaum NE, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2006; 1112–1117.
21. Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA. Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm* 1993; 12:483–487.
22. Roche Laboratories. Romazicon (flumazenil) package insert. 2004.
23. Bodenham A, Park GR. Reversal of prolonged sedation using flumazenil in critically ill patients. *Anaesthesia* 1989; 44:603–605.
24. Doyon S, Roberts JR. Reappraisal of the "coma cocktail". Dextrose, flumazenil, naloxone, and thiamine. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12:301–316.
25. Haverkos GP, DiSalvo RP, Imhoff TE. Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose. *Ann Pharmacother* 1994; 28:1347–1349.

Antagonistas de receptores β

26. Newton CR, Delgado JH, Gomez HF. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:19–25.
27. Henry JA, Cassidy SL. Membrane stabilising activity: a major cause of fatal poisoning. *Lancet* 1986; 1:1414–1417.
28. Weinstein RS. Recognition and management of poisoning with beta-adrenergic blocking agents. *Ann Emerg Med* 1984; 13:1123–1131.
29. Kerns W, 2nd, Kline J, Ford MD. Beta-blocker and calcium channel blocker toxicity. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12:365–390.

Glucagon

30. Howland MA. Glucagon. In: Flomenbaum NE, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2006; 942–945.

31. Chernow B, Zaloga GP, Malcolm D, et al. Glucagon's chronotropic action is calcium dependent. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241:833–837.
32. Travill CM, Pugh S, Noblr MI. The inotropic and hemodynamic effects of intravenous milrinone when reflex adrenergic stimulation is suppressed by beta adrenergic blockade. *Clin Ther* 1994; 16:783–792.

Opioides e naloxona

33. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 2012; 367:146–155.
34. Handal KA, Schauben JL, Salamone FR. Naloxone. *Ann Emerg Med* 1983; 12:438–445.
35. Howland MA. Opioid Antagonists. In: Flomenbaum NE, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2006; 614–619.
36. Naloxone hydrochloride. In: McEvoy GK ed. *AHFS Drug Information*, 2012. Bethesda: American Society of Hospital Systems Pharmacists, 2012:2236–2239.
37. Goldfrank L, Weisman RS, Errick JK, et al. A dosing nomogram for continuous infusion intravenous naloxone. *Ann Emerg Med* 1986; 15:566–570.
38. Hoffman JR, Schriger DL, Luo JS. The empiric use of naloxone in patients with altered mental status: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 1991; 20:246–252.

Salicilatos

39. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, et al. 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS):29th Annual Report. *Clin Toxicol* 2012; 50:911–1164.
40. O'Malley GF. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg Med Clin N Am* 2007; 25:333–346.
41. Proudfoot AT, Krenzelo EP, Vale JA. Position paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42:1–26.
42. Fertel BS, Nelson LS, Goldfarb DS. The underutilization of hemodialysis in patients with salicylate poisoning. *Kidney Int* 2009; 75:1349–1353.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

SÍNDROMES TOXICOLÓGICAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Em assuntos clínicos, a ignorância pode ser perigosa, mas ignorar a ignorância poderá ser fatal.

P.L.M.

Este capítulo apresenta uma descrição das síndromes tóxicas que não resultam do uso de medicações e inclui seções sobre produtos como monóxido de carbono, cianeto e alcoóis tóxicos (metanol e etilenoglicol). Embora não sejam encontrados com muita frequência, essas síndromes toxicológicas podem ser letais, caso não sejam identificadas.

MONÓXIDO DE CARBONO

O monóxido de carbono (CO) é um produto gasoso de combustão incompleta envolvendo matéria orgânica (à base de carbono) com uma reação de oxidação a menos que o dióxido de carbono, isto é, $2\text{CO} + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{CO}_2$. A principal fonte de envenenamento por CO é a inalação de fumaça durante incêndios estruturais. No passado, a exaustão dos veículos automotivos era a fonte principal de CO, porém os conversores catalíticos (convertem CO em CO_2), que passaram a ser obrigatórios em todos os veículos automotivos, reduziram em mais de 95% as emissões de monóxido de carbono*.

Fisiopatologia

O monóxido de carbono liga-se a porção heme da hemoglobina (Hb) (no mesmo sítio que liga o oxigênio) para produzir *carboxi-hemoglobina* (COHb).

*N. de R.T. No Brasil, os conversores catalíticos são também conhecidos por catalisadores. Em 1997, seu uso passou a ser obrigatório em todos os veículos novos (nacionais e importados).

A afinidade do CO para fazer ligação com a hemoglobina é 200 a 300 vezes maior que a afinidade do O_2 , sendo que pressões de CO de apenas 0,4 mmHg saturam totalmente a Hb (2). A Figura 55.1 demonstra os efeitos da COHb sobre a oxigenação sistêmica. As curvas deste gráfico mostram a relação entre a tensão do oxigênio (PO_2) e o teor de oxigênio quando a Hb for normal (curva superior), e quando a COHb atingir 50% das moléculas de Hb (curva inferior) (3). O teor de oxigênio arterial (ponto A) diminui proporcionalmente em relação ao aumento na COHb, refletindo a capacidade do monóxido de carbono de bloquear o O_2 que se liga à Hb. A identificação do ponto venoso (ponto V) em ambas as curvas se baseou na premissa de que a diferença no teor de O_2 arteriovenoso seja normal ($CaO_2 - CvO_2 = 5 \text{ mL/dL}$) para as duas curvas. A PO_2 venosa (PvO_2) é uma aproximação quase precisa da PO_2 tecidual, sendo bem mais baixa na presença de COHb. Esse fato é uma evidência indireta de que o envenenamento por monóxido de carbono poderá alterar a oxigenação dos tecidos.

Outros efeitos

O monóxido de carbono possui efeitos tóxicos que não estão relacionados à carboxi-hemoglobina (4). Esses efeitos incluem: a) inibição da citocromo oxidase que altera a capacidade de produzir ATP a partir do metabolismo oxidativo, b) liberação de óxido nítrico das plaquetas, promovendo a formação

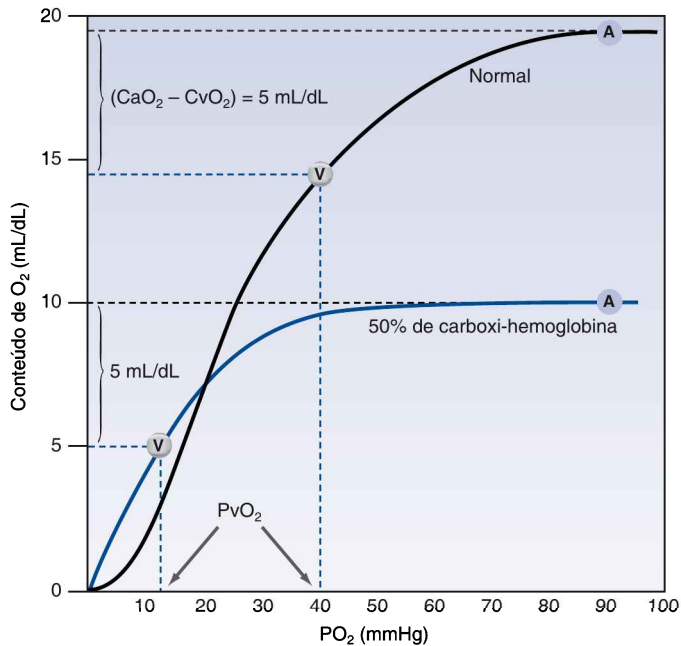


FIGURA 55.1 Influência de 50% de carboxi-hemoglobina na relação entre tensão de oxigênio (PO_2) e conteúdo de oxigênio.

de *peroxinitrito*, um poderoso oxidante capaz de disseminar lesões celulares, e c) ativação de neutrófilos, que são fontes adicionais de lesões oxidantes (ver a Figura 14.1). Esses efeitos desempenham papel importante nos casos de envenenamento por CO devido à baixa correlação entre os níveis de COHb e a gravidade do envenenamento provocado pelo monóxido de carbono (1, 4).

Características clínicas

As afirmações a seguir resumem as manifestações clínicas do envenenamento por CO, que são variáveis e inespecíficas.

1. Não há nenhuma correlação entre as manifestações clínicas de envenenamento por CO e os níveis de COHb no sangue (1, 4).
2. Cefaleia (em geral, frontal) e vertigem são as queixas mais precoces e mais comuns nos casos de envenenamento por CO (documentadas em 85 e 90% de pacientes, respectivamente) (4).
3. A exposição progressiva ao monóxido de carbono poderá produzir ataxia, confusão, *delirium*, convulsões generalizadas e coma (4).
4. Os efeitos cardíacos do envenenamento por CO incluem biomarcadores com angiografia coronariana normal e disfunção sistólica ventricular esquerda transitória (5).
5. Casos avançados de envenenamento por CO podem ser acompanhados de rabdomiólise, acidose láctica e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (4).
6. A cor "vermelho cereja" na pele em descrições clássicas de envenenamento por CO (considerando que a COHb é uma sombra vermelha mais brilhante do que a Hb) é uma descoberta bastante rara (1).

Sequelas neurológicas retardadas

Intoxicações agudas causadas por monóxido de carbono possivelmente sejam acompanhadas do surgimento (dentro de aproximadamente um ano) de uma grande variedade de anormalidades neurológicas, a maior parte envolvendo déficits cognitivos (variando de confusão leve à demência grave) e parkinsonismo (1, 4, 6). Com frequência, essas condições ocorrem depois de exposição prolongada ao monóxido de carbono (≥ 24 horas) e em pacientes com perda de consciência ou com níveis de COHb acima de 25% (1). O mecanismo dessas reações retardadas ainda não foi identificado.

Diagnóstico

Não é possível estabelecer o diagnóstico de envenenamento provocado pelo monóxido de carbono com base apenas em sinais e sintomas. A suspeita diagnóstica ocorre nas situações em que os sinais e sintomas forem consistentes com envenenamento por CO e, além disso, o histórico clínico conseguir identificar uma fonte provável de exposição ao monóxido de carbono (p. ex., um incêndio doméstico). Níveis elevados de COHb no sangue confirmam o diagnóstico.

Carboxi-hemoglobina

A medição da Hb em suas diferentes formas (Hb oxigenada e desoxigenada, meta-hemoglobina e carboxi-hemoglobina) se baseia na absorção da luz. O Capítulo 21 apresenta uma descrição desse método que é conhecido por *oximetria*. As afirmações a seguir resumem o uso da oximetria para medir os níveis de COHb no sangue.

1. A oximetria de pulso NÃO é um método confiável para detectar a presença de carboxi-hemoglobina (COHb). Esse método utiliza dois comprimentos de onda de luz para fazer medições da Hb oxigenada e desoxigenada no sangue. A absorção luminosa em um dos comprimentos de onda (660 nm) se assemelha bastante à da Hb oxigenada e da COHb (ver a Figura 21.1, no Capítulo 21), de maneira que a carboxi-hemoglobina é medida como Hb oxigenada pelos oxímetros de pulso, resultando em leituras falsamente elevadas da saturação de O₂ (1).
2. A medição de COHb exige oxímetros de pulso com oito comprimentos de onda (conhecido como oxímetro CO) que são disponibilizados pela maior parte dos laboratórios clínicos. Esse dispositivo mede a abundância relativa de todas as quatro formas de Hb no sangue.

Os níveis de COHb são desprezíveis (< 1%) em não fumantes saudáveis, embora em fumantes esses níveis variem de 3 a 5% ou mais (1). O limiar para níveis elevados de COHb é de 3 a 4% em não fumantes e de 10% em fumantes (1).

Tratamento

O tratamento para envenenamento causado por monóxido de carbono é a inalação de 100% de oxigênio. A eliminação da meia-vida de COHb é de 320 minutos com respiração de ar ambiente e de 74 minutos respirando 100% de oxigênio (1), de forma que apenas algumas horas de respiração de oxigênio puro são suficientes para que os níveis de COHb retornem aos valores normais.

Oxigênio hiperbárico

O oxigênio hiperbárico foi considerado um dos meios para diminuir as sequelas neurológicas retardadas em casos de envenenamento por CO, embora as evidências dos benefícios não sejam convincentes (7).

Cianeto

Os incêndios domésticos geram cianeto e monóxido de carbono e, nessas condições, deve-se considerar o possível envenenamento provocado por cianeto em pacientes envenenados com monóxido de carbono. Nas situações em que a inalação da fumaça provocada por incêndios for acompanhada de acidose metabólica grave (pH < 7,2) ou de elevação acentuada no nível sérico de lactato (≥ 10 mmol/L) a melhor opção é o tratamento empírico (1). A seção seguinte apresenta detalhes sobre o tratamento de envenenamento por cianeto.

CIANETO

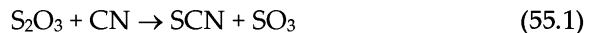
O cianeto é uma toxina letal cujo histórico é simplesmente abominável. Nos anos 1940, os nazistas utilizavam o gás cianeto de hidrogênio (Zyklon-B) para os massacres em massa e, em 1978, Jim Jones e seus seguidores usaram sucos de frutas com cianeto nos massacres e suicídios em massa. A fonte principal de envenenamento por cianeto é a inalação do gás cianeto de hidrogênio durante os incêndios (8, 9). Infusões de *nitroprussiato de sódio*, um vasodilatador, é uma fonte adicional de toxicidade por cianeto em pacientes de UTI (ver Figura 53.4).

Fisiopatologia

Os íons de cianeto têm grande afinidade com as metaloproteínas, incluindo o ferro oxidado (Fe^{3+}) na citocromo oxidase e na meta-hemoglobina e o cobalto na hidroxocobalamina (um dos precursores da vitamina B_{12}). A citocromo oxidase se localiza no final da cadeia de transporte de elétrons aos mitocôndrias, sítio onde os elétrons coletados durante a produção de ATP são usados para reduzir o oxigênio em água (liberando, conseqüentemente, o caminho para produção contínua de ATP). A inibição da citocromo oxidase induzida pelo cianeto interrompe o processo de metabolismo oxidativo nas mitocôndrias. Esse processo interrompe a absorção de piruvato dentro das mitocôndrias, resultando na produção excessiva de ácido láctico e na acidose metabólica progressiva (láctica). Caso não seja corrigido, o defeito na produção de energia celular pode ser fatal.

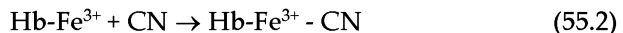
Eliminação de cianeto

A Figura 53.4 (ver Capítulo 53) mostra que existem dois mecanismos endógenos para eliminar o cianeto do corpo. O mecanismo principal é a transferência de enxofre do tiossulfato (S_2O_3) para o cianeto, formando o tiocianato (SCN). Esse mecanismo denomina-se *reação de transsulfuração*.



A seguir, o tiocianato é eliminado pelos rins. O possível acúmulo de tiocianato em pacientes com insuficiência renal poderá causar psicose aguda (10).

O segundo mecanismo (menos importante) para eliminar o cianeto é sua reação com a meta-hemoglobina para formar cianometahemoglobina, isto é:



Finalmente, o cianeto com ligação à Hb é eliminado por meio de transsulfuração. Esses dois mecanismos de eliminação são facilmente superados, em especial no contexto de deficiência de tiossulfato (p. ex., em fumantes).

Características clínicas

Os sinais iniciais de envenenamento por cianeto incluem agitação, taquicardia e taquipneia, representando o estágio compensatório de acidose meta-

bólica. Ao final, o acúmulo progressivo de cianeto resulta na perda da consciência, bradicardia, hipotensão e parada cardíaca. Os níveis plasmáticos de lactato são muito elevados (> 10 mmol/L), fazendo com que o sangue venoso pareça “arterializado” devido à redução acentuada na utilização de O_2 tecidual. A progressão é rápida após a inalação de fumaça e o tempo decorrido desde o início dos sintomas até uma parada cardíaca poderá ser inferior a cinco minutos (8).

Diagnóstico

O envenenamento causado por cianeto é um diagnóstico clínico. Os níveis de cianeto no sangue total podem ser usados para fins de documentação, porém os resultados não são imediatos, e os antídotos do cianeto devem ser administrados rapidamente para otimizar os desfechos. O diagnóstico clínico de envenenamento por cianeto é particularmente desafiador em vítimas de inalação de fumaça, tendo em vista que muitas das características clínicas desse tipo de envenenamento não podem ser diferenciadas do envenenamento por monóxido de carbono (CO). Como regra geral, *acidose metabólica grave (lática) e instabilidade hemodinâmica são as características clínicas que distinguem envenenamento por cianeto de envenenamento por CO em vítimas de inalação de fumaça* (8, 9).

Tratamento

A terapia com antídotos deve ser iniciada imediatamente depois da primeira suspeita de envenenamento por cianeto. A Tabela 55.1 apresenta uma lista de antídotos para esse tipo de envenenamento.

Hidroxocobalamina

A *hidroxocobalamina* é o antídoto de escolha nos casos de envenenamento por cianeto. Trata-se de um precursor da vitamina B_{12} contendo cobalto que combina com o cianeto para formar a cianocobalamina, cuja excreção ocorre através da urina. A dose recomendada é de *5 gramas em um bólus intravenoso*.

Antídotos para envenenamento por cianeto

Agente	Regimes de dosagem e comentários
Hidroxocobalamina	Dosagem: 5 gramas em bólus IV. Administrar 10 g nos casos de parada cardíaca. Comentário: antídoto de escolha para envenenamento por cianeto. Pode dar uma cor avermelhada na urina durante alguns dias.
Tiosulfato de sódio (25%)	Dosagem: 50 mL (12,5 gramas) em bólus IV. Comentário: usado em combinação com hidroxocobalamina. Se possível, evitar o uso em pacientes com insuficiência renal.
Inalante de nitrato amílico	Dosagem: inalar por 30 segundos a cada minuto, durante até cinco minutos. Comentário: usado apenas para alívio temporário quando não houver acesso intravenoso. Contraindicado nos casos de inalação de fumaça.

Recomenda-se aplicar uma segunda dose em pacientes com parada cardíaca (8). O uso da hidroxocobalamina é relativamente seguro, embora a urina e outros líquidos corporais possivelmente apresentem uma cor avermelhada durante alguns dias.

Tiosulfato de sódio

O tiosulfato de sódio converte o cianeto em tiocianato (ver Equação 55.1) e é usado em combinação com a hidroxocobalamina. A dose recomendada é de 12,5 gramas como um bólus intravenoso. O tiosulfato não deverá ser usado em pacientes com insuficiência renal, considerando-se que o eventual acúmulo de tiocianato em casos de insuficiência renal poderá causar psicose aguda (10). Nas situações em que o tiosulfato for administrado antes que as evidências de insuficiência renal estejam disponíveis, recomenda-se procurar sinais de toxicidade por tiocianato (que é tratada com hemodiálise).

Nitratos

Os nitratos promovem a eliminação de cianeto por meio da formação de metahemoglobina. No entanto, os nitratos têm efeitos colaterais indesejáveis e são contraindicados nos casos de inalação de fumaça (porque podem provocar um desvio na curva de dissociação de oxi-hemoglobina para a esquerda, possivelmente agravando o efeito semelhante do monóxido de carbono). O único papel dos nitratos nos casos de envenenamento por cianeto é o uso de nitrato amílico inalatório como medida temporária se não houver acesso intravenoso disponível.

Kits de antídotos para cianeto

Existem kits com antídotos especiais para envenenamento por cianeto (p.ex., Akorn Cyanide Antidote Kit) contendo nitrato amílico para inalação, nitrito de sódio injetável (300 mg em 10 mL) e tiosulfato de sódio injetável (12,5 g em 50 mL). Embora não contenham hidroxocobalamina (pelo menos até o momento), esses kits podem ser usados como fontes de tiosulfato.

ALCOÓIS TÓXICOS

O etilenoglicol e o metanol são componentes comuns de produtos domésticos, automotivos e industriais, e produzindo síndromes tóxicas que se caracterizam pela presença de acidose metabólica. Esses químicos são conhecidos por *alcoóis tóxicos* (10), que é uma denominação imprópria porque implica que o etanol não é tóxico. Os alcoóis tóxicos ocupam o décimo segundo lugar entre as fontes principais de exposições tóxicas nos Estados Unidos (11).

Etilenoglicol

O etilenoglicol é o ingrediente principal de muitos produtos anticongelantes utilizados na indústria automotiva. O sabor agradável e adocicado transformou o etilenoglicol em um método popular nas tentativas de suicídio.

Fisiopatologia

A absorção do etilenoglicol é imediata no trato gastrointestinal (TGI), sendo que a metabolização de 80% das doses ingeridas ocorre no fígado. Conforme ilustra a Figura 55.2, o metabolismo do etilenoglicol envolve a formação de uma série de ácidos, com participação das enzimas álcool desidrogenase e lactato desidrogenase, e termina com a formação de ácido oxálico (12). Cada uma das reações intermediárias envolve a conversão de NAD em NADH, promovendo a conversão de piruvato em lactato. Conseqüentemente, os níveis séricos de lactato também se elevam nos casos de envenenamento por etilenoglicol (12). Cada um desses ácidos intermediários no metabolismo do etilenoglicol é um ácido forte cuja dissociação é imediata e pode contribuir para a acidose metabólica. O ácido oxálico combina também com o cálcio para formar cristais de oxalato de cálcio indissolúveis que se precipitam em vários tecidos e são particularmente proeminentes nos túbulos renais. Esses cristais podem ser uma das fontes de lesão tubular renal.

Características clínicas

Os sinais iniciais de intoxicação por etilenoglicol incluem náusea, vômito e embriaguez aparente (estado mental alterado, fala titubeante e ataxia). Considerando que é inodoro, o etilenoglicol não deixa odor de álcool no hálito. Os casos mais graves são acompanhados de depressão da consciência, coma, convulsões generalizadas, insuficiência renal, edema pulmonar e colapso cardiovascular (12). Insuficiência renal possivelmente seja uma descoberta tardia (24 horas após a ingestão).

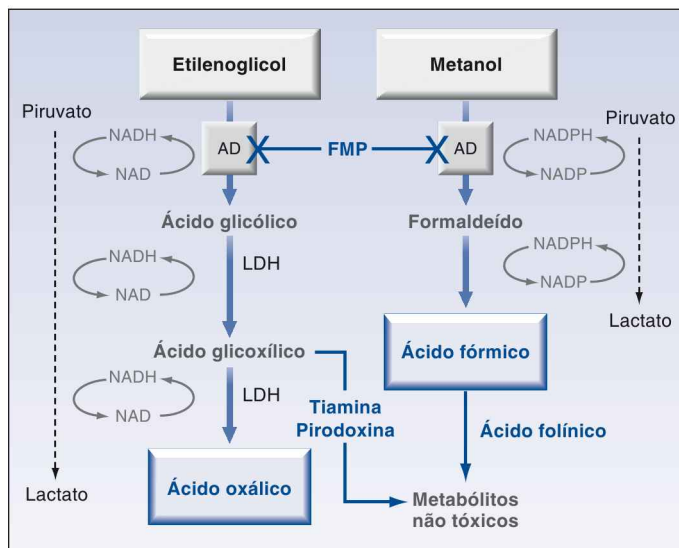


FIGURA 55.2 Metabolismo do etilenoglicol e do metanol no fígado. AD, álcool desidrogenase; LDH, lactato desidrogenase; FMP, fomepizol.

Estudos laboratoriais indicam a presença de acidose metabólica com hiatos aniônicos e osmolares elevados (no Capítulo 35, apresenta-se uma descrição detalhada de hiato osmolar). Os níveis séricos de lactato podem ser elevados (em geral, 5 a 6 mEq/L). Existe um ensaio plasmático de etilenoglicol, sendo que níveis acima de 20 mg/dL são considerados tóxicos, embora os resultados não sejam imediatos e não sejam usados na decisão de iniciar tratamento terapêutico (12) (os níveis plasmáticos podem ser usados para orientar decisões sobre a interrupção de terapias, conforme se descreverá mais adiante).

CRISTALÚRIA: os cristais de oxalato de cálcio são visualizados na urina em aproximadamente 50% de casos de envenenamento por etilenoglicol (14). A presença de cristais de oxalato de cálcio não é específica desse tipo de intoxicação, embora a *forma dos cristais seja mais específica*, isto é, cristais monohidratados finos, conforme a ilustração da Figura 55.3, são mais característicos dos envenenamentos por etilenoglicol que os cristais de diidrato em forma de caixa (12). A maioria dos laboratórios hospitalares não faz inspeções rotineiras da urina para verificar a presença de cristais, de maneira que é importante solicitar a busca de cristalúria sempre que houver suspeita de envenenamento por etilenoglicol.

Tratamento

O tratamento de envenenamento por etilenoglicol envolve a adoção de medidas para alterar seu metabolismo em conjunto com hemodiálise, caso seja necessária.

FOMEPIZOL: o fomepizol inibe a álcool desidrogenase, enzima envolvida na etapa inicial do metabolismo do etilenoglicol (ver Figura 55.2). A Tabela 55.2 mostra o regime de dosagem recomendado para envenenamentos por etilenoglicol e metanol. Os melhores resultados são obtidos nos casos em que a

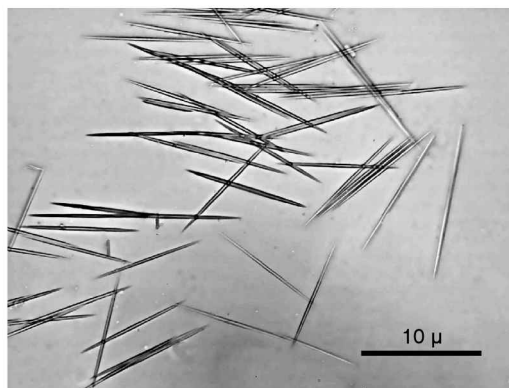


FIGURA 55.3 Aspecto microscópico de cristais de oxalato de cálcio monohidratado. A presença desses cristais em forma de agulhas finas na urina é altamente sugestiva de uma intoxicação por etilenoglicol.

Regime de dosagem do fomepizol

1. Iniciar com uma dose de ataque de 15 mg/kg.
2. Prosseguir com uma dose de 10 mg/kg por via intravenosa, em intervalos de 12 horas, por quatro doses.
3. Em seguida, aumentar a dose para 15 mg/kg por via intravenosa, em intervalos de 12 horas[†] e prosseguir com o regime até que sejam alcançados os seguintes resultados:
 - a) O nível plasmático das toxinas permanecer abaixo de 20 mg/dL.
 - b) O pH do plasma ficar normal.
 - c) O paciente permanecer assintomático.
4. Alterar a dose para 15 mg/kg por via intravenosa, a cada quatro horas, nos casos em que for necessário fazer mais de uma sessão de hemodiálise, até a diálise não ser mais necessária.

[†]O aumento na dose representa a compensação para um aumento autoinduzido no metabolismo. Da Referência 12.

terapia iniciar dentro de 4 horas após a ingestão. Recomenda-se continuar a terapia com fomepizol até a resolução da acidose metabólica e o nível plasmático do etilenoglicol permanecer dentro da faixa não tóxica (12).

HEMODIÁLISE: a hemodiálise intensifica a eliminação do etilenoglicol e de todos seus metabólitos. As indicações para hemodiálise imediata incluem acidemia grave (pH < 7,1) e evidências de lesões orgânicas terminais significativas (p. ex., coma, convulsões e insuficiência renal) (12). Possivelmente sejam necessários cursos múltiplos de hemodiálise que exijam ajustes na dosagem de fomepizol, se o tratamento prosseguir nos termos indicados na Tabela 5.2.

ADJUVANTES: recomenda-se o uso de tiamina (100 mg IV todos os dias) e de piridoxina (100 mg IV todos os dias) para desviar o ácido glioxílico para a formação de metabólitos não tóxicos (ver Figura 55.2).

Metanol

O metanol (também conhecido como *álcool de madeira*, porque seu processo mais antigo de obtenção é a destilação de madeiras) é um ingrediente comum na goma-laca, dos vernizes, dos produtos para limpeza de parabrisas e de combustíveis sólidos para uso culinário (Sterno) (12).

Fisiopatologia

Assim como o etilenoglicol, o metanol é absorvido de imediato no TGI superior, sendo metabolizado por álcool desidrogenase no fígado. O metabólito principal é o ácido fórmico, um ácido forte que se dissocia rapidamente e produz acidose metabólica com hiato aniônico elevado. Além disso, o ácido fórmico é uma toxina mitocondrial que inibe a citocromo oxidase e bloqueia a geração de energia oxidante. Os tecidos particularmente suscetíveis a lesões são retina, nervo óptico e gânglios basais (12). O metabolismo do metanol promove a conversão de piruvato em lactato, a exemplo do que ocorre com o metabolismo do etilenoglicol, aumentando a produção de lactato por meio das ações do ácido fórmico sobre a atividade da citocromo oxidase.

Características clínicas

As manifestações iniciais (dentro de um período de seis horas após a ingestão) incluem sinais de embriaguez aparente sem hálito com odor de álcool (como na intoxicação por etilenoglicol). Os sinais tardios (6 a 24 horas após a ingestão) incluem distúrbios visuais (p. ex., escotoma, visão turva e cegueira total), depressão da consciência, coma e convulsões generalizadas (12). O exame da retina poderá revelar a presença de papiledema e de edema retinal generalizado. Os distúrbios visuais são típicos do envenenamento por metanol e não são características do envenenamento por etilenoglicol.

Assim como ocorre em casos de envenenamento por etilenoglicol, os estudos laboratoriais mostram a presença de acidose metabólica com hiato aniônico e hiato osmolar elevado. No entanto, não há incidência de cristalúria nas intoxicações por metanol. Existe um ensaio plasmático específico para o metanol, sendo que níveis acima de 20 mg/dL são considerados tóxicos, embora os resultados não sejam imediatos e não sejam usados na decisão de iniciar tratamento terapêutico.

Tratamento

O tratamento de envenenamento por metanol é o mesmo que o descrito para intoxicação por etilenoglicol, excetuando-se o seguinte: a) a alteração visual é uma indicação para diálise nos envenenamentos por metanol, e b) o ácido folínico é utilizado como terapia adjuvante nos casos de envenenamento por metanol, em vez da tiamina e da piridoxina.

ÁCIDO FOLÍNICO: o ácido folínico (leucovorin) faz a conversão de ácido fórmico em metabólitos não tóxicos. A dose recomendada é de 1 mg/kg IV, até atingir 50 mg, em intervalos de quatro horas (12). Caso o ácido folínico não estiver disponível, a melhor opção é usar ácido fólico.

PALAVRA FINAL

Os seguintes pontos neste capítulo merecem ser enfatizados:

1. O envenenamento por monóxido de carbono poderá passar despercebido se o médico se basear apenas nas leituras da oximetria de pulso para detectar a dessaturação de oxigênio. A detecção de níveis elevados de carboxi-hemoglobina somente pode ser feita com oxímetros com oito comprimentos de onda, que se encontram à disposição na maioria dos laboratórios clínicos.
2. Vítimas de inalação de fumaça com acidose metabólica grave devem receber tratamento empírico para envenenamento por cianeto.
3. Envenenamentos causados por metanol e por etilenoglicol são hipóteses a serem consideradas em qualquer paciente que se apresentar com acidose metabólica e hiato aniônico elevado cuja etiologia não esteja suficientemente clara.

4. A análise da urina para verificar a presença de cristais de monidrato de oxalato de cálcio em casos de suspeita de envenenamento por etileno-glicol poderá fornecer informações extremamente úteis.

REFERÊNCIAS

Monóxido de carbono

1. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 186:1095–1101.
2. Guyton AC, Hall JE. *Medical Physiology*, 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, Co, 2000:470.
3. Nunn JF. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 4th ed. Oxford: Butterworth Heine-mann, 1993:279–280.
4. Guzman JA. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 2012; 28:537–548.
5. Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, et al. Cardiovascular effects of carbon monoxide poi-soning. *Am J Cardiol* 2007; 99:322–324.
6. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40:433–435.
7. Buckley NA, Juurlick DN, Isbister G, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrana Database Syst Rev* 2011; 4:CD002041.

Cianeto

8. Anseeuw K, Delvau N, Burill-Putze G, et al. Cyanide poisoning by fire smoke inhala-tion: a European expert consensus. *Eur J Emerg Med* 2013; 20:2–9.
9. Baud FJ. Cyanide: critical issues in diagnosis and treatment. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26:191–201.

Alcoóis tóxicos

10. Weiner SW. Toxic alcohols. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 2006:1400–1410.
11. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr, et al. 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol* 2012; 50:911–1164.
12. Kruse PA. Methanol and ethylene glycol intoxication. *Crit Care Clin* 2012; 28:661–711.

APÊNDICES

Quando você para de aprender, você para.

Vernon Law

UNIDADES E CONVERSÕES

As unidades de medida nas ciências médicas são tiradas do sistema métrico (centímetro, grama, segundo) e do sistema anglo-saxônico (pé, libra, segundo). As unidades métricas foram introduzidas durante a Revolução Francesa e revisadas em 1960. As unidades revisadas são chamadas unidades do Sistema Internacional (SI) e são atualmente o padrão mundial.

Unidades de medida no sistema internacional (SI)			
Parâmetro	Dimensões	Unidade básica do SI (Símbolo)	Equivalências
Comprimento	L	Metro (m)	1 polegada = 2,54 cm
Área	L ²	Metro quadrado (m ²)	1 centímetro quadrado (cm ²) = 10 ⁻⁴ m ²
Volume	L ³	Metro cúbico (m ³)	1 litro (L) = 0,001 m ³ 1 mililitro (mL) = 1 centímetro cúbico (cm ³)
Massa	M	Quilograma (kg)	1 libra (lb) = 453,5 g 1 kg = 2,2 lbs
Densidade	M/L ³	Quilograma por metro cúbico (kg/m ³)	1 kg/m ³ = 0,001 kg/dm ³ Densidade da água = 1,0 kg/dm ³ Densidade do mercúrio = 13,6 kg/dm ³
Velocidade	L/T	Metros por segundo (m/s)	1 milha por hora (mph) = 0,4 m/s
Aceleração	L/T ²	Metros por segundo ao quadrado (m/s ²)	1 pé/s ² = 0,03 m/s ²
Força	M × (L/T ²)	Newton (N) = kg × (m/s ²)	1 dyne = 10 ⁻⁵ N
Pressão	$\frac{M \times (L/T^2)}{L^2}$	Pascal (Pa) = N/m ²	1 kPa = 7,5 mmHg = 10,2 cmH ₂ O 1 mmHg = 1 × 10 ⁻³ torr (Ver tabela de conversão para kPa e H ₂ O)
Calor	M × (L/T ²) × L	Joule (J) = N × m	1 quilocaloria (kcal) = 4.184 J
Temperatura	Nenhum	Kelvin (K)	0 °C = -273 K (Ver tabela de conversão para °C e °F)
Viscosidade	M, 1/L, 1/T	Newton x segundo por metro quadrado (N·s/m ²)	Centipoise (cP) = 10 ⁻³ N·s/m ²
Quantidade de uma substância	N	Moles (mol) = peso molecular em gramas	Equivalente (Eq) = mol × valência

Unidades de conversão de concentração de solutos

1. Para íons que existem livremente em soluções aquosas, a concentração é expressa como miliequivalentes por litro (mEq/L). Para converter para milimoles por litro (mmol/L):

$$\frac{\text{mEq/L}}{\text{valência}} = \text{mmol/L}$$

- a) Para íons univalentes, como o potássio (K⁺), a concentração em mmol/L é a mesma que a concentração em mEq/L.
 b) Para íons bivalentes, como o magnésio (Mg⁺⁺), a concentração em mmol/L é a metade da concentração em mEq/L.

2. Para íons que são parcialmente ligados ou complexados a outras moléculas (p. ex., Ca⁺⁺ plasmático), em geral, a concentração é expressa como miligramas por decilitro (mg/dL). Para converter para mEq/L:

$$\frac{\text{mg/dL} \times 10}{\text{mol pm}} \times \text{valência} = \text{mEq/L}$$

em que **pm** é o peso molecular, e o fator 10 é usado para converter decilitros (100 mL) em litros.
 EXEMPLO: Ca⁺⁺ tem peso molecular de 40 e valência de 2, de forma que uma concentração plasmática de Ca⁺⁺ de 8 mg/dL é equivalente a:

$$(8 \times 10/40) \times 2 = 4 \text{ mEq/L}$$

3. A concentração de moléculas sem carga (p. ex., glicose) também é expressa como miligramas por decilitro (mg/dL). Para converter para (mmol/L):

$$\frac{\text{mg/dL} \times 10}{\text{mol pm}} = \text{mmol/L}$$

EXEMPLO: a glicose tem peso molecular de 180, de modo que a concentração plasmática de glicose de 90 mg/L é equivalente a:

$$(90 \times 10/180) = 5 \text{ mmol/L}$$

4. A concentração de solutos pode também ser expressa em termos de pressão osmótica, que determina a distribuição de água em compartimentos diferentes de líquidos. A atividade osmótica nas soluções aquosas (conhecida por osmolalidade) é expressa em miliosmoles por quilograma de água (mOsm H₂O ou mOsm/kg). As fórmulas a seguir podem ser usadas para expressar a osmolalidade de concentrações de solutos (*n* é o número de partículas não dissociáveis por molécula).

$$\text{mmol/L} \times n = \text{mOsm/kg}$$

$$\frac{\text{mEq/L}}{\text{valência}} \times n = \text{mOsm/kg}$$

$$\frac{\text{mg/dL} \times 10}{\text{pm}} \times n = \text{mOsm/kg}$$

EXEMPLO:

- a) Uma concentração plasmática de Na⁺ de 140 mEq/L tem a seguinte osmolalidade:

$$\frac{140}{1} \times 1 = 140 \text{ mOsm/kg}$$

- b) Uma concentração plasmática de glicose de 90 mg/dL tem a seguinte osmolalidade:

$$\frac{90 \times 10}{180} \times 1 = 5 \text{ mOsm/kg}$$

O sódio no plasma tem atividade osmótica muito maior do que a glicose no plasma, porque a atividade osmótica é determinada pelo número de partículas em solução e independe do tamanho das partículas (i.e., um íon de sódio tem a mesma atividade osmótica que uma molécula de glicose).

Conversões farmacêuticas e domésticas

Farmacêutica	Doméstica
1 grana = 60 mg	1 colher de chá = 5 mL
1 onça = 30 g	1 colher de sobremesa = 10 mL
1 onça fluida = 30 mL	1 copo de vinho = 60 mL
1 pint = 500 mL	1 xícara de chá = 120 mL
1 quarto = 947 mL	

Conversões farmacêuticas e domésticas

°C	°F	°C	°F
41	105,8	35	95
40	104	34	93,2
39	102,2	33	91,4
38	100,4	32	89,6
37	98,6	31	87,8
36	96,8	30	86
°F = (9/5°C) + 32		°C = 5/9 (°F - 32)	

Conversões farmacêuticas e domésticas

mmHg	kPa	mmHg	kPa	mmHg	kPa
41	5,45	61	8,11	81	10,77
42	5,59	62	8,25	82	10,91
43	5,72	63	8,38	83	11,04
44	5,85	64	8,51	84	11,17
45	5,99	65	8,65	85	11,31
46	6,12	66	8,78	86	11,44
47	6,25	67	8,91	87	11,57
48	6,38	68	9,04	88	11,70
49	6,52	69	9,18	89	11,84
50	6,65	70	9,31	90	11,97
51	6,78	71	9,44	91	12,10
52	6,92	72	9,58	92	12,24
53	7,05	73	9,71	93	12,37
54	7,18	74	9,84	94	12,50
55	7,32	75	9,98	95	12,64
56	7,45	76	10,11	96	12,77
57	7,58	77	10,24	97	12,90
58	7,71	78	10,37	98	13,03
59	7,85	79	10,51	99	13,17
60	7,98	80	10,64	100	13,90

Quilopascal (kPa) = 0,133 × mmHg; mmHg = 7,50 × kPa

Calibres French		
Calibre French	Diâmetro externo*	
	Polegadas	Milímetros
1	0,01	0,3
4	0,05	1,3
8	0,10	2,6
10	0,13	3,3
12	0,16	4,0
14	0,18	4,6
16	0,21	5,3
18	0,23	6,0
20	0,26	6,6
22	0,28	7,3
24	0,31	8,0
26	0,34	8,6
28	0,36	9,3
30	0,39	10,0
32	0,41	10,6
34	0,44	11,3
36	0,47	12,0
38	0,50	12,6

*Os diâmetros podem variar de acordo com o fabricante. Entretanto, uma regra empírica útil é o diâmetro externo (mm) x 3 = calibre French.

Calibres Gauge		
Calibre Gauge	Diâmetro externo*	
	Polegadas	Milímetros
26	0,018	0,45
25	0,020	0,50
24	0,022	0,56
23	0,024	0,61
22	0,028	0,71
21	0,032	0,81
20	0,036	0,91
19	0,040	1,02
18	0,048	1,22
16	0,040	1,62
14	0,080	2,03
12	0,104	2,64

*Os diâmetros podem variar de acordo com o fabricante.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

VALORES DE REFERÊNCIA SELECIONADOS

Valores de referência para testes laboratoriais clínicos selecionados

Substância	Líquido*	Unidades tradicionais	x k =	Unidades SI
Acetoacetato	P, S	0,3-3,0 mg/dL	97,95	3-30 µmol/L
Alanino amino-transferase (TGP)	S	0-35 U/L	0,016	0-0,58 µkat/L
Albumina	S	4-6 g/dL	10	40-60 g/L
	LCS	11-48 mg/dL	0,01	0,11-0,48 g/L
Aldolase	S	0-6 U/L	16,6	0-100 nkat/L
Fosfatase alcalina	S	(F) 30-100 U/L	0,016	0,5-1,67 µkat/L
		(M) 45-115 U/L		0,75-1,92 µkat/L
Amônia	P	10-80 mg/dL	0,587	5-50 µmol/L
Amilase	S	0-130 U/L	0,016	0-2,17 µkat/L
Aspartato aminotransferase (TGO)	S	0-35 U/L	0,016	0-0,58 µkat/L
b-Hidroxibutirato	S	< 1,0 mg/dL	96,05	< 100 µmol/L
Bicarbonato	S	22-26 mEq/L	1	22-26 µmol/L
Bilirrubina: Total conjugada	S	0,1-1,0 mg/dL	17,1	2-18 µmol/L
	S	≤ 0,2 mg/dL		≤ 4 mmol/L
Nitrogênio ureico sanguíneo (BUN)	P,S	8-18 mg/dL	0,367	3,0-6,5 mmol/L
Cálcio: Total ionizado	S	8,5-10,5 mg/dL	0,26	2,2-2,6 mmol/L
	P	2,2-2,3 mEq/L	0,49	1,10-1,15 mmol/L
Cloro	P, S	95-105 mEq/L	1	95-105 mmol/L
	LCS	120-130 mEq/L		120-130 mmol/L
	U	10-200 mEq/L		10-200 mmol/L
Creatinina	S	0,6-1,5 mg/dL	0,09	0,05-0,13 mmol/L
	U	15-25 mg/kg/24 h	0,009	0,13-0,22 mmol/kg/24 h
Cianeto: não tóxico	ST	< 5 mg/dL	3,8	< 19 µmol/L
Letal		> 30 mg/dL		> 114 µmol/L
Fibrinogênio	P	150-350 mg/dL	0,01	1,5-3,5 g/L

(Continua)

Valores de referência para testes laboratoriais clínicos selecionados (*continuação*)

Substância	Líquido*	Unidades tradicionais	× k =	Unidades SI
Fibrina, produtos de degradação da	S	< 10 mg/mL	1	< 10 mg/L
Glicose (jejum)	P LCS	70-100 mg/dL 50-80 mg/dL	0,06	3,9-6,1 mmol/L 2,8-4,4 mmol/L
Lactato: Repouso exercício	P	< 2 mEq/L < 4 mEq/L	1	< 2 mmol/L < 4 mmol/L
Desidrogenase láctica (LDH)	S	50-150 U/L	0,017	0,82-2,66 µkat/L
Lipase	S	0-160 U/L	0,017	0-2,66 µkat/L
Magnésio	P	1,8-3,0 mg/dL 1,5-2,4 mEq/L	0,41 0,5	0,8-1,2 mmol/L 0,8-1,2 mmol/L
Osmolaridade	S	280-296 mOsm/kg	1	280-296 mmol/kg
Fosfato	S	2,5-5,0 mg/dL	0,32	0,8-1,6 mmol/L
Potássio	P, S	3,5-5,0 mEq/L	1	3,5-5,0 mmol/L
Proteína total	P, S LCS U	6-8 g/dL < 40 mg/dL < 150 mg/24 h	10 0,01 0,01	60-80 g/L < 0,4 mmol/L < 1,5 g/24 h
Sódio	P, S	135-147 mEq/L	1	135-147 mmol/L
Tiroxina: Total livre	S	4-11 µg/dL 0,8-2,8 mg/dL	12,9 0,49	51-142 nmol/L 10-36 pmol/L
Tri-iodotironina (T ₃)	S	75-220 ng/dL	0,015	12-3,4 nmol/L

*P, plasma; S, sérico; U, urinário; ST, sangue total; LCS, líquido cerebrospinal. Adaptada de New England Journal of Medicine *SI Unit Conversion Guide*. Waltham, MA: Massachusetts Medical Society, 1992.

Pesos desejáveis para homens adultos (kg)						
Altura (m)	Compleição física pequena		Compleição física média		Compleição física grande	
	Lim. inferior	Lim. superior	Lim. inferior	Lim. superior	Lim. inferior	Lim. superior
1,57	58,1	60,8	59,4	64,0	62,6	68,0
1,60	59	61,7	60,3	64,9	63,5	69,4
1,63	59,9	62,6	61,2	65,8	64,4	70,8
1,65	60,8	63,5	62,1	67,1	65,3	72,6
1,68	61,7	64,4	63,0	68,5	66,2	74,4
1,70	62,6	65,8	64,4	69,9	67,6	76,2
1,73	63,5	67,1	65,8	71,2	68,9	78,0
1,75	64,4	68,5	67,1	72,6	70,3	79,8
1,78	65,3	69,9	68,5	73,9	71,7	81,6
1,80	66,2	71,2	69,9	75,3	73,0	83,5
1,83	67,6	72,6	71,2	77,1	74,4	85,3
1,85	68,9	74,4	72,6	78,9	76,2	87,1
1,88	70,3	76,2	74,4	80,7	78,0	89,4
1,91	71,7	78,0	75,7	82,6	78,0	91,6
1,93	73,5	79,8	77,6	84,8	82,1	93,9

Pesos desejáveis para mulheres adultas (kg)						
Altura (m)	Compleição física pequena		Compleição física média		Compleição física grande	
	Lim. inferior	Lim. superior	Lim. inferior	Lim. superior	Lim. inferior	Lim. superior
1,47	46,3	50,3	49,4	54,9	50,8	59,4
1,50	46,7	51,3	50,3	55,8	54,4	60,8
1,52	47,2	52,2	51,3	57,2	55,3	62,1
1,55	48,1	53,5	52,2	58,5	56,7	63,5
1,57	49	54,9	53,5	59,9	58,1	64,9
1,60	50,3	56,2	54,9	61,2	59,4	66,7
1,63	51,7	57,6	56,2	62,6	60,8	68,5
1,65	53,1	59,0	57,6	64,0	62,1	70,3
1,68	54,4	60,3	59,0	65,3	63,5	72,1
1,70	55,8	61,7	60,3	66,7	64,9	73,9
1,73	57,1	63,0	61,7	68,0	66,2	75,7
1,75	58,5	64,4	63,0	69,4	67,6	77,1
1,78	59,9	65,8	64,4	70,8	68,9	78,5
1,80	61,2	67,1	65,8	72,1	70,3	79,8
1,85	62,6	68,5	67,1	73,5	71,7	81,2

		Índice de Massa Corporal*																							
Peso	lbs	100	105	110	115	120	125	130	135	140	146	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	205	210	215
	kg	45,5	47,7	50,0	52,3	54,5	56,8	59,1	61,4	63,6	65,9	68,2	70,5	72,7	75,0	77,3	79,5	81,8	84,1	86,4	88,6	90,9	93,2	95,5	97,7
Estatura	in	cm	Abaixo do peso				Saudável				Sobrepeso				Obeso				Extremamente obeso						
5'0"	152,4	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
5'1"	154,9	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
5'2"	157,4	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	33	34	35	36	37	38	39	
5'3"	160,0	18	19	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	30	31	32	32	33	34	35	36	37	38	
5'4"	162,5	17	18	18	19	20	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	30	31	31	32	33	34	35	36	37
5'5"	165,1	17	17	18	19	20	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	35	35	
5'6"	167,6	17	17	18	19	20	21	21	22	23	24	25	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	34	34	
5'7"	170,1	16	17	18	18	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	33	
5'8"	172,7	16	16	17	18	19	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	32	32	
5'9"	175,2	15	16	17	17	18	19	20	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	31	
5'10"	177,8	15	15	16	17	18	18	19	20	20	21	22	23	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	
5'11"	180,3	14	15	16	16	17	18	18	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	
6'0"	182,8	14	14	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	29	
6'1"	185,4	13	14	15	15	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	
6'2"	187,9	13	14	14	15	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	
6'3"	190,5	13	13	14	15	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	26	26	
6'4"	193,0	12	13	14	14	15	15	16	17	17	18	19	20	20	21	22	22	23	23	24	25	25	25	26	

* N. de R.T. Índice de massa corporal (IMC) = (peso [kg])/(altura [cm])²

Taxas de pico de fluxo expiratório para homens saudáveis

Idade (anos)	Altura:	L/min			
		60"	65"	70"	75"
20		602	649	693	740
25		590	636	679	725
30		577	622	664	710
35		565	609	651	695
40		552	596	636	680
45		540	583	622	665
50		527	569	607	649
55		515	556	593	634
60		502	542	578	618
65		490	529	564	603
70		477	515	550	587

Pico de fluxo (L/min) = (3,95 – [0,0151 x Idade]) x Altura (cm). Equação de regressão de Leiner GC et al. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:646.

Taxas de pico de fluxo expiratório para mulheres saudáveis

Idade (anos)	Altura:	L/min			
		60"	65"	70"	75"
20		309	423	460	496
25		385	418	454	490
30		380	413	448	483
35		375	408	442	476
40		370	402	436	470
45		365	397	430	464
50		360	391	424	457
55		355	386	418	451
60		350	380	412	445
65		345	375	406	439
70		340	369	400	432

Pico de fluxo (L/min) = (2,93 – [0,0072 x Idade]) x Altura (cm). Equação de regressão de Leiner GC et al. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:647.

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.

FÓRMULAS ADICIONAIS

Esta seção inclui fórmulas que merecem ser mencionadas, mas que não foram incluídas em nenhum capítulo.

Conversões farmacêuticas e domésticas

Peso corporal ideal^{*1}

Homens: PCI (kg) = 50 + 2,3 (Altura em polegadas – 60)
Mulheres: PCI (kg) = 45,5 + 2,3 (Altura em polegadas – 60)

Índice de massa corporal^{*1}

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (em libras)}}{\text{Altura (em polegadas)}^2} \times 703$$

Área de Superfície Corporal

Fórmula de Dubois[†]

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = \text{Altura (em cm)} + \text{Peso (em kg)}^{0,425} \times 0,007184$$

Fórmula de Jacobson[§]

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (em cm)} + \text{Peso (em kg)} - 60}{100}$$

*Devine BJ. *Druga Intell Clin Farm* 1974;8:650.

†Matz R. *An Intern Med* 1993;118:232.

‡Dubois EF. *Basal metabolism in health and disease*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1936.

§Jacobson B. *Medicine and clinical engineering*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1977.

¹ Fórmulas do PCI utilizando altura em centímetros:

$$\text{PCI Homens} = 50 + (0,91 \times [\text{altura em cm}] - 152,4)$$

$$\text{PCI Mulheres} = 45,5 + (0,91 \times [\text{altura em cm}] - 152,4)$$

² Fórmula do IMC utilizando peso em kg e altura em cm:

$$\text{IMC} = (\text{peso [kg]})/(\text{altura [cm]})^2$$

Conversões farmacêuticas e domésticas**Equação de Cockcroft Gault (1):**

$$\text{CrCL} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso (em kg)}}{\text{SCr (mg/dL)} \times 72} \text{ (mL/min)}$$

x 0,85 (para mulheres)

Equação MDMR (2):

$$\text{CrCL} = 170 \times \text{SCr (mg/dL)} \times \text{Idade}^{-0.176} \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)}$$

x 0,762 (para mulheres)
x 1,180 (para afro-americanos)

SCr, creatinina sérica; MDMR (do inglês *modification of diet in renal disease*); 1,73m² é a área da superfície corporal de um adulto de porte médio. Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976; 16:31-41. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470.

FIGURAS COLORIDAS



FIGURA 2.6 Imagem ultrassonográfica (incidência transversal) da veia femoral (VF) e artéria femoral (AF) na região inguinal esquerda. A imagem à direita identifica a VF (cor azul) e a AF (cor vermelha) usando modo Doppler colorido de US. A legenda de cores indica a designação direcional da cor para a imagem de Doppler colorida. Os pontos azuis marcam a lateral de cada imagem. (Figura da página 28.)

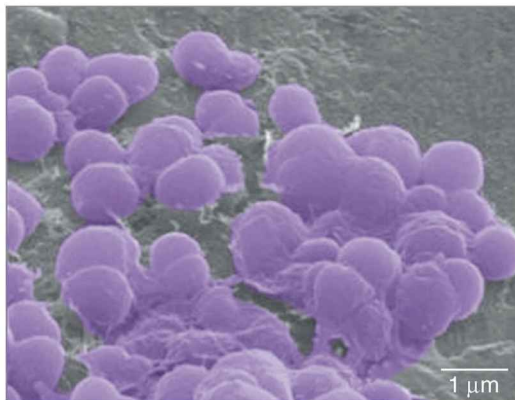


FIGURA 3.3 Micrografia eletrônica do *Staphylococcus epidermidis* encapsulado em um biofilme. (Imagem cortesia de Jeanne Van Briesen, PhD. Carnegie Mellon University. Imagem colorida digitalmente. (Figura da página 47.)

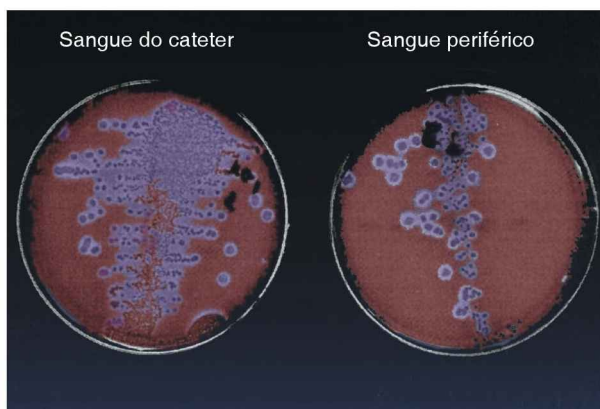


FIGURA 3.4 Placas de cultura mostrando colônias de crescimento bacteriano de sangue coletado de um cateter venoso central (sangue do cateter) e uma veia periférica (sangue periférico). O crescimento mais denso a partir do sangue do cateter é evidência de infecção relacionada ao cateter. (De Curtas S, Tramosch K. Culture methods to evaluate central venous catheter sepsis. *Nutr Clin Pract* 1991;6:43). Imagem colorida digitalmente. (Figura da página 51.)

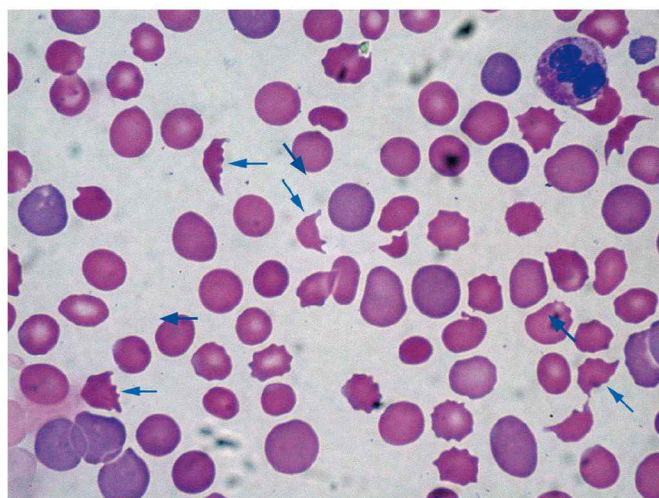


FIGURA 19.1 Esfregaço sanguíneo periférico de um paciente com CIVD. As setas apontam para esquistócitos, que são eritrócitos fragmentados. A presença de esquistócitos em esfregaços sanguíneos periféricos é a confirmação de anemia hemolítica microangiopática. (Figura da página 360.)

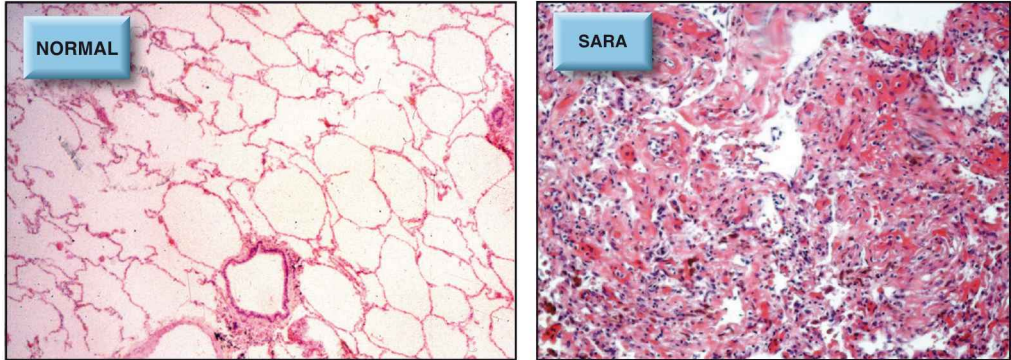


FIGURA 23.1 Imagem microscópica de um pulmão normal e de um pulmão em estágios avançados de SARA, que mostra uma densa infiltração de leucócitos e material proteináceo que preenche e oblitera a arquitetura normal dos pulmões. SARA, síndrome da angústia respiratória aguda. (Figura da página 428.)

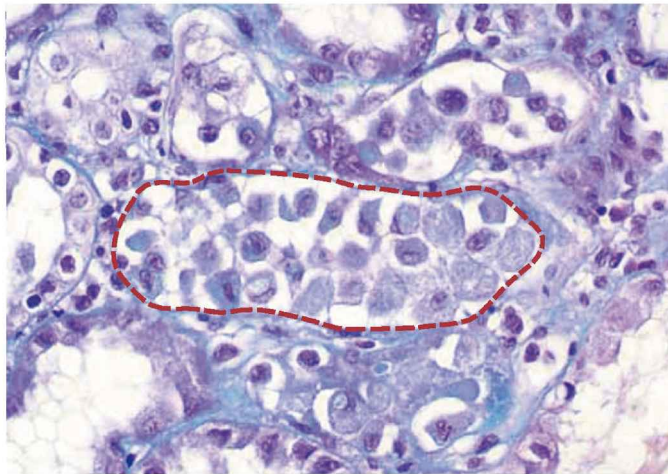


FIGURA 34.2 Fotomicrografia de necrose tubular aguda mostrando um túbulo proximal (representado pela linha pontilhada) repleto de células tubulares renais esfoliadas. (Figura da página 608.)

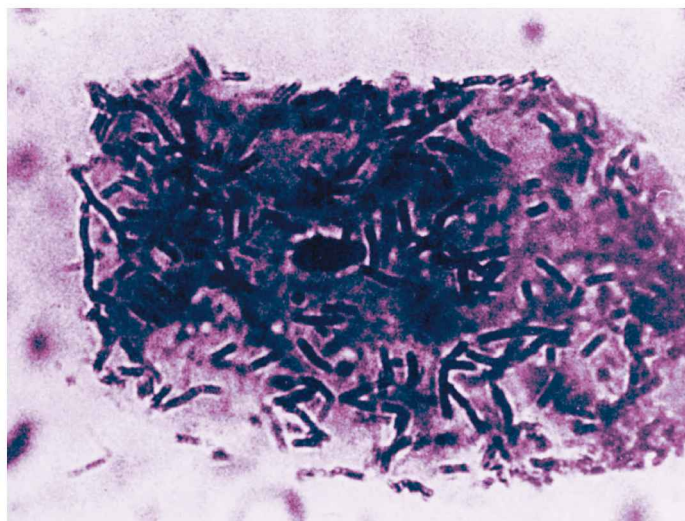


FIGURA 41.1 Microfotografia mostrando a presença de organismos *Lactobacillus* não-patogênicos aderindo às células epiteliais da bexiga. Imagem com realce digital. Da Referência 3. (Figura da página 722.)

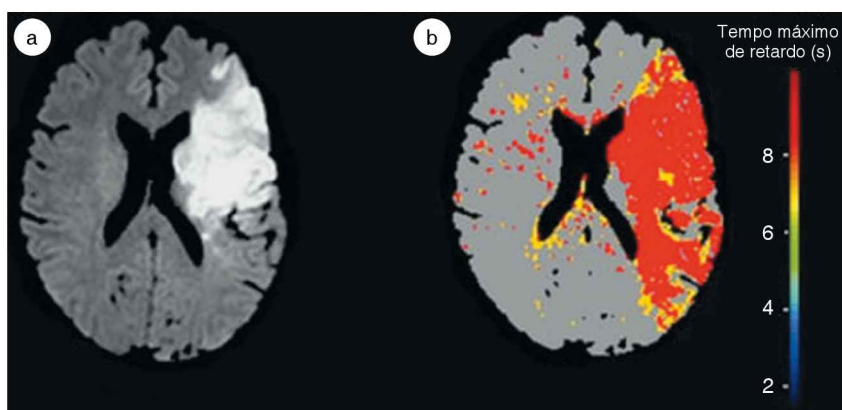


FIGURA 46.4 Ressonância magnética com imagens ponderadas por difusão mostrando uma grande área de alteração isquêmica (imagem à esquerda). A imagem colorida à direita é um mapa de retardo de tempo que mostra áreas de hipoperfusão em vermelho e amarelo. A subtração digital da área isquêmica (imagem à esquerda) da área de hipoperfusão (imagem à direita) revela a presença de áreas com ameaça de infarto. Imagens da Referência 15. (Figura da página 804.)

Nota: localizadores de páginas seguidos de "f" ou "t" indicam figuras e tabelas respectivamente.

A

- a/A PO₂, coeficiente, 380-382, 381f
- A-a PO₂, gradiente, 378-381, 385-386.
Ver também Hipoxemia e hipercapnia
- idade e, 379-380, 380t
- oxigênio inspirado no, influência do, 379-381
- ventilação com pressão positiva e, 380-381
- ABC (Vias aéreas, respiração e circulação), no suporte básico à vida, 311-312
- Abcix imab (ReoPro), nas síndromes coronarianas agudas, 301-302
- Abertura ocular espontânea, no coma, 774-776
- Abscesso multiloculado, em pacientes pós-esplenectomia, 717f
- Abscessos abdominais, 716-717
- características clínicas, 716
- manejo dos, 717
- tomografia computadorizada nos, 716-717
- Abstinência, síndrome de benzodiazepínicos e, 882-884
- Acesso venoso central, 17, 34-35
- complicações
- embolia aérea venosa, 31-33
 - pneumotórax, 32-33
 - posição da ponta do cateter, 33-35
 - contraindicações ao, 18
- guiado por ultrassonografia (US), 20
- incidência longitudinal, 21, 22f
- incidência transversal, 21-22, 24f
- inclinação corporal, 22-23
- ultrassonografia vascular, 20-21, 21f
- indicação ao, 18
- locais, 22-23
- cateter central de inserção periférica, 29-31, 31f
- veia femoral, 27-30, 28f
- veia jugular interna, 22-26, 24f, 25f
- veia subclávia, 25-28
- medidas de controle de infecção, 18-19, 19t
- antissepsia cutânea, 19
- precauções de barreira, 19-20
- seleção do local, 20
- veias pequenas vs. grandes, 17-18, 18t
- Acetazolamida (Diamox), na alcalose salino-resistente, 599
- Acetoacetato (AcAc), 581-582
- na CAA e na CAD, 583f
- Acidente vascular encefálico
- avaliação à beira do leito do, 800-803
 - escala de AVE do NIH, 801-803
 - estado mental, 800-801
 - perda sensoriomotora, 800-801
 - simuladores de AVE, 801-802
 - centros de, 809-810
 - classificação, 799-801
 - definição, 799-800
 - equipes de, 809-810
 - simuladores de, 801-802
- Acidente vascular encefálico agudo, 799-811
- avaliação inicial, 800-804
- avaliação à beira do leito, 800-803
 - técnicas por imagem, 802-804
 - medidas protetoras no, 807-809
 - terapia com oxigênio, 807-809
 - tratamento da febre, 808-809
 - tratamento da hipertensão, 808-809
 - terapia antitrombótica, 807-808
 - terapia trombolítica, 804-808
 - critério de seleção para, 804-807
 - esquema de dosagem, 807-808
 - lista de verificação para, 805t
- Acidente vascular encefálico hemorrágico, 799-801
- Acidente vascular encefálico isquêmico, 271-272, 799-800
- Ácido acetilsalicílico
- no acidente vascular encefálico agudo, 807-808
 - nas síndromes coronarianas agudas, 291t, 293
- Ácido clorídrico, infusão de, para alcalose resistente à salina, 599-600, 599t
- Ácido fólico, para intoxicação por metanol, 959-960
- Ácido gástrico, 77-78

- efeitos antissépticos do, 77-81, 79f
- perda, na alcalose metabólica, 594
- supressão do, 711-712
- Ácido linoleico, 817-819
- Ácido valproico, nas convulsões, 788-790
- Acidobásica, análise, 559-571
- abordagem escalonada a, 564-567
- avaliar respostas secundárias, 565-567
- identificação de distúrbios acidobásicos primários, 564-566
- hiatos para avaliar acidose metabólica, 566-567
- características do pH, 559-560
- conceito básico da, 559-565
- concentração de íons hidrogênio e pH, 559-560, 560t
- distúrbio acidobásico metabólico e, 561-563
- acidobásico respiratório e, 562-565
- acidobásicos, classificação dos, 560-562
- generalidades, 559
- íons hidrogênio como microelementos, 560
- hiatos e, 566-570
- razão entre hiatos, 568-570
- hiato aniônico, 566-569
- Acidobásicos, distúrbios primários, 560-562, 561t
- equações preditivas para, 563f
- identificação de, 564-566
- Ácido-bicarbonato, sistema tampão, 579f
- Acidose
- D-láctica, 578-579
- e hipercaliemia, 649-650
- Acidose láctica, 573-579
- considerações diagnósticas, 578-579
- hiato aniônico na, 578-579
- hiperlactatemia, causas de, 576-579
- agentes farmacêuticos, 576-578
- alcalose láctica, 577-578
- síndromes de choque clínico, 576-577
- síndromes toxicológicas não farmacêuticas, 577-578
- resposta inflamatória sistêmica, síndrome da, 576-577
- deficiência de tiamina, 576-577
- lactato como biomarcador, 574-576
- metabolismo do lactato, 573-575
- terapia alcalina para, 578-581
- Carbicarb, 580-581
- recomendações, 580-581
- terapia com bicarbonato para, 578-579
- Acidose metabólica
- classificação com hiato aniônico, 568t
- razão entre hiatos e, 568-570
- hiperclorêmica, 568-569
- induzida por salina, 212
- resposta secundária a, 561-563
- salicilatos e, 942-943
- Acidose orgânica, 573-589
- acidose láctica, 573-579
- cetoácidos, 580-583
- cetoacidose alcoólica, 585-587
- cetoacidose diabética, 582-586
- Acidose respiratória, salicilatos e, 942-943
- ACLS. *Ver* Suporte cardiovascular avançado à vida
- ACT. *Ver* Água corporal total
- ACTH. *Ver* Hormônio adrenocorticotrófico
- Activase. *Ver* Alteplase
- Acute Dialysis Quality Initiative* (Iniciativa para Qualidade em Diálise Aguda) (ADQI), 605
- Acute Kidney Injury Network (AKIN), critérios da, 606-607, 606t
- ACV. *Ver* Ventilação assisto-controlada
- Adenosina, para TSV paroxística, 278-281, 280t
- efeitos adversos da, 279-280
- esquema de dosagem da, 278-279, 280t
- ADH. *Ver* Hormônio Antidiurético.
- ADQI. *Ver* Acute Dialysis Quality Initiative
- Adrenalina, 917-919
- ações da, 917
- efeitos adversos, 918-919
- efeitos cardíacos da, 917f
- esquemas de doses para , 918-919
- na anafilaxia, 261-262, 262t
- na parada cardíaca, 317-319, 318t
- usos clínicos da, 917-919
- Adrenalina, aerossol, para estridor pós-extubação, 552-553
- Aerossolterapia, para estridor pós-extubação, 552-553
- Aerotransportados, patógenos, 71
- precauções respiratórias para, 71f
- transmissão aérea, 72-73
- transmissão por perdigotos, 72
- Afasia, 800-801
- expressiva, 800-801
- global, 800-801
- receptiva, 800-801
- Aférese das plaquetas, 362-363
- Afinamento por cisalhamento, 160-161
- Aggrastat. *Ver* Tirofiban
- Agitação, 877-878
- Água corporal total (ACT), 629-631
- Água livre, déficit de, 630-631

- Água, reposição de, na hipernatremia hipovolêmica, 629-632
- Agulha, lesão por, 64 incidência de, 64 prevenção de agulha de segurança, 64, 65f técnica de recapeamento com uma mão, 64, 66f
- AIT. *Ver* Ataque isquêmico transitório
- AKIN, critérios. *Ver* Acute Kidney Injury Network
- Albumina, 219-221 características, 220-221 hiperoncótica, 221-222 segurança, 220-222 substâncias transportadas por, 221f
- Alcalinização da urina, 943f-944f e salicilatos, 955-945
- Alcalose “de contração”, 594 hipocalcemia ionizada e, 673-674 láctica, 577-578 respiratória, 561-562, 679-680
- Alcalose metabólica, 591-601 avaliação da, 596-597 classificação da, 596-597, 596f cloreto-resistente, 597 responsiva ao cloreto, 596-597 definição de, 591 generalidades, 591 manejo da, 597-600 alcalose resistente à salina, 598-600 cloreto de potássio, 598 infusão de salina por, 597-598, 598f manifestação clínica da, 594-597 curva de dissociação da oxiemoglobina, 595-597 hipoventilação, 594-595 manifestações neurológicas, 594 papel do cloreto na, 600 patogênese da, 591-594 condições predisponentes, 592-594 mecanismos renais, 591-593 promovida por hipocaliemia, 592-593 resposta secundária à, 562-563
- Alcalose resistente à salina, 598-600 acetazolamida para, 599 ácido hidroclórico, infusão para, 599-600, 599f efeitos adversos do, 600 método, 599
- Álcool, doenças relacionadas ao, e deficiência de magnésio, 661
- Alcoólica, cetoacidose (CAA), 585-587 características clínicas, 585-587 diagnóstico da, 586-587 manejo da, 586-587
- Aldosterona e potássio plasmático (K+), 645 e reabsorção de bicarbonato, 592-593
- Alimentação enteral, hemorragia de úlcera de estresse e, 84-85
- Alimentação excessiva e hipercapnia, 387-389
- Alteplase, 295, 296f para restauração da patência do cateter, 42, 42f
- Alveolar, colapso no paciente intubado, 517f na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), 495-496
- Alveolar, pressão, PVC e, 481 recrutamento, 487-488, 488-489 ruptura, 516-521 apresentação clínica, 516-523 pneumotórax, 518-519 apresentação clínica, 523 detecção radiográfica, 518-519, 518f
- American Heart Association*, 119-120
- Amido hidroxietílico (HES), 221-222, 222f alteração da hemostasia por, 222-223 característica, 221-222 efeitos volumétricos, 221-222-222-223 e hiperamilasemia, 222-223 LRA e, 611-612 e nefrotoxicidade, 222-223
- Amilase sérica, na pancreatite aguda, 690-691 fontes de elevação, 691f
- Aminoácidos, solução de especialidade, 844-845, 844f glutamina, 845-846 padronizada, 844-845, 844f
- Aminoglicosídeos, 893-896 atividade antimicrobiana, 893-895 efeitos adversos, 895-896 esquema de dose, 894-896
- Aminosin-HBC, 844-845, 844f
- Amiodarona na fibrilação atrial, 273f, 273-275 na parada cardíaca, 317-319, 318f na taquicardia ventricular, 281-282 na *torsade de pointes*, 284-285
- Amônia sérica, na encefalopatia hepática, 702-704
- Amônia, 700-702 carga de, na encefalopatia hepática, 703-704
- Anafilaxia, 260-261. *Ver também* Choque anafilático características clínicas, 260-262 corticosteroides na, 262-263 manejo da, 262-263

- adrenalina, 261-262, 262*t*
 anti-histamínicos,
 261-262
 broncodilatadores,
 262-263
- Analgesia
 controlada pelo paciente
 (PCA), 874-875
 não opioide na UTI,
 875-878
 carbamazepina, 877-878
 cetorolaco, 875-877
 gabapentina, 877-878
 ibuprofeno, 876-877
 paracetamol, 877-878
 neuraxial, 101-102
- Anemia, 333-334
 da inflamação, 335
 definição de, 333-334
 efeitos fisiológicos da, 336
 débito cardíaco, 336
 efeito paradoxal, 337-338,
 338*f*
 menor hematócrito
 tolerável, 336-338
 oxigenação sistêmica,
 336-337*f*
- faixas de referência para
 parâmetros das
 hemácias, 334*t*
- gatilhos transfusionais,
 338-341
- relacionada com a UTI
 da inflamação, 335
 flebotomia, 335-336
- riscos da transfusão,
 343-348, 343*t*
 desfechos clínicos,
 346-348
 infecções nosocomiais,
 346-347
 lesão pulmonar aguda,
 345-347
 reações de
 hipersensibilidade,
 345-346
 reações febris não
 hemolíticas, 343-346
 reações hemolíticas
 agudas, 343-344
 transfusão de eritrócitos,
 340-343, 341*t*
 concentrado de
 hemácias, 340-342
- oxigenação sistêmica,
 340-343
 preparações, 341*t*
 volume plasmático,
 influência do, 334*t*
- Anfotericina B (AmB),
 897-899
 esquema de dose, 897-898
 nefrotoxicidade, 897-899
 preparações lipídicas de,
 898-899
 resposta inflamatória
 relacionada à infusão,
 897-898
- Angina instável (AI), 289-290
- Angiografia pulmonar,
 para embolia
 pulmonar, 107
- Angiotomografia
 computadorizada
 (ATC)
 na tromboembolia venosa,
 105-106, 106*f*
 para embolia pulmonar,
 106
- Angústia respiratória aguda,
 síndrome da (SARA),
 427-440
 ácidos graxos ômega 3
 para, 831
 características clínicas da,
 428-433, 428*t*-429*t*
 aspecto radiográfico,
 430-431, 431*f*
 lavado broncoalveolar,
 431-433
 pressão de cunha, e
 diagnóstico de SARA,
 430-432
 problemas diagnósticos,
 428-430
 colapso alveolar na,
 495-496
 e hipoxemia refratária,
 438-439
 óxido nítrico inalado,
 438-440
 oxigenação por
 membrana
 extracorpórea, 438-440
 posição prona, 438-440
 ventilação oscilatória
 de alta frequência,
 438-439
- fontes de, 428*t*-429*t*
 inflamação e, 254-255
 manejo do ventilador na,
 432-437
 ventilação com proteção
 pulmonar, 434-437,
 435*t*
 ventilação mecânica
 (VM), 432-435
 manejo não ventilatório da,
 436-438
 manejo de líquidos na,
 436-437
 SARA inicial grave,
 437-438
 SARA que não resolve,
 437-438
 terapia corticosteroide
 da, 436-438
 patogênese da, 427-429
 condições predisponentes,
 428-429
 lesão inflamatória,
 427-428
 ventilação com proteção
 pulmonar na, 472-474,
 473*t*
 VNI na, 504-505
- Anion gap*. Ver Hiato aniônico
- Anormalidades neurológicas,
 áreas de, 801*f*
- Ansiedade
 estimulação e consciência
 na, 768-769
 na UTI, 877-880
- Antagonistas β -receptores
 efeito estabilizador de
 membrana dos,
 937-938
 na tireotoxicose, 861-862
 superdosagem de, 937-941
 glucagon e, 938-941
 inibidores da
 fosfodiesterase e,
 940-941
 manifestações tóxicas da,
 937-939
- Antiarrítmicos, agentes, na
 parada cardíaca,
 317-320, 318*t*
- Antibióticos
 profiláticos, para
 pancreatite grave,
 694-695

- não absorvíveis, para
descontaminação oral,
86-89, 88f
- terapia com
da pneumonia
documentada, 537-538
na DPOC, 453-455
na infecção por
Clostridium difficile
(ICD), 712-714, 713t
para choque séptico,
259-261
para deficiência de
magnésio, 659-661
para peritonite, 716
- Antibioticoterapia empírica,
para febre adquirida na
UTI, 757-758
para PAV, 537-538
- Anticolinérgicos, agentes, na
asma, 450-452
- Antifúngicos, agentes,
896-900
anfotericina B, 897-899
esquema de dose,
897-898
nefrotoxicidade, 897-909
preparações lipídicas da,
898-899
resposta inflamatória
relacionada à infusão,
897-898
candidíase invasiva, 898t
equinocandinas, 899-900
febre adquirida na UTI,
757-758
triazóis, 898-900
esquema de dose,
898-899
interação
medicamentosa,
899-900
toxicidade, 899-900
usos clínicos, 898-899
- Anti-hipertensivos, terapia
com, na dissecação
aórtica, 305-307, 306t
- Antimicrobianos, em gel,
no local de inserção
do cateter, 40, 40t
- Antimicrobianos, terapia
com, 893-912
aminoglicosídeos,
893-896
- atividade
antimicrobiana,
893-895
efeitos adversos dos,
895-896
esquema de dose,
894-896
- antifúngicos, 896-900
anfotericina B, 897-899
equinocandinas, 899-900
triazóis, 898-900
carbapenêmicos, 899-902,
900f
- atividade
antimicrobiana, 900-
901
efeitos adversos, 901-902
esquemas de doses, 900-
902
usos clínicos, 900-901
- cefalosporinas, 901-904
esquemas de doses,
903-904, 903t
gerações de, 902-904,
902f
toxicidade, 903-904
- fluoroquinolonas, 903-906
- atividade
antimicrobiana,
903-905
esquema de dose,
904-905, 904t
interações
medicamentosas,
904-905
toxicidade, 904-905
- na pneumonia associada
à ventilação mecânica
(PAVM), 536-538
- penicilina, 905-906
- vancomicina, 905-908
alternativas para, 907-
909, 908t
- espectro antibacteriano
da, 905-908
esquema de dosagem,
906-908
nomograma de dosagem,
907t
toxicidade, 906-908
uso clínico da, 906-908
- Antineoplásicos, agentes,
e trombocitopenia,
355-356
- Antioxidantes, 418-421
- Antipirética, terapia
febre adquirida na UTI
paracetamol, 759-761
AINEs, 760-761
febre durante AVE, 355-356
- Antirretrovirais, e
hiperlactatemia,
577-578
- Antitireoideanos,
medicamentos, para
tireotoxicose, 861-863
- Antitrombótica, terapia
na fibrilação atrial,
275-277
para acidente vascular
encefálico agudo,
807-808
- Aórtica, dissecação, 304-305
fisiopatologia, 304-305
manejo, 305-307, 306t
manifestações clínicas,
304-305
achados clínicos, 304-305
exames diagnósticos,
304-306, 305f
- Apneia, teste de, para morte
cerebral, 780-781
- Apodrecimento, 419-420
- APRV. *Ver* Ventilação com
liberação da pressão
das vias aéreas
- Ar, suspensão em corrente
fluida, equipamentos
de, 413-415
função dos, 414-415, 415f
vantagens e desvantagens
dos, 414-415
- Argatroban, 358t, 357-359
- Arginina, na alimentação
enteral por sonda,
831-833
- Arritmias, 742-743
e deficiência de magnésio,
662
hipocaliemia e riscos de,
646-647
- Artéria pulmonar, cateter de,
14-15, 131-144
aplicações, 142-144
oxigenação tecidual,
142-144, 143f
padrões hemodinâmicos,
142-143, 143f

- características do, 131-132, 132f
 colocação do, 131-134
 formato do, 131
 parâmetros
 hemodinâmicos, 138-143, 139t
 captação de oxigênio, 141-143
 coeficiente de extração de oxigênio, 142-143
 fornecimento de oxigênio, 141-142
 índice cardíaco, 140-141
 índice de ejeção sistólica, 140-141
 pressão capilar pulmonar, 140-141
 resistência vascular pulmonar, índice de, 141-142
 vascular sistêmica, índice de, 140-142
 venosa central, 139-141
 tamanho corporal e, 138-140
 pressão de cunha e, 132-137
 princípio de flutuação do balão e, 131
 termodiluição, medida do débito cardíaco por, 136-139, 137f, 138f
 curvas de termodiluição, 136-138, 138f
 regurgitação tricúspide e, 136-138
shunts intracardíacos e, 136-139
 variabilidade na, 136-138
- Ascite
 espironolactona na, 698-699
 manejo da, 698-700
 espironolactona para, 698-699
 furosemida para, 699-700
 paracentese de grandes volumes, 699-700
 restrição de sal, 698-699
 restrição de sódio na, 698-699
- Asma, 443-444. *Ver também* Ventilação mecânica
- agentes anticolinérgicos na, 450-452
 considerações adicionais na, 452-453
 corticosteroides na, 451-453, 452-453t
 e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 443-458
 exacerbação aguda da, 447-453, 448f, 449t
 receptores β_2 agonistas na, 447-450
 VNI na, 503-505
- Aspartato aminotransferase (AST),
Ver Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)
- Aspiração, para eliminação de secreções, 514
- Aspirado traqueal, na PAVM, 530-534
 análise microscópica, 530-533
 células epiteliais escamosas, 530-532
 culturas qualitativas, 532-533
 culturas quantitativas, 533-534, 533t
 macrófagos pulmonares, 531-533
 neutrófilos, 532-533
- Astrócitos, na encefalopatia hepática, 701-702
- Ataque isquêmico transitório (AIT), 800-801
- Atelectasia, febre e, 748-750, 749f
- Atelectrauma, 434-435, 471-474, 496
- Átrio esquerdo, pressão do (P_{AE}), 148-149
- Auscultatório, método, 121-122
 “Autointoxicação”, 707
- Automatismos, 786-787
- AV, taquicardia nodal reentrante (TNAVR), 277-279
 adenosina para, 278-281, 280t
 manobras vagais para, 278-279
- Azatioprina, para miastenia grave, 791-792
- B**
- β -bloqueadores
 na fibrilação atrial, 273t, 273-274
 na *torsade de pointes*, 284-285
- β -hidroxibutirato (β -OHB), 581-582
 concentração na CAA e CAD, 583f
 teste para cetogênese, 582-583
- β -hidroxibutírico, acidose, 581-582
- β_2 -agonistas, na hipercaliemia, 654-655
- Bacteriana, aderência, 721-722, 725-726
- Bacteriúria, associada ao cateter, 721-722, 723t.
Ver também Trato urinário, infecções do Corrente sanguínea, infecções da, relacionada ao cateter (ICRC), 47-50, 48t
- Bacteroides fragilis*, 900-901
- Bainha
 manejo da, 513-514, 514f
 vazamento da, 513-514
- Bainhas introdutoras, 13-14
- Balão de contrapulsção intra-aórtico, 244-247, 246f
 complicações do, 246-247
 contraindicações ao, 244-245
 metodologia, 244-247, 246f
- Barotrauma, 433-434, 472-474
 pulmonar, 516
- Benzodiazepínicos
delirium da abstinência alcoólica, 773-774
 na UTI, 878-884, 880t
 desvantagens, 880-884
delirium, 881-882
 sedação prolongada, 880-882

- síndrome de abstinência, 882-884
toxicidade do propilenoglicol, 881-884
perfis medicamentosos, 878-881
 lorazepam, 878-880
 metabolismo, 878-881
 midazolam, 878-880
vantagens, 880-881
superdosagens de, 936-938
características clínicas da, 936-937
manejo da, 936-938
- Bicarbonato
 para acidose láctica, 578-579
 para cetoacidose diabética, 585-586
 para hipercaliemia, 654-655
 plasmático (HCO_3), 595, 595f
 reabsorção de, 592-593, 592f
 secreção de, 592f, 592-593
- Bisfosfonatos, para hipercalcemia ionizada, 678-679
- Bloqueadores neuromusculares, agentes, na paralisia induzida por medicamentos, 793-795, 794t
- BNP. *Ver* Peptídeo natriurético tipo B
- Bomba cardíaca, falência da, suporte hemodinâmico na, 303-304
- Bomba de prótons, inibidores da (IBP), e clopidogrel, 82-83
 para hemorragia de úlcera de estresse, 82-83
- BPS. *Ver* Escala Comportamental de Dor
- Brevibloc. *Ver* Esmolol
- Broncoalveolar, lavado (LBA), 431-433, 533-536
 cateter protegido para, 535f
 culturas quantitativas, 533-534
- organismos intracelulares, 533-535
 sem broncoscopia, 534-536
- Broncodilatadores
 na anafilaxia, 262-263
 na DPOC, 453-454
- Brônquico, escovado, 532f
- BUN. *Ver* Ureia sanguínea
- Bypass* de artéria coronária, cirurgia de, 303-304
- C**
- CAA. *Ver* Cetoacidose alcoólica
- CAD. *Ver* Cetoacidose diabética
- Cálcio ionizado
 medida, 671-673
 vs. cálcio total, 672f
- Cálcio, na hipercaliemia, 652-654
 antagonistas do, toxicidade dos, glucagon e, 938-939
- cloreto de, 653-654
- cristais de oxalato monodratado, 957f
- esquemas de dose em, 675-677
- gluconato de, 652-654
- faixas normais de, 672t
- frações de, 672f
- intravenosa, 675t
- no plasma, 671-673, 683-684
- ionizado
 medida do, 671-673
 vs. cálcio total, 672f
- sais de, solução de, 675
- terapia de manutenção, 676-677
- terapia de reposição de, para hipocalcemia ionizada, 675-677
- Calcitonina, para hipercalcemia ionizada, 678-679
- Cálculo biliar, pancreatite por, 696-697
- Calor, exaustão por, 732-734
 convectiva, 732-733
 depleção de volume e, 733-734
 manejo da, 733-734
- vs. insolação, 732t
- perda de
- Calor, perda de, evaporação, 732-733
- Calorias não proteicas, 817-818
 e equilíbrio nitrogenado, 819-820
 ingestão de, 783f
- Calorimetria indireta, 816
- Câncer, risco de trombose em pacientes com, 43
 cirurgia em pacientes com, e tromboembolia venosa, 96
- Candida Albicans*, 724-725, 753-754
- Candida glabrato*, 724-725
- Candidíase renal, 725-726
- Candidúria, 724-726
 assintomática, 724-725
 microbiologia da, 724-725
 sintomática, 724-726
- Cano de chumbo, rigidez de, 736-737
- Cânula nasal, 402, 403f
- Canulação vascular guiada por ultrassonografia, 20-23, 21f, 22f
- Capnometria, 398-404
 aplicações clínicas, 402
 complicações nosocomiais, 403
 débito cardíaco (DC), 403, 404f
 desmame do ventilador, 403-404
 pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2), 402-403
 colorimétrica, 398-400, 400f, 400t
 convectiva, 732-733
 colorimétrica, 398-400, 400f, 400t
 convectiva, 732-733
 infravermelha, 400-402, 401f
 infravermelha, 400-402
- Carbamazepina, na UTI, 877-878
- Carbapenêmicos, 724-725, 899-902, 900t
 atividade antimicrobiana, 900-901

- efeitos adversos, 901-902
 esquema de dose, 900-902
 uso clínico, 900-901
- Carbicarb, para acidoose láctica, 580-581
- Carboidratos, 817-818
 na alimentação por sonda enteral, 830-831
- Carboxiemoglobina (COHb), 395, 949-951, 950f
- Cardiovascular, parâmetros, 139-140, 139f
 índice cardíaco, 140-141
 índice de ejeção sistólica, 140-141
 pressão capilar pulmonar, 140-141
 pressão venosa central, 139-141
 resistência vascular pulmonar, 141-142
 resistência vascular sistêmica, 140-142
- Cardioversão elétrica
 na fibrilação ventricular, 274-275
 na taquicardia ventricular, 281-282
- Cardioversão, induzida por medicamentos, na fibrilação atrial, 274-276
- Carnitina, na alimentação por sonda enteral, 832-833
- Carvão ativado, 935-936
- Casposfungina, 899-900
 candidúria assintomática, 724-725
- Catecolaminas, 913-921
 adrenalina, 917-919
 ações da, 917
 efeitos adversos da, 918-919
 efeitos cardíacos da, 917f
 esquema de doses da, 918-919
 usos clínicos da, 917-919
- dobutamina, 914-915
 ações da, 914
 efeitos adversos da, 915
 esquema de doses das, 915
 usos clínicos da, 914
- efeitos adversos, 901-902
 aumento por, 915f
- dopamina, 915-917
 ações da, 915-916
 efeitos adversos da, 915-916
 efeitos cardíacos da, 917f
 esquema de dose da, 916
 usos clínicos da, 916
 volume de ejeção, aumento por, 915f
- fenilefrina, 919-921
- e medula suprarrenal, 855-856
- noradrenalina, 918-920
 ações da, 918-919
 efeitos adversos da, 919-920
 efeitos cardíacos da, 917f
 esquema de doses da, 919-920
 usos clínicos da, 918-919
- receptores suprarrenais e, 913f
- Cateter. *Ver também* Cateter venoso central (CVC); Cateteres vasculares
 complicações relacionadas ao, na nutrição parenteral, 849-850
 transdutor, circuito do, 152-153
- cuidados de rotina, 39-40, 40f
- de silicone, 4
- locais de inserção do, limpeza do, 722-723
 maldirecionado, 849-850, 850f
 reposição de, 40-41
- Cateter central de inserção periférica (CCIP), 11-13, 12f, 29-30, 152-153, 849-850
 colocação, 29-31
 complicações da inserção, 30-31
 para acesso venoso central, 29-31
- Cateter urinário, impregnado com antimicrobiano, 722-723
- Cateter vascular periférico, 8
- características do fluxo no, 8, 8f
- equipamento de cateter sobre agulha para, 8
- Cateter venoso central (CVC), 9
 cateter antimicrobiano, 10-12
 cateter de triplo lúmen, 9-10, 9f, 10f
 substituição do, 40-41
 técnica de inserção, 10, 11f
- Cateteres vasculares, 3
 equipamentos especiais, 12-13
 bainhas introdutoras, 13-14
 cateter de artéria pulmonar, 14-15
 cateter de hemodiálise, 12-13, 12-13f, 13-14f
 fluxo através dos, 5-7
 material dos, 3
 poliuretano, 4
 silicone, 4
 tamanho dos, 4
 tamanhos French, 4-5
 tamanhos Gauge (calibre), 4, 5f
 tipos de, 7
 cateter central inserido periféricamente, 11-13
 cateter vascular periférico, 8, 8f, 8f
 cateter venoso central, 9-12
- Cátion, resina de troca, para remoção de K+, 654-655
- CAUTI. *Ver* Trato urinário, infecções, relacionadas ao cateter
- Cautopireiofagia, 651-652
- Cavidade oral, colonização da, 85-87
- CCIP. *Ver* Cateter central de inserção periférica
- Cefalosporinas, 901-904
 esquema de doses, 903-904, 903f
 gerações das, 902-904, 902f
 toxicidade, 903-904
- Ceftriaxona, 902
- Ceruloplasmina, 420-421

- Cetoácidos, 580-583
- Cetoacidose alcoólica (CAA), 585-587
 características clínicas, 585-587
 diagnóstico da, 586-587
 manejo da, 586-587
- Cetoacidose diabética (CAD), 582-586
 características clínicas da, 583-584
 manejo do, 583-586, 584t
 bicarbonato, terapia com, 585-586
 fosfato, terapia com, 585-586
 insulinoterapia, 583-585
 líquidos intravenosos, 583-584
 potássio, terapia a com, 584-586
 monitoração do estado acidobásico, 585-586
 razão entre hiatos e, 569-570
- Cetogênese, 580-581
 β-hidroxiacetato, teste do, 582-583
 no fígado, 581f
 no sangue, 581-583
 reação do nitroprussiato, 581-583
- Cetorolaco
 na febre, 760-761
 na UTI, 875-877
- cGMP. *Ver* Monofosfato cíclico de guanosina
- Choque
 anafilático, 261-263
 adrenalina no, 263-264
 glucagon no, 263-264
 reposição de volume no, 263-264
 circulatório, 125-126
 clínico, 142-144
 síndromes de, 142-144, 576-577
 hiperdinâmico, 255-256
 inflamatório, síndromes de, 251-264
 anafilaxia, 260-264
 choque séptico, 255-261
 lesão inflamatória, 251-256
 quente, 255-256
- Choque séptico, 253-254, 255-256
 alterações hemodinâmicas no, 255-256
 manejo do, 257-261, 258t
 corticosteroides, 259-260
 pacotes, 257-258, 258t
 reposição volumétrica, 258-259
 terapia antibiótica, 259-261
 vasopressores, 258-260
 níveis de lactato sérico no, 257-258
 oxigenação tecidual no, 255-257, 257f
 supressão suprarrenal e, 858-859
 taxa de mortalidade, 255-256
- Cianeto, intoxicação por, 952-956
 características clínicas, 953-954
 diagnóstico de, 953-954
 fisiopatologia, 952-954
 intoxicação por monóxido de carbono, 952-953
 tratamento do, 954-956
 antídoto, 954t, 955-956
 hidroxocobalamina, 954-955
 nitratos, 954-956
 tiossulfato de sódio, 954-955
- Ciclosporina
 na deficiência de magnésio, 661
 na miastenia grave, 791-792
- Cininogênicos, 354-355
- Cintilografias pulmonares, para embolia pulmonar, 107
- Cipro-heptadina, na síndrome serotoninérgica, 739-741
- Circulação espontânea, retorno à (RCE), monitoração para, 318-319, 320
- Circulatório, suporte, na pancreatite grave, 694-695
- Cirroze, como predisponente à PBE, 697-698
- Cirurgia ortopédica e tromboembolia venosa, 96
- Cisplatina, na deficiência de magnésio, 661
- Citoprotetor, agente, 82-83. *Ver também* Sucralfato
- Citotóxina, diarreia positiva para, 713
- Citotoxinas, e *Clostridium difficile*, 711-712
- Citotromoxidase, 181-183
- CIVD. *Ver* Coagulação intravascular disseminada
- Clopidogrel
 inibidores da bomba de prótons (IBPs) e, 82-83
 nas síndromes coronarianas agudas (SCA), 293, 300-302
- Cloreto, depleção de, na alcalose metabólica, 592-593
 resistente, alcalose metabólica, 597
- Clorexidina, 527-528
 descontaminação oral com, 86-87
- Clostridium difficile*, 710, 906-908. *Ver também* *Clostridium difficile*, infecções por (ICD)
 características clínicas, 711-712
 citotoxinas liberadas por, 711-712
 colonoscopia nas, 711-712
 diagnóstico das, 711-712
 efeito protetor do ácido gástrico nas, 711-712
 enterocolite, fármacos supressores do ácido gástrico e, 83-85
 grave, 713
 infecções por (ICD), 710-714, 754-756
 isolados no estômago, 710f
 leve, 713
 patogênese, 710-712
 recaídas nas, 714

- terapia microbiana para, 714
transplantação fecal, 714
tratamento antibiótico das, 712-714, 713t
- CO₂ corrente final,
 monitoração do, 319-321
- Coagulação intravascular disseminada (CIVD), 359-360
 características clínicas, 359-361, 360f
 manejo, 360-361
- Coagulopatia consumptiva, 359-360
- Cockroft Gault, equação de, 1006
- COHb.
 Ver Carboxiemoglobina
- Colecistectomia, na colecistite acalculosa, 708-709
- Colecistite acalculosa, 707-709, 751-752
 características clínicas, 708-709
 manejo da, 708-709
 patogênese da, 707-709
 testes diagnósticos para, 708-709
- Colestase, nutrição parenteral e, 851-853
- Coloide, líquido, 200, 201t, 218-224
 albumina, soluções de, 219-222
 amido hidroxietil, 221-223
 dextrans, 222-224
 efeito volumétrico, 218-220, 220t
 troca de líquido capilar, 218-219
- Coloide-cristaloide,
 controvérsia, 223-226
- Coloidosmótica, pressão, 218-219, 629-630
- Colonização gástrica, 709-710
- Colonoscopia, na ICD, 711-712
- Coma mixedematoso, 863-864
- Coma, 774-780
 achados pupilares no, 775-777
 avaliação à beira do leito do, 774-777
 exame das pupilas, 775-777, 776t
 motilidade ocular, 775-777
 reflexos oculares, 775-777
 abertura ocular espontânea, 774-776
 resposta motora, 774-775
 cuidados familiares no, 781-782
 Escore da Escala de Coma de Glasgow (GCS), 775-778, 778t
 estimulação e consciência no, 768-769
 etiologia do, 774-775
 reflexos oculares na avaliação do, 777f
- Combustíveis nutrientes,
 metabolismo dos, 828-829
- Combustível endógeno,
 depósito de, 817t
- Compartimental abdominal,
 síndrome (SCA), 615-617, 695-697
 condições predisponentes, 615-616
 definições, 615, 615t
 descompressão cirúrgica para, 616-617
 disfunção renal e, 615-617
 manejo da, 616-617
 pressão intra-abdominal e, 616-617
- Complacência pulmonar,
 PEEP, 488-489
- Compressão pneumática intermitente (CPI), 101-103
- Compressões torácicas, 312-313
 iniciais, 312-314
 ininterruptas, 313-314
 recomendações para, 313t
- Confusion assessment method for the intensive care unit* (CAM-ICU), 771
- Conivaptan, para hiponatremia, 639-640, 640f
- Consciência, 767-768
 Consciência, alteração da, na UTI, 767-769
 estados principais de, 768t, 768-769
 fontes de, 768-769, 769f
- Consciência, componentes da, 767-768. *Ver também* Consciência, alteração da
- Contrações diafragmáticas,
 potência das, 542f
- Controle de dano,
 ressuscitação de, 203-204
- Convectiva, perda de calor, 732-733
- Convulsões generalizadas, 786-787
 imipeném e, 901-902
 Convulsões parciais, 786-787
- Convulsões, na UTI, 785-791
 carbapenêmicos e, 901-902
 condições predisponentes, 787-788, 787t
 desfecho, 789-790
 levetiracetam na, 788-790
 manejo agudo, 787-790
 medicamentos do estágio 1, 787-790
 medicamentos do estágio 2, 788-790
 medicamentos do estágio 3, 788-790
 tipos de, 785-788
 convulsões generalizadas, 786-787
 convulsões parciais, 786-787
 estado epilético, 786-788
 mioclonia, 786-787
 movimentos anormais, 785-787
- Corrente contrária, troca, 618
- Corrente sanguínea,
 infecções relacionadas ao cateter (ICRC), 45-46, 55-57
 características clínicas, 48-50
 diagnóstico, 48-50, 49t
 cultura semiquantitativa da ponta do cateter, 49-52

- culturas, tempo diferencial até positividade, 50-52
- hemoculturas diferenciais quantitativas, 50-52
- espectro microbiano, 51-52
- incidência, 47-48
- manejo, 51-56
- antibioticoterapia empírica, 51-53, 53*t*
- duração da antibioticoterapia, 54-55
- endocardite e, 55-56
- manejo do cateter, 53-55
- recomendações de antibiótico específico para o patógeno, 53-54, 54*f*
- seps e, 54-56
- terapia de bloqueio antibiótico, 54-55
- patogênese, 45-48
- biofilmes, 46-48, 47*f*
- fontes de infecção, 45-46, 48*f*
- Corticosteroides
- comparação dos, 859-860
- na anafilaxia, 262-263
- na asma, 451-453, 452-453*t*
- na DPOC, 453-454, 454*t*
- na SARA, 436-438
- no choque séptico, 259-260
- no edema de laringe, 552-553*f*
- Cortisol (hidrocortisona), e córtex suprarrenal, 856-857
- Cortisol plasmático, na supressão suprarrenal, 856-857
- CPAP. *Ver* Pressão positiva contínua das vias aéreas
- Creatinocinase (CK), 734-735
- CRH. *Ver* Hormônio liberador de corticotrofina
- Crioprecipitado, 204
- hemorragia urêmica e, 368
- hipofibrinogenemia e, 368
- Cristaloide, líquido, 200, 201*t*, 209-217
- e distribuição de volume, 209, 210*f*
- outras soluções salinas balanceadas, 214-216
- Ringer, solução de, 213-215
- salina hipertônica, 215-217
- salina isotônica, 210-214
- Cristaloide, líquido, infusão de, na LRA, 640-612
- Critério de Berlin, SARA e, 429-430
- Cultura, da ponta do cateter, semiquantitativa, para diagnóstico de ICRC, 49-52
- Curativo estéril, no local de inserção do cateter, 39-40, 40*t*
- CVVH. *Ver* Hemofiltração venovenosa contínua
- D**
- Dabigatran, na fibrilação atrial, 275-277
- Dalteparina, 98*t*, 100-102
- Dantrolene
- na hipertermia maligna, 735-736
- na síndrome neuroléptica maligna, 737-738
- Daptomicina, 908-909
- nas infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter, 52-53
- D-dímero, ensaio, 102-104
- Débito cardíaco
- anemia e, 336
- na hipofosfatemia, 680-681
- na VNI, 484-485
- transporte sistêmico de O₂, 488-489
- ventilação com pressão positiva, efeito do, 475-476, 476*f*
- Defesa do hospedeiro, mecanismo de, febre e, 757-760
- Déficit de Base arterial, 180-182
- Delirios, fármacos, 771
- Delirium*, 769-774, 877-878
- benzodiazepínicos e, 881-882
- características clínicas do, 769-771, 770*f*
- condições predisponentes, 771
- dexmedetomidina e, 884-885
- diagnóstico de, 771
- estimulação e consciência no, 768-769
- hiperativo, 770
- hipoativo, 770
- manejo do, 771-773
- medidas preventivas, 771
- terapia medicamentosa, 772-773
- medicamentos usados na terapia do, 772-773
- misto, 770
- por abstinência de álcool, 772-774
- características clínicas, 772-773, 773*t*
- patogênese do, 772-773
- receptores NMDA no, 772-773
- tiamina no, 773-774
- tratamento do, 773-774
- subtipos de, 770-771
- vs. demência, 771
- Demeclociclina, para hiponatremia, 638-640
- Demência
- estimulação e consciência na, 768-769
- vs. *delirium*, 771
- Densidade calórica, na alimentação enteral, 828-831
- calorias não proteicas, 829-830
- conteúdo proteico, 829-831
- depleção de e fraqueza dos músculos respiratórios, 549-550
- e hipocalcemia ionizada, 672-673
- monitoração da, 665
- na deficiência de magnésio, 664-665
- teste de retenção do, 663, 663*t*
- osmolalidade, 829-830

- terapia de reposição
- Depressão respiratória
naloxona e, 841
opioides e, 874-875
- Derrame pericárdico,
no hipotireoidismo,
863-864
- Derrames parapneumônicos,
536-537
- Descanulação acidental,
512-513
- Descompressão cirúrgica,
para pacientes com
SCA, 616-617
- Descontaminação digestiva
seletiva (DDS), 88-90
- Descontaminação oral
seletiva, (DOS), 87-89, 88f
na PAVM, 526-528
- Desempenho cardíaco
efeito da fibrilação atrial
no, 271-272
ventilação com pressão
positiva, efeito do,
474-477
- Desfibrilação, 315-317
- Desidratação, na CAD,
583-584
- Desidrogenase láctica (LDH),
573-574, 574f
- Desmopressina, 368, 781-782
- Desnervação, lesão por,
succinilcolina para,
650-651
- Dexmedetomidina
para sedação no *delirium*,
771, 772-773
para UTI, 884-885
- Dextrans, 222-224
características, 223-224
desvantagens, 223-224
- Dextrose, infusão de,
653-654
dextrose a 5%, solução de,
216-217
e aumento da produção de
lactato, 216-218
e níveis arteriais de lactato,
824f
efeito poupador de
proteína, 216-217
efeitos volumétricos,
216-217
hiperglicemia e, 217-219
intravenosa, 843f
soluções de, 843-844
- Diabetes insípido (DI),
631-632
central, 631-632
diagnóstico do, 631-632
hormônio antidiurético e,
631-632
manejo do, 632-633
nefrogênico, 631-632
vasopressina no, 632-633
- Diabetes melito, e deficiência
de magnésio, 661
- Diarreia
alimentação por sonda
enteral e, 838-839
citotoxina positiva, 713
e perda extrarrenal de K+,
646-647
lactulose e, 703-704
preparações
farmacológicas
líquidas, 838-839, 839f
secretória
deficiência de magnésio,
e secreção, 661
- Diastólica, insuficiência
cardíaca, 151-153,
232-235
- Diazepam (Valium®), para
dor, 870f
- Difenidramina, na anafilaxia,
261-262
- Diferença de íons fortes
(SID), 212-214, 214f,
575-577
- Digital, toxicidade da, e
hipercaliemia, 649-651
- Digoxina, na fibrilação atrial,
273f, 274-275
- Diltiazem, na fibrilação atrial,
273-274, 273f
- Dirac, equação de, e LRA,
619-620
- Disfunção cardíaca
no choque séptico, 255-256
síndrome pós-parada
cardíaca e, 322
- Disfunção múltipla de
órgãos, síndrome da
(SDMO), 253-254
- Disóxia, 169-171
- Distônicas, reações, na SNM,
736-738
- Distúrbio acidobásico,
560-562
classificação dos, 560-562
metabólico, respostas ao,
561-563
primário, 560-562, 561f
respiratório, 561-562
respostas secundárias,
561-561f
- Distúrbios endócrinos, e
febre adquirida na
UTI, 751-752
- Distúrbios intrarrenais,
manejo dos, 611-612
- Distúrbios osmóticos, na UTI,
623-642
atividade osmótica,
623-627
definição, 623
efetiva, 624
hiato osmolar, 626-627
plasmática, 625-627
relação com movimento
da água, 624f
relativa, 623-624
unidades de, 625
- hiperglicemia hipertônica,
632-634
- hipernatremia, 627-629
abordagem à, 627-629,
628f
hipertonicidade,
627-629
hipovolêmico, 627-632
volume extracelular
associado com
627-629, 628f
- hiponatremia, 634-641
condições
predisponentes para,
636f
euvolêmica, 636-638
farmacoterapia, 638-641
fluxograma para
abordagem à, 637f
hipervolêmica, 636-638
hipotônica, 634-635
hipovolêmica, 635-638
liberação não osmótica
de ADH na, 634-636
manejo de líquidos,
637-639
pseudo-hiponatremia,
634-635

- Distúrbios pré-renais, LRA nos, 607-609
- Distúrbios respiratórios agudos, 562-563
- crônicos, 563-565
- Distúrbios/Disfunção renal e SCA, 615-617
- LRA e, 607-609
- Diuréticos, terapia com com furosemida para ascite, 699-700
- para insuficiência cardíaca, 238-241, 241-245
- na alcalose metabólica, 594
- na deficiência de magnésio, 659-660
- na perda renal de K+, 646-647
- Dobutamina, 914-915
- ações da, 914
- aumento do volume de ejeção pela, 915f
- efeitos adversos da, 915
- esquema de doses para, 915
- na insuficiência cardíaca, 239-242, 240t
- usos clínicos da, 914
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 453-454, 503-504.
- Ver também* Ventilação mecânica
- antibióticos na, 453-455
- broncodilatadores na, 453-454
- corticosteroides na, 453-454
- exacerbação aguda a, 453-454
- oxigenoterapia na, 454-456
- Dopamina, 915-917
- ações da, 915-916
- aumento do volume de ejeção pela, 915f
- efeitos adversos da, 916-917
- efeitos cardíacos da, 917f
- em baixas doses, na LRA, 611-612
- na insuficiência cardíaca, 241-242
- no choque anafilático, 263-264
- no choque séptico, 258-259
- usos clínicos da, 916
- Dor, na UTI
- definição de, 871
- em pacientes gravemente enfermos, 870
- escalas de intensidade de, 871-873
- monitoração da, 871-873
- escalas de intensidade da dor, 871-873
- sinais de vitais, 872-873
- DOS. *Ver* Descontaminação oral seletiva
- DPOC. *Ver* Doença pulmonar obstrutiva crônica
- Drenagem pleural, sistema de, padrão, 519-520
- Duplo nível, pressão positiva nas vias aéreas (BiPAP), 499f
- modo para VNI, 501-502
- E**
- ECG, anormalidades do, na hipercalemia progressiva, 651-653
- ECMO. *Ver* Oxigenação por membrana extracorpórea
- Ecocardiografia na insuficiência cardíaca direita, 235-236
- no acidente vascular encefálico agudo, 804
- Edema pulmonar cardiogênico, VNI no, 504-505
- EDTA Tetrassódico, 47-48
- EEP. *Ver* Escovado, com espécime protegido
- Eicosanoides, 831
- Ejeção sistólica, índice de, 140-141
- Eletrocardiograma, da hipotermia acidental, 741-743
- Eletrólitos, 846-847
- anormalidades dos anfotericina B e, 898-899
- depleção de, e fraqueza dos músculos respiratórios, 549-550
- na cetoacidose alcoólica, 585-586
- Embainhamento errado, 120-121
- Embolectomia, 110-112
- Embolia aérea, venosa, canulação venosa central e, 31-33
- Embolia pulmonar, 95. *Ver também* Tromboembolia venosa (TEV)
- Encefalopatia e hiperglicemia hipertônica, 633-634
- e hiponatremia, 635-636
- hepática, 700-705
- amônia arterial e venosa e, 702-704f
- amônia sérica, papel da, 702-704
- características clínicas da, 701-702
- diagnóstico da, 701-704
- estágios progressivos da, 701-702f
- patogênese da, 700-702
- suporte nutricional na, 704-705
- tratamento da, 703-704
- hipernatrêmica, 627-629
- séptica, e alteração da consciência, 768-769
- Endocardite nosocomial, 55-56
- Endotélio vascular, 353-355
- Endotraqueal, tubo, 509-527
- biofilme na superfície interna do, 515f
- com porta de sucção, 528f
- migração do, 526
- posição do, 509-510, 510f
- risco de dano laringeo, 527
- tubos de drenagem subglótica, 527
- Enema de retenção, de lactulose, 703-704
- Energia, disponibilidade de, hipofosfatemia e, 680-681

- metabolismo, na
hipofosfatemia,
680-681
- Enoxaparina, 98*t*, 100-101
- Ensaio imunossorvente
ligado à enzima
(ELISA), 357-358
- Enterococcus faecalis*,
900-901
- EPAP. *Ver* Pressão expiratória
positiva nas vias
aéreas
- Epilepsia parcial contínua,
786-787
- Epinefrina. *Ver* Adrenalina
- Epitífibotide, nas síndromes
coronarianas agudas,
301-302
- Equinocandinas, 899-900
- Eritrócitos, na
hipofosfatemia,
680-681
concentrado de hemácias,
340-342
filtros sanguíneos,
340-342
hemácias lavadas,
340-342
infusão de, 340-342
leucócitos na, 340-342
e febre, 750-751
e oxigenação sistêmica,
340-343, 342*f*
oxigenação tecidual,
342-343
em pacientes gravemente
enfermos, 338-339
preparações, 341*t*
transcetolase, ensaio de,
821-822
transfusão de, 340-353, 341*t*
- Eritromicina, para
regurgitação, 836-838,
837*t*
- Escala Comportamental de
Dor (BPS), 871*t*
- Escala de classificação
numérica, 871
- Escala de Coma de Glasgow
(GCS), 775-778, 778*t*
- Escamosa, célula epitelial,
530-532
- Escherichia coli*, 697-698,
721-722
- Escore da Escala de Coma de
Glasgow (GCS),
775-778, 778*t*
interpretação do, 775-778
pacientes intubados e,
777-778
- Escovado, com espécime
protegido (EEP),
534-536
- Esfigmomanômetro, 119-120
- Esmolol
na dissecação aórtica,
305-306, 306*t*
na fibrilação atrial, 273*t*,
273-274
- Espaço morto
anatômico, 376
fisiológico, 376
ventilação do, 375-376, 376*f*
- Espectrofotométrial 391
- Espectroscopia por
infravermelho próximo
(NIRS), 181-183
- Espironolactona, para ascite,
698-699
- Esquisócitos, 360-361
- Estado epilético
generalizado
desfechos, 789-790
esquema medicamentoso
para, 789*t*
manejo agudo do, 787-889
- Estado epilético, 786-788
generalizado, esquema
farmacológico para,
789*t*
não convulsivo, 786-788
refratário, esquema
farmacológico para,
790*t*
sutil, 787-788
- Estado vegetativo persistente,
768-769
cuidados familiares no,
781-782
- Estado vegetativo,
estimulação e
consciência no, 768-769
- Esteatose hepática, nutrição
parenteral e, 851-852
- Estenose traqueal, 513
- Estimulação, 767-768
- Estresse metabólico, soluções
para, 844-845
- Estresse oxidativo, 252, 254*t*,
420-421
- Estridor pós-extubação,
551-553
- Estridorosa, respiração,
551-552
- Etilenoglicol, intoxicação por,
955-959
características clínicas,
955-957
fisiopatologia, 955-956
tratamento da, 956-959
fomepizol, 956-958
hemodiálise, 957-959
piridoxina, 958-959
tiamina, 958-959
- evaporativa, 732-733
doenças relacionadas ao,
731-735
exaustão por calor, 732-734
hipertermia vs. febre, 731
insolação, 732*t*, 733-734
resposta ao estresse
térmico, 731-733
síndromes, 732-733
- Excreção renal
comprometida, e
hipercaliemia, 650-651
- Excreção renal, de K+, 644-645
- Expiração forçada, medidas,
443-445
- Exposições ocupacionais,
63, 73
a patógenos transportados
pelo ar, 71-73
pelo sangue, 63-71
- Extrapiramidal, reação,
haloperidol e, 886-887
- Extravasamento, de
vasopressores, 916-917
- Extubação, 550-553
edema de laringe e,
550-552
estridor pós-extubação,
551-553
reflexos de proteção das
vias aéreas, 550-551
trabalho respiratório e,
550-551
- F**
- FA. *Ver* Fibrilação atrial
- Falência de órgãos inflama-
tória, 254-255, 255*f*

- Falência múltipla de órgãos (FMO), 76-77, 253-254
TGI e, 77-78
- Famotidina, para hemorragia de úlcera de estresse, 81t, 82
- Fator tecidual, 359-360
via do, 354-355
- Febre
como resposta adaptativa, 747-748
definição de, 747-748
durante acidente vascular encefálico agudo, 808-809
fontes de, 747-748
iatrogênica, 751-752
induzida por medicamentos, 750-752, 751t
nosocomial, fontes potenciais de, 748f
pós-operatória inicial, 748-751
pós-parada cardíaca, 325
relação com atelectasia, 748-750, 749f
resposta febril a, 747-748
vs. hipertermia, 731
- Febre, adquirida na UTI, 745-763
abordagem inicial na, 755-758
colecistite acalculosa e, 751-752
distúrbios endócrinos e, 751-752
fontes não infecciosas de, 748-752
febre induzida por medicamentos, 750-752, 751t
febre no pós-operatório inicial, 748-751
ISRS, 748-750
transfusões sanguíneas, 750-751
tromboembolia venosa, 750-751
lesão neurológica e, 759-760
mantas de resfriamento para, 760-761
- mecanismo de defesa do hospedeiro, 757-760
taquicardia e, 759-760
terapia antipirética, 759-761
- Febril, reação não hemolítica, 343-344
características clínicas, 343-344
definição, 343-344
manejo, 343-346
transfusão de plaquetas e, 364-365
- Fenilefrina, 919-921
- Fenitoína, nas convulsões, 788-790
- Fentanil, na UTI, 872-873
- Ferro, 822-823
e lesão oxidante, 822-823
- Fibra ótica, cateter de, 177-178
- Fibrilação atrial (FA), 271-272
consequências adversas da, 271-272
desempenho cardíaco na, 271-272
tromboembolia, 271-272
isolada, 271-272
manejo da, 271-272
cardioversão elétrica, 274-275
controle da frequência cardíaca, 273-275, 273t, 274f
farmacológica, 274-276
tromboprolifaxia, 275-277, 276t
pós-operatória, 271-272
- Fibrina, formação de, 354-355
- Fick reverso, método de, 171-172
- Fidaxomicina, para ICD, 713
- Fígado
metabolismo de alcoóis tóxicos no, 956f
papel na eliminação da amônia, 701-702
- Filtros sanguíneos, 340-342
- Flebite, cateteres de veias periféricas e, 40
- Flebotomia, 335-336
- Flucitosina, para ITU por *Candida*, 725-726
- Fluconazol, 898-899
- cistite por *Candida*, 725-726
febre adquirida na UTI, 757-758
pielonefrite, 725-726
- Flumazenil, overdoses de benzodiazepínicos e, 937-938
- Fluoroquinolonas, 903-906
atividade contra micróbios, 801-905
esquema de doses, 904-905, 904t
interação medicamentosa, 904-905
toxicidade, 904-905
- Fluxo estável, resistência a, 162
- Fluxo expiratório máximo, velocidade de para homens, 969-970
para mulheres 971-972
- Fluxo inspiratório, velocidade do, ajuste do ventilador e, 490
- Fluxo sanguíneo periférico, 162
afinamento por cisalhamento, 160-161
resistência ao fluxo estável, 162
viscosidade sanguínea, 162-161, 160t
influência do, no débito cardíaco, 160-162, 161f
relevância clínica, 161-162
- FMO. Ver Falência múltipla de órgãos
- Fomepizol
esquema de dose para, 958t
para intoxicação por etilenoglicol, 956-958
- Força contratil cardíaca, alterações induzidas por medicamentos na, 939f
- Fórmulas alimentares, para alimentação por sonda enteral, 828-833, 829t
anemia vs. hipoxemia, 169-171
baixa, condições associadas com, 172-174

- captação de, 141-143, 171-174
 coeficiente de extração de, 142-143
 conteúdo de carboidrato, 830-831
 conteúdo lipídico, 830-831
 conteúdo de oxigênio, 167-169
 controle da, 174-176
 corpo inteiro, 172-173
 arterial, 167-168
 equação do conteúdo de oxigênio, 168-169, 169f
 oxigênio dissolvido, 167-168
 oxigênio ligado à hemoglobina, 167-168
 venoso, 167-169
 da equação de Fick modificada, 172-173
 déficit ao longo do tempo, 173-174
 densidade calórica, 828-831
 calorias não proteicas, 829-830
 conteúdo proteico, 829-831
 osmolalidade, 829-830
 e ativação dos neutróficos, 417-418
 e metabolismo aeróbio, 409-411, 410f
 e metabolismo energético, 169-171, 170f
 e microcirculação, 409-410
 e reações em cadeia, 417-418
 enriquecida com fibras, 830-831, 830f
 extração de, 174-176, 338-339
 fórmula para alimentação única, 832-833
 fornecimento de, 141-142, 171-172
 hipoxemia e, 407-409, 409f
 natureza tóxica do oxigênio e, 415-422
 estresse oxidativo, 420-422
 metabolismo do oxigênio, 415-418
 proteção antioxidante, 418-422
 metabolismo do, 415-418, 417f
 modulação imunológica, 831f
 monitoração da, 175-176
 na DPOC, 454-456
 nas síndromes coronarianas agudas, 291f, 291-292
 no acidente vascular encefálico agudo, 807-809
 no sangue, 165-171, 166f
 nutrientes condicionalmente essencial, 831-833
 oxigenação da hemoglobina, 165-167
 saturação do, 165
 parâmetros, 141-142
 captação de oxigênio, 141-143
 coeficiente de extração de oxigênio, 142-143
 fornecimento de oxigênio, 141-142
 parâmetros e faixa normal dos valores, 171f
 pobreza de oxigênio tecidual e, 407-408, 408f
 sistemas de fornecimento, 410-416, 411f
 de baixo fluxo, 411-412
 equipamentos de suspensão do oxigênio em líquido, 413-415, 415f
 faciais-padrão, 411-412
 máscaras com bolsas-reservatórios, 411-414
 sistemas de alto fluxo, 414-416
 terapia, 422-423
 transporte de, 169-171
 variabilidade na, 171-172, 173f
 Fosfato sérico, nível de, efeitos da NPT no, 679f
 Fosfato, depleção de efeitos da, 681f
 faixas normais de, 672f
 metabolismo energético e, 680-681
 no sangue, 683-684
 terapia de reposição, na hipofosfatemia, 681-682, 682f
 Fosfatos, para cetoacidose diabética, 585-586
 agentes de ligação dos na hipofosfatemia, 680-681
 Fosfenitoína, nas convulsões, 788-790
 Fosfodiesterase, inibidores da, 940-941
 Fósforo, depleção de, e fraqueza dos músculos respiratórios, 549-550
 Fração de ejeção, 234-235
 Fragmin. *Ver* Dalteparina
 Frank-Starling, lei de contração cardíaca de, 148
 Frasco de coleta, 518-519, 519f
 Frequência respiratória (FR), ajustes do ventilador e, 491
 Função renal, dose de aminoglicosídeos e, 894-895
 Furosemda hipercalcemia, 677-678, 677f
 na lesão renal aguda, 611-612
 para ascite, 699-700
G
 GABA. *Ver* Gama-aminobutírico, ácido
 Gabapentina, na UTI, 877-878
 Gama-aminobutírico, ácido (GABA), 881-882
Gaps. Ver Hiatos
 Gás sanguíneo, variabilidade, 381-382
 Gasto energético diário, 815-818
 calorimetria indireta para, 816
 equações para medir o, 816-818

- oxidação dos combustíveis dos nutrientes, 815-816, 816t
- Gasto energético em repouso (GER), 816
- Gástrica, colonização, 709-710
- Gastrocult, teste, 85-87
- GCS. *Ver* Escore da Escala de Coma de Glasgow
- GF. *Ver* Gradiente de filtração
- Fibra, na alimentação por sonda enteral, 830-831, 830t
- Glicocorticoides, para hipercalcemia ionizada, 678-679
- Glicoproteína, antagonista dos receptores da, nas síndromes coronarianas agudas, 301-303, 301t
- Globulina de ligação dos corticosteroides (CBG), 856-857
- Glucagon, 938-941
como antídoto, 940t
efeitos adversos do, 938-939
esquema de doses do, 939-940
mecanismo de ação do, 938-939
na anafilaxia, 261-262
no choque anafilático, 263-264
uso clínico do, 938-939
- Glutamina, 845-846
- Glutation, 418-420
- Gotículas, transmissão por, 72
- Gradiente de filtração (GF), 615t, 615-616
- Gram-negativos, bacilos aeróbios, 697-698, 721-722
susceptibilidade antibiótica dos, 895f
- Gram-positivos, cocos aeróbios, 697-698
- Greenfield, filtro de, 112-114, 112f
- Gruntzig, procedimento de, 297
- Guillain-Barré, síndrome de, 791-793
características clínicas, 792-793
diagnóstico da, 792-793
tratamento da, 792-793
vs. miastenia grave, 791t
- H**
- Hagen-Poiseuille, equação de, 5-7, 14-15, 162
- Haloperidol (Haldol), na UTI, 886-888
características do, 886-887
efeitos adversos do, 886-888
em pacientes agitados, 886t
- HAVC. *Ver* Hemofiltração arteriovenosa contínua
- HBPM. *Ver* Heparina de baixo peso molecular
- HELLP, síndrome, 361-362
- Hemidiafragmas, 715f
- Hemitórax, 518f
- Hemoculturas
antes dos antibióticos no choque séptico, 259-261
febre relacionada à UTI, 755-757, 757f
influência do volume, 755-757
número de, 756-757, 757f
- Hemodiafiltração, 619-620
- Hemodiálise
intoxicação por etilenoglicol e, 957-959
na LRA, lesão renal aguda, 618
mecanismo de eliminação do soluto pela, 619f
vantagens e desvantagens da, 618
para eliminação de salicilatos, 944-945
para hipermagnesemia, 666-667
para remoção de potássio, 654-655
cateter de, 12-13, 12-13t, 13-14f
- Hemodinâmicos, medicamentos, 913-928
catecolaminas, 913-921
adrenalina, 917-919
dobutamina, 914-915
dopamina, 915-917
fenilefrina, 919-921
noradrenalina, 918-920
receptores adrenérgicos e. 913t, 914t
nitrovasodilatadores, 921-922-926
nitroglicerina, 921-924
nitroprussiato, 924-926
vasopressores adjuntivos, 920-922
terlipressina, 921-922
vasopressina, 920-922
- Hemofiltração, na LRA, 618-619-620
venovenosa contínua (CVVH), 627
arteriovenosa contínua (HAVC), 618-627
mecanismos de eliminação dos solutos por, 619f
métodos de, 618-627
vantagens e desvantagens da, 619-620
- Hemoglobina
desoxigenada (Hb), 395
oxigenada (HbO₂), 395
padrões de absorção da, 395, 392f
- Hemólise aguda, reações de, 343
características clínicas, 343-344
manejo, 343-344
- Hemólise, hipermagnesemia e, 666-667
- Hemophilus influenzae*, 454-455, 904-905
- Hemorragia e hipovolemia, 189-206
estratégias de ressuscitação, 199-204
esquema padrão de ressuscitação, 202-203, 203t
objetivos da ressuscitação, 204

- promoção do débito cardíaco, 200-203
 ressuscitação de controle de dano, 203-204
 infusão de líquidos, 197-199
 cateter central vs. periférico, 198-199
 concentrado de hemácias, 199
 lesão pós-ressuscitação, 204-206
 líquidos corporais e perda sanguínea, 189-191
 perda sanguínea e respostas compensatórias, 190
 plasma vs. líquido intersticial, 190
 sistema de classificação para perda sanguínea, 190-191
 volume dos líquidos corporais em adultos, 189, 190*t*
 volume sanguíneo, avaliação do, 191-197
 disóxia, marcadores químicos de, 194-196
 hematócrito, 191-194, 193*f*
 medida do volume sanguíneo, 195-197, 197*f*
 medidas invasivas, 193-195
 responsividade dos líquidos, 195-196
 sinais vitais, 191-192, 192*t*
 Hemorragia urêmica, 368
 crioprecipitado no, 368
 desmopressina no, 368
 Hemorragia, induzida pela varfarina, 365-367, 366*t*
 Hemostasia, 353-355
 Heparina
 não fracionada (HNF), 97-99
 em baixa dose, 98-99
 nas síndromes coronarianas agudas, 299-301
 para tromboembolia venosa, 107-110, 108*t*
 trombopprofilaxia com, 97-99
 não fracionada de baixa dose (HNFBD), 98-99
 indicações para, 98-99
 na obesidade, 98-99
 nas síndromes coronarianas agudas, 299-301
 oclusão, 41
 para acidente vascular encefálico agudo, 807-808
 reversão com a protamina, 108-110
 Heparina de baixo peso molecular (HBPM), 98-100
 desvantagem com, 100-101
 esquema de dose para, 98*t*, 100-101
 dalteparina, 98*t*, 100-102
 enoxaparina, 98*t*, 100-101
 nas síndromes coronarianas agudas, 300-301
 para tromboembolia venosa 109-111
 trombopprofilaxia com, 98-102
 vantagens no uso da, 98-100
 vs. heparina não fracionada em baixa dose, 100-101
 HepaticAid, 844-845
 Hepatite B, vírus da (HBV)
 manejo pós-exposição, 69-71
 transmissão ocupacional do, 67-70
 vacina para, 69-70
 Hepatite C, vírus da (HCV)
 transmissão ocupacional da, 70-71
 Hepariorrenal, síndrome, 699-701
 abordagem clínica à, 700*t*
 diagnóstico da, 699-701
 manejo da, 700-701
 patogênese da, 699-700
 HES. *Ver* Amido hidroxietílico
 HIA. *Ver* Hipertensão intra-abdominal
Hiato, 566-570
 acidose metabólica, avaliação da, 566-567
 aniônico(AG), 566-569
 acidose metabólica, classificação da, 568*t*
 determinantes do, 566-568, 567*t*
 faixa de referência para, 567-568
 influência da albumina, 567-568
 na acidose láctica, 578-579
 na CAD, 583-584
 osmolar, 626-627
 razão entre, 568-570
 acidose e alcalose metabólica, 569-570
 na acidose metabólica mista, 568-570
 Hidrocortisona
 e choque séptico, 259-260
 e insuficiência suprarrenal, 858-859
 Hidrogênio, íon, 559-560
 concentração de, 559
 microelementos e, 560
 Hidromorfona, na UTI, 873-874
 Hidroxicobalamina, para intoxicação por cianeto, 954-955
 Hipercalcemia ionizada, 676-679
 manejo da, 676-678, 676-677*t*
 bisfosfonatos para, 678-679
 calcitonina para, 678-679
 diálise, 678-679
 furosemida para, 677-678
 glicocorticoide para, 678-679
 infusão da solução salina isotônica para, 677-678
 manifestações clínicas da, 676-677
 Hipercaliemia, 649-655
 anormalidades do ECG na progressiva, 651-652, 652*f*
 caupireiofagia, 651-652

- conseqüências clínicas da, 651-652
- etiologia da, 649-651
- desvio transcelular, 649-651
- excreção renal comprometida, 650-651
- pseudo-hipercaliemia, 649-650
- manejo da, grave, 651-655, 653†
- antagonismo da membrana, 652-654
- desvio transcelular, 653-655
- remoção do potássio, 654-655
- medicamentos que promovem, 650†
- síndrome da lise tumoral e, 649-650
- transfusão sanguínea e, 650-652
- Hipercapnia**
- associada à nutrição, 387-389
- permissiva, 434-436, 472-474
- excesso de carboidrato e, 851-852
- Hiperfosfatemia, na UTI,** 682-683
- Hiperglicemia**
- durante a NPT, 849-851
- e hipofosfatemia, 679-680
- e plasma, 633-634
- em pacientes gravemente enfermos, 217-218
- hipertônica, 632-634
- não cetótica (HNC), 632-634
- manejo de líquidos na, 633-634
- manifestações clínicas da, 633-634
- terapia insulínica da, 633-634
- pós-parada cardíaca, 325
- soluções de dextrose a 5% e, 217-219
- Hiperinflação dinâmica,** 313-314, 455-457
- Hiperlactatemia**
- causas de, 576-579
- agentes farmacêuticos, 576-578
- alcalose láctica, 577-578
- choque clínico, síndromes de, 576-577
- deficiência de tiamina, 576-577
- resposta inflamatória sistêmica, síndrome da, 576-577
- síndromes toxicológicas não farmacêuticas, 577-578
- de estresse, 576-577
- Hipermagnesemia. Ver também Magnésio,** acúmulo de
- Hipernatremia**
- hipervolêmica, 632-633
- sem hipovolemia, 631-633
- Hipernatremia hipovolêmica,** 627-632
- manejo da, 629-632
- perda de líquidos hipotônicos, 627-630
- concentração de sódio na, 629†
- sede comprometida, 627-630
- volume plasmático, 629-630
- reposição de água livre, 629-632
- reposição de volume, 629-630
- Hipernocicepção,** 870
- Hiperóxia normobárica,** 409-410
- Hipersensibilidade, reações de,** 260-261, 345-346
- características clínicas, 345-346
- de plasma e, 368-369
- manejo das, 345-346
- transfusão de plaquetas e, 364-365
- Hipertensão**
- acidente vascular encefálico agudo e, 805-809
- nitroprussiato de sódio para, 808-809
- intra-abdominal (HIA)
- definição, 615†
- disfunção renal e, 615-617
- Hipertermia**
- vs. febre, 731
- síndromes induzidas por medicamentos, 751-752
- Hipertermia, induzida por medicamentos,** 734-741
- hipertermia maligna (HM),** 734-736, 750-751
- e elevação na temperatura corporal, 750-751
- manejo da, 735-736
- manifestações clínicas de, 734-736
- prevenção da, 735-736
- síndrome neuroléptica maligna,** 735-738
- características clínicas, 736-737
- exames laboratoriais na, 736-738
- medicamentos implicados na, 736†
- manejo da, 737-738
- patogênese da, 735-737
- reações distônicas na, 736-738
- síndrome serotoninérgica,** 737-741
- lista de investigação diagnóstica para, 739†
- manejo da, 739-741
- manifestações clínicas, 738-740
- medicamentos responsáveis por, 738†
- patogênese da, 738-739
- Hipertonicidade,** 627-629
- Hipertrigliceridemia,** infusões de propofol e, 883-884
- Hiperventilação, durante RCP,** 314-315
- Hipocalcemia ionizada, na UTI,** 672-677
- causas de, 673†
- condições predisponentes na, 672-674

- insuficiência renal e, 673-674
 medicamentos que promovem, 673-674
 manifestações clínicas de, 673-675
 complicações cardiovasculares, 675
 neuromusculares, 675-677
 terapia de reposição de cálcio, 675-677, 675t
 esquemas de dose na, 675-677
 soluções de sais de cálcio, 675
 terapia de manutenção, 676-677
 transfusões sanguíneas e, 673-674
- Hipocalcemia, e deficiência de magnésio, 662
- Hipocaliemia, 645-648
 abordagem diagnóstica à, 646f
 causada por carboidratos, 851-852
 depleção de potássio, 645-646
 desvio transcelular na, 645-646
 e deficiência de magnésio, 662
 manejo da, 646-648
 déficit de potássio, 646-647, 648t
 reposição de potássio, 648
 manifestações clínicas da, 646-647
 perda extrarrenal, 646-647
 perda renal de, 646-647
 promovendo alcalose metabólica, 592-593
- Hipoclorito, 417-418
- Hipodensa, área, 803-804
- Hipofisária, insuficiência, e morte encefálica, 781-782
- Hipofosfatemia, 678-682
 carboidratos e, 851-852
 condições predisponentes, 678-681
- agentes de ligação do fosfato, 680-681
 alcalose respiratória, 679-680
 carga de glicose, 678-680
 hiperglicemia, 679-680
 inflamação sistêmica, 680-681
 receptores β -adrenérgicos, 679-681
 e deficiência de magnésio, 662
 manifestações clínicas, 680-682
 fraqueza muscular, 681-682
 metabolismo energético, 680-681
 terapia de reposição de potássio, 681-682, 682t
- Hipomagnesemia, 661. *Ver também* Magnésio, deficiência com risco à vida, 665 e insuficiência renal, 665 leve, assintomática, 664-665 moderada, 664-665
- Hiponatremia, 634-641
 condições predisponentes da, 636t
 encefalopatia e, 635-636
 euvolêmica, 636-638
 farmacoterapia, 638-641
 fluxograma para abordagem à, 637f
 hipervolêmica, 636-638
 hipotônica, 634-635
 hipovolêmica, 635-638
 diagnóstico de, 635-638
 etiologia da, 635-636
 manejo dos líquidos, 637-639
 não osmótica, ADH e, 634-636
 pseudo-hiponatremia, 634-635
- Hipotermia, 740-744
 acidental, 740-744
 características clínicas, 740-742
 eletrocardiograma da, 741-743
- exames laboratoriais da, 741-742
 reaquecimento, 742-744
 registros de temperatura na, 740-741
 adaptação ao frio, 740-741
 grave, 741-742
 induzida, 743-744
 leve, 741-742
 manifestações da, progressiva, 741t moderada, 741-742 reduzindo a incidência de, 204
- Hipotireoidismo, 863-865
 diagnóstico do, 863-864
 manifestações clínicas do, 863-864
 terapia de substituição da tireoide, 864-865
- Hipoventilação alveolar. *Ver também* Hipoxemia e hipercapnia causas, 382-383, 382t-383t e hipoxemia, 382-383 e hipercapnia, 386-389 na alcalose metabólica, 594-595 relacionada à obesidade, 382-383
- Hipoxemia e hipercapnia, 375-390
 hipercapnia, 386-389
 alimentação excessiva e, 387-389
 anormalidade V/Q e, 387-389
 avaliação diagnóstica, 387-389, 388f
 causas, 386-387
 definição, 386-387
 hipoventilação e, 386-389
 produção de CO₂ na, aumento da, 387-389
 hipoxemia, 381-387
 avaliação diagnóstica, 384-387, 386f
 causas, 381-383, 382t-383t
 definição, 381-382
 desequilíbrio DO₂/VO₂ e, 383-385
 espúria, 386-387

- hipoventilação e, 382-384, 382t-383t
 incompatibilidade V/Q e, 383-384
 oxigenoterapia e, 407-409, 409f
 refratária, 438-440
 medidas das trocas gasosas e, 378-382
 coeficiente PO₂ a/A, 380-382, 381f
 fração de *shunt* intrapulmonar, 378-379
 gradiente A-a PO₂, 378-381
 pressão parcial arterial de oxigênio (PaO₂)/fração inspirada de oxigênio (FiO₂), coeficiente, 381-382
 variabilidade dos gases sanguíneos, 381-382
 trocas gasosas pulmonares e, 375-378
shunt intrapulmonar, 376-378, 377f-378f
 ventilação do espaço morto, 375-376, 376f
- Hipóxia, 169-171
 citopática, 169-171, 255-257
 tecidual, 169-171
- Histamina, receptores H₂, antagonistas dos, para hemorragia da úlcera de estresse, 81t, 82
- HIV. *Ver* Imunodeficiência humana, vírus da
- HNC. *Ver* Hiperglicemia não cetótica
- HNF. *Ver* Heparina não fracionada
- HNFBD. *Ver* Heparina não fracionada em baixa dose
- Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), 855-856, 857f e supressão suprarrenal, 858-859
- Hormônio antidiurético (ADH) na hiponatremia, 634-636 no diabetes insípido, 631-632
- Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), 855-856, 857f
- I**
- I:E, coeficiente, ajustes do ventilador e, 491
- IBP. *Ver* Bomba de prótons, inibidores da
- Ibuprofeno na UTI, 876-877 para febre, 760-761
- Ibutilida, na fibrilação atrial, 275-276
- ICD. *Ver* *Clostridium difficile*, infecções por
- ICP. *Ver* Intervenção coronariana percutânea
- ICRC. *Ver* Infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter
- ICRDC. *Ver* Insuficiência de corticosteroides relacionada às doenças críticas
- Imipeném, 900-902
- Impedância vascular, 157-159
- Impedância, 157-159
- Imunodeficiência humana, vírus da (HIV) atendimento pós-exposição (*Hotline*), 67-68 esquema medicamentoso pós-exposição para, 66-67 efeitos adversos dos medicamentos, 67-68 interações medicamentosas, 67-68 transmissão ocupacional do, 64-65 das membranas mucosas e, 66 exposição à agulhas e, 65-66 manejo pós-exposição, 66-68, 67t vigilância pós-exposição, 67-68
- Imunoglobulina G, para síndrome de Guillain-Barré, 792-793
- Imunomodulação, fórmulas alimentares de, 831t
- Imunonutrição, 831
- IMV. *Ver* Ventilação mandatória intermitente
- Inalador com dosímetro (MDI), 445-447, 446t
- Índice cardíaco (IC), 140-141
- Índice de massa corporal (IMC), 1.002, 1.005
- Infarto agudo do miocárdio, hipomagnesemia e, 661
- Infecção, medidas de controle de, canulação venosa central e, 18-20, 19t
- Infecções abdominais, na UTI, 707-719
 colecistite acalculosa, 707-709 características clínicas, 708-709 manejo da, 708-709 patogênese da, 707-709 testes diagnósticos para, 708-709 colonização microbiana no TGI, 708-714 *Clostridium difficile*, infecções por, 710-714 colonização gástrica, 709-710 infecções pós-operatórias, 714-717 abscessos abdominais, 716-717 peritonite, 714-716 organismos isolados na, 716t
- Infecções específicas do paciente, 754-756
- Infecções nosocomiais, na UTI, 346-347, 752-756, 752t *Clostridium difficile*, infecção por, 754-756 comum, 752-753 infecções do local cirúrgico, 752-754

- infecções específicas do paciente, 754-756
isolados, 710f
sinusite paranasal, 753-756
 diagnóstico da, 753-756
 manejo da, 754-756
 patogênese da, 753-754
 significado clínico da, 754-756
- Infecções
 pancreáticas, 695-696
 em sítios cirúrgicos, 752-754
- Inflamação maligna, 252
- Infusão, volume de,
 agressivo, na pancreatite grave, 694-695
- Insolação
 clássica, 733-734
 do exercício, 733-734
- Instabilidade autonômica, hipertermia maligna e, 734-736
- Insuficiência cardíaca (IC), 229-248
 estratégias de manejo, 235-245
 insuficiência cardíaca direita, 244-245
 insuficiência cardíaca esquerda, 236-245
 fisiopatologia, 229-233, 230f
 insuficiência cardíaca progressiva, 230-232f
 peptídeo natriurético tipo B, 231-233
 respostas neuro-humorais, 230-232
 suporte cardíaco mecânico, 244-248
 balão de contrapulsação intra-aórtico, 244-247
 respiração com pressão positiva, 246-247
 tipos de, 232-236
 insuficiência cardíaca direita, 235-236
 insuficiência cardíaca sistólica e diastólica, 232-235
- Insuficiência cardíaca aguda.
 Ver Insuficiência cardíaca
- Insuficiência cardíaca esquerda, manejo da, 236-238
- inodiladores, 239-241, 240t
 dobutamina, 239-241
 levosimendan, 239-241
 milrinona, 239-241
 terapia diurética com furosemida, 238-241, 241-245
 vasodiladores, 237-238, 236-237t
 nesiritida, 238-239
 nitroglicerina, 238-239
 nitroprussiato, 237-239
- Insuficiência de corticosteroides relacionada às doenças críticas (ICRDC), 856-857
- Insuficiência hepática, 696-701
 aguda, 697-698
 aguda-sobrecrônica, 697-698
 manejo da ascite, 698-709
 espironolactona para, 698-699
 furosemida para, 699-700
 paracentese de grandes volumes, 699-700
 restrição de sódio, 698-699
- peritonite bacteriana espontânea, 697-699
 características clínicas, 697-698
 diagnóstico de, 697-698
 infusões de albumina na, 698-699
 manejo da, 698-699
 síndrome hepatorenal, 699-701
 abordagem clínica à, 700t
 diagnóstico da, 699-701
 manejo da, 700-701
 patogênese da, 699-700
 soluções para, 844-845
 tipos de, 696-698
- Insuficiência renal e hipocalcemia ionizada, 673-674
 hipermagnesemia e, 665-667
 hipomagnesemia e, 665
 mioglobínica, 613-615, 734-735
 soluções para, 844-845
- Insuficiência respiratória hipercapnêica, durante VNI, 503-505
- Insuficiência respiratória hipoxêmica, durante VNI, 505
- Insuficiência suprarrenal primária, 635-636
- Insuflação gástrica, durante VNI, 505
- Insulina-Dextrose, na hipercaliemia, 653-654
- Insulinoterapia para cetoacidose diabética, 583-585
 para HNC, 633-634
- Interdependência interventricular, 235-236
- Intermação, 733-734
 manejo da, 733-734
 tipos de, 733-734
 vs. exaustão por calor, 732t
- International Organization for Standardization* (ISO), 4 (Organização Internacional de Padronização)
- Intervenção coronariana percutânea (ICP), 297
 momento da, 297-298, 298f
 terapia de reperfusão no IAMSST, abordagem à 298, 299t
 transferência inter-hospitalar para, 298
 vantagem da, 299
- Intestinal, motilidade, opioides e, 875-876
- Intestino, mucosa do
 eliminação de K⁺ através da, 654-655
 influença trófica na, 827
 visualização da, 711-712

- Intoxicação alcoólica,
955-960
etileno glicol, 955-959
características clínicas,
955-957
fisiopatologia, 955-956
tratamento da, 956-959
metanol, 958-960
características clínicas,
958-959
fisiopatologia, 958-959
tratamento da, 958-960
- Intralipid, 818-819
- Iodo inorgânico, para
tireotoxicose, 862-863
- IPAP. *Ver* Pressão positiva
inspiratória nas vias
aéreas
- Ipatrópio
na asma, 449*t*, 450-452
na DPOC, 454*t*
- Isquêmico, acidente vascular
encefálico, 271-272,
799-800
- J**
- Jato, mistura em, 414-415
nebulizador em, 444-446,
445*f*
- L**
- Labetalol
na dissecação aórtica,
306-307, 306*t*
no controle da pressão
arterial, 808-809
- Laboratório, exames de,
faixas de referência
para, 967-1.000
- Lactato, 177-179
como biomarcador, 574-576
como combustível, 573-575
como combustível
adaptativo, 180-181,
181*t*
e acidose, 575-577
metabolismo do, 573-575
transporte do, 574-575
metabolismo oxidativo do,
574*f*
na sepse, 179-181
no choque séptico, 257-258
no sangue, 178-179
valor prognóstico, 178-180,
180*f*
- Lactobacillus acidophilus*,
703-704
- Lactobacillus*, organismos, não
patogênicos, 721-722
- Lactulose, para encefalopatia
hepática, 703-704
- Lama (sedimento), 708-709
- Laplace, lei de, 155-157
- Laringe, dano à, tubos
endotraqueais e, 527
e extubação, 550-552
edema de
teste de vazamento da
bainha, 551-552
- Laxante, abuso de, 596-597
- Lázaro, sinal de, 780-781
- LBA. *Ver* Lavado
Broncoalveolar
- LDH. *Ver* Desidrogenase
lática
- Lei de segurança e prevenção
de ferimentos por
agulha, 64
- Lepirudina, 358*t*, 357-359
- Lesão cerebral
áreas de, 801*f*
síndrome pós-parada
cardíaca e, 322
- Lesão inflamatória, 251-256
condições clínicas
atribuídas a, 254*t*
e síndromes clínicas,
253-256
lesão oxidante, 252-254
ativação dos neutrófilos
e, 252, 253*f*
estresse oxidante, 252,
254*t*
reação em cadeia,
252-254
- Lesão neurológica, febre e,
759-760
- Lesão oxidante, ferro e,
822-823
- Lesão pós-ressuscitação,
204-205
fatores predisponentes, 206
fisiopatologia da, 205-206
manejo da, 206
- Lesão pulmonar aguda
(LPA), 429-430
- Lesão pulmonar aguda
relacionada à
transfusões (LPAT),
345-347
características clínicas,
346-347, 347*f*
de plasma e, 368-369
etiologia, 346-347
manejo, 346-347
transfusões de plaquetas e,
365-366
- Lesão pulmonar induzida
pelo ventilador (VILI),
433-435, 470-471
atelectrauma, 471-474
barotrauma, 472-474
biotrauma, 472-474
ventilação de proteção
pulmonar, 472-474,
473*t*
volutrauma, 470-471,
471*f*
doenças pulmonares
infiltrativas, 470-471
ventilação com baixo
volume, 471-472
- Lesão renal aguda (LRA),
605-622
causas comuns de, 607-609,
609*t*
condições específicas na,
611-617
insuficiência renal
mioglobinúrica,
613-615
lesão renal induzida por
contraste, 611-613
nefrite intersticial aguda,
613-614
síndrome
compartimental
abdominal, 615-617
considerações diagnósticas,
607-611
avaliação diagnóstica,
609-611
categorias, 607-609
critérios diagnósticos,
605-607
critérios AKIN, 606-607,
606*t*
critérios RIFLE, 605-606,
606*t*

- Dirac, equação de, e, 619-620
- fontes de confusão na, 607
- generalidades, 605
- manejo precoce da, 640-612
- desafio hídrico, 640-612
- distúrbio intrarrenal, 611-612
- medidas urinárias na, 610f
- taxas de mortalidade hospitalar da, 607f
- terapia renal substitutiva, 616-620
- hemodiálise, 618, 619f
- hemofiltração, 618-620, 619f
- Lesão renal induzida por contraste, 611-613
- hidratação intravenosa, 613
- prevenção da, 613
- Lesão renal, infusão de HES e, 222-223
- Lesão tubular renal, pela mioglobina, 734-735
- Letargia, 768-769
- Leucócitos, roubo de, 386-387
- redução de, para transfusão de plaquetas, 362-363
- Leucocitose, na CAD, 583-584
- Levalbuterol
- na asma, 449, 449f
- na DPOC, 454f
- Levetiracetam, nas convulsões, 788-790
- Levofloxacina, 904-905
- Levotiroxina (T₄), 864-865
- Lidocaína, na parada cardíaca, 317-320, 318f
- Limpeza, solução de, 41
- Linezolid, 908-909
- e hiperlactatemia, 577-578
- Lipase, na pancreatite aguda, 691
- fontes de, elevada, 691f
- Lipídeos, complicações dos, nutrição parenteral e, 851-852
- ácido linoleico, 817-819
- emulsões de, 845-847
- intravenosas, 845f
- para alimentação por sonda enteral, 830-831
- preparações de, de AmB, 898-899
- preparações de propofol e, 883-884
- propofol, 818-819
- Líquidas, preparações farmacológicas, diarreia e, 838-839, 839f
- Líquidos hipotônicos, perda de, 627-630
- concentração de sódio na, 629f
- sede comprometida, 627-630
- volume plasmático, 629-630
- Líquidos, manejo de
- na cetoacidose diabética, 583-584
- na hiponatremia, 637-639
- na HNC, 633-634
- na pancreatite grave, 694-695
- na SARA, 436-437
- Lise tumoral, síndrome de, 649-650
- Lopressor. *Ver* Metoprolol
- Lorazepam
- nas convulsões, 788-790
- na UTI, 878-880
- no *delirium* por abstinência de álcool, 773-774
- Lovenox. *Ver* Eptifibatide
- LPAT. *Ver* Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão
- LRA. *Ver* Lesão renal aguda
- Luz, reatividade à, condições que afetam a, 776f
- M**
- Macrófagos pulmonares, 531-533
- Magnésio (Mg), 657-669.
- Ver também* Potássio (K⁺)
- deficiência de, 659-665
- condições predisponentes, 659-661
- diagnóstico, 663
- manifestações clínicas, 661-662
- reposição de magnésio na, 664-665
- distribuição do, 657-658
- características clínicas, 666-667
- condições predisponentes, 665-667
- em adultos, 658f
- manejo, 666-667
- faixas de referência para, 659f
- generalidades, 657
- ionizado, 658-659
- na asma, 452-453
- na parada cardíaca, 318-320, 318f
- na taquicardia atrial multifocal, 276-278
- na *torsade de pointes*, 284-285
- níveis plasmáticos de, 658-659f
- preparações, 664-665, 665f
- sérico, 658-659
- urinário, 658-660
- excreção de, 658-659f
- Magnésio, acúmulo de, 665-667. *Ver também* Hipermagnesemia
- características clínicas, 666-667
- condições predisponentes, 665-667
- condições predisponentes, 659-661
- diabetes melito, 661
- diarreia secretória, 661
- doença relacionada ao álcool, 661
- infarto agudo do miocárdio (IAM), 661
- terapia antibiótica, 659-661
- terapia diurética, 659-660
- deficiência de, 659-665
- diagnóstico, 663
- magnésio, teste de retenção de, 663, 663f
- magnésio, teste de retenção renal do, 663f

- manejo, 666-667
 manifestações clínicas, 661-662
 marcadores de, 660t
 reposição de magnésio na, 664-665
 monitoração da, 664-665
 Mantas de resfriamento, para febre na UTI, 760-761
 Máscaras faciais, 72, 411-412
 com reservatórios, 411-414
 MDI. *Ver* Inalador com dosímetro
 MDMR, equação, 1006
 Mecanismo renal, alcalose metabólica, 591-593
 depleção de cloreto, 592-593
 reabsorção de bicarbonato, 592-593, 592f
 secreção de bicarbonato, 592f, 592-593,
 Megacólon tóxico, 712f
 Meias de compressão, graduadas, 101-102
 Membrana, antagonismo da, para hipercaliemia, 652-654
 Membros, fraqueza dos, na síndrome de Guillain-Barré, 792-793
 Meperidina, na UTI, 874-875
 Meropenem, 901-902
 Mesilato de bromocriptina, 737-738
 Metanol, intoxicação por, 958-960
 características clínicas, 958-959
 fisiopatologia, 958-959
 tratamento para, 958-960
 Metemoglobinemia, 923-924
 Metformina, e hiperlactatemia, 576-577
 Metilprednisolona
 na asma, 451-452, 452-453t
 no edema de laringe, 551-552
 Metimazol, para tireotoxicose, 861-863
 Metoclopramida, para regurgitação, 837-838, 837t
 Metoprolol
 na fibrilação atrial, 273t, 273-274
 na tireotoxicose, 861-862
 Metronidazol, para ICD, 713
 MG. *Ver* Miastenia grave
 Miastenia grave (MG), 790-792
 características clínicas da, 790-791
 condições predisponentes, 790-791
 diagnóstico da, 791-792
 tratamento da, 791-792
 vs. síndrome de Guillain-Barré, 791t
 Microangiopatia trombótica, 357-360, 359t
 Microelementos, 846-848
 Microelementos essenciais, 821-824
 ferro, 822-823
 necessidades diárias, 821-823
 quantidade na dieta de, 822t, 847t
 selênio, 823-824, 846-848
 "Micrólitos", 708-709
 Midazolam,
 na UTI, 878-880
 nas convulsões, 788-790
 Mielinólise pontina central, 638-639
 Mioclonia, 786-787
 atemorizante, 786-787
 Mioclônico, estado epiléptico, pós-parada cardíaca, 327-328
 Mioglobina, na urina, 613-614
 Miogloblinúrica, insuficiência renal, 613-615, 734-735
 manejo da, 613-614
 mioglobina na urina, 613-614
 Miopatia
 de pacientes críticos (MPC), 792-794
 esteroide, 452-453
 Mixedema, 863-864
 métodos diretos, 123-128
 amplificação sistólica, 123-125
 artefatos e, 125-128
 pressão arterial média (PAM), 124-126
 métodos indiretos, 119-124
 acurácia dos, 122-124
 esfigmomanometria, 119-122
 método auscultatório, 121-122
 método oscilométrico, 121-123
 monitoração da, 119
 Monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), 921-922
 Monóxido de carbono, intoxicação por, 949-953
 características clínicas, 951-952
 carboxiemoglobina e, 949-951, 950f
 diagnóstico da, 951-953
 fisiopatologia, 949-951
 intoxicação por cianeto e, 952-953
 sequelas neurológicas e, 951-952
 tratamento para, 952-953
 Morfina
 na UTI, 872-874
 nas síndromes coronarianas agudas, 291t, 291-293
 Morte encefálica, 778-782
 diagnóstico de, 778-781
 lista de verificação de, 779t
 sinal de Lázaro, 780-781
 teste de apneia, 780-781
 estimulação e consciência na, 768-769
 falência hipofisária e, 781-782
 hemodinâmica e, 781-782
 Lei de Determinação Uniforme de Morte e, 778-780
 no potencial doador de órgãos, 781-782

- Motilidade ocular, no coma, 775-777
- Movimento ocular espontâneo, no coma, 775-777
- Movimento, distúrbios do, na UTI, 785-797
- convulsões, 785-791
- condições
- predisponentes, 787-788, 787t
 - desfechos, 789-790
 - manejo agudo das, 787-790
 - tipos de, 785-788
- fraqueza neuromuscular, síndromes de, 790-794
- miastenia grave, 790-792
- neuromiopia das doenças graves, 792-794
- síndrome de Guillain-Barré, 791-793
- paralisia induzida por medicamentos, 793-796
- bloqueio neuromuscular, agentes, 793-795, 794t
- evitação, 794-796
- monitoração, 794-795
- Moxifloxacina, 904-905
- MPC. *Ver* Miopatia de pacientes críticos
- MRSA. *Ver* *Staphylococcus aureus* resistente à metilina
- MTA. *Ver* Temperatura-alvo, manejo da
- Mucolítica, terapia, com N-acetilcisteína, 516t
- Músculo esquelético, lesão do, 734-735
- Músculo, fraqueza do na hipofosfatemia, 681-682
- na MG, 790-791
- Músculos respiratórios, força dos
- avaliação dos, 382-384
 - depleção de magnésio e, 549-550
- respiratórios, fraqueza dos pressão inspiratória máxima e, 549-550
- teste de respiração espontânea e, 548-551
- ultrassonografia para, 549-551
- ventilação mecânica e, 548-550
- Mycobacterium tuberculosis*, 72
- Mycoplasma pneumoniae*, 904-905
- ## N
- N-acetilcisteína (NAC), 271-272, 419-420
- overdose de paracetamol e, 935-936, 936t
 - para lesão renal induzida por contraste, 613
 - terapia mucolítica com, 516t
- Naloxona, 940-943
- empírica, 941-943
 - enteral, para regurgitação, 837-838, 837t
 - esquema de dose para, 940-942, 942t
 - reações adversas da, 942-943
- Não convulsivo, estado epiléptico, 786-788
- Não esteroides, agentes anti-inflamatórios (AINEs), para febre, 760-761
- Não Rebreather, sistema, 413-414, 414f
- Não tireoide, doença, níveis de TSH plasmático e, 860-861
- nas infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter, 52-53, 53t
- National Asthma Education Program, 451-452
- National Healthcare Safety Network (NHSN), 530-532
- Náusea, opioides e, 875-876
- Necessidades nutricionais, 815-826
- gasto energético diário, 815-818
 - calorimetria indireta para, 816
 - equações para medir, 816-818
 - oxidação dos combustíveis dos nutrientes, 815-816, 816t
- microelementos essenciais, 821-824
- ferro, 822-823
 - necessidades diárias, 821-823
 - quantidades dietéticas de, 822t
 - selênio, 823-824
- necessidades de substrato, 817-820
- calorias não proteicas, 817-818
 - carboidratos, 817-818
 - lipídeos, 817-819
 - necessidade de proteínas, 818-820
 - necessidade de vitaminas, 819-822
 - deficiência de tiamina, 819-822
 - deficiência de vitamina E, 821-822
- Necrosante, infecção, de ferimento, 753-754
- Necrose tubular aguda (NTA), 607-609
- fotomicrografia da, 608f
- Necrose, do pâncreas, 697f
- Nefrite intersticial aguda (NIA), 607-609, 613-614
- Nefrotoxicidade aminoglicosídeos e, 895-896
- anfotericina B e, 897-899
- Nefrotóxicos, agentes, na LRA, 611-612
- Nefrotoxinas obrigatórias, 895-896
- Neomicina, para encefalopatia hepática, 703-704
- Nesiritide (Natrecor), na insuficiência cardíaca, 238t, 230
- Neuro-humoral, respostas, insuficiência cardíaca e, 230-231
- peptídeo natriurético, 230-231

- renina-angiotensina-aldosterona, sistema, 231-232
- sistema nervoso simpático, 230-232
- Neuromuscular, fraqueza, síndromes de, na UTI, 790-794
- miastenia grave, 790-792
- características clínicas da, 790-791
- condições predisponentes, 790-791
- diagnóstico de, 791-792
- tratamento da, 791-792
- neuromiopia das doenças graves, 792-794
- características clínicas, 792-794
- fraqueza dos músculos respiratórios, 549-550
- patogênese, 792-793
- síndrome de Guillain-Barré, 791-793
- características clínicas, 792-793
- diagnóstico de, 792-793
- tratamento da, 792-793
- Neuronal, célula, 630-631
- Neurotoxicidade, antagonistas dos β -receptores e, 937-939
- Neutrófilos, 532-533
- ativação dos, resposta inflamatória e, 252, 253f
- metabolismo do oxigênio nos, 417-418
- NHSN. *Ver* National Healthcare Safety Network (NHSN)
- NIA. *Ver* Nefrite intersticial aguda
- Nicardipina, para pressão arterial, 808-809
- NIH Stroke Scale (NIHSS), 801-803
- NIHSS. *Ver* NIH Stroke Scale
- NIRS. *Ver* Espectroscopia por infravermelho (NIRS)
- Nitrato, tolerância à, nitroglicerina e, 923-924
- Nitratos, para intoxicação por cianeto, 954-956
- Nitrogênio
- balanço do, 818-819
- calorias não proteicas e, 819-820, 819f
- excreção de, 818-819
- ingestão de, 818-819
- da ureia sanguínea, 626-627
- ureico urinário (UNU), 818-819
- Nitroglicerina, 921-924
- ações vasodilatadoras da, 924-925
- efeitos adversos da, 923-924
- efeito antiplaquetário da, 922-923
- esquema de dose, 922-924
- insuficiência cardíaca, 237-239, 238f
- intoxicação por tiocianato, 926
- síndromes coronarianas agudas, 291f, 291-292
- uso clínico, 922-923
- Nitroprussiato de sódio, para hipertensão grave, 808-809
- Nitroprussiato, reação, na cetogênese, 581-583
- taquiflaxia, 926
- Nitrovasodilatadores, 921-926
- nitroglicerina, 921-924
- ações vasodilatadoras da, 921-923, 922f
- efeitos adversos, 923-924
- efeito antiplaquetário da, 922-923
- esquema de dose para, 922-924
- uso clínico, 922-923
- nitroprussiato, 924-926
- ações vasodilatadoras do, 924-925
- esquema de dose para, 924-925
- intoxicação por cianeto e, 924-926, 925f
- intoxicação por tiocianeto, 926
- usos clínicos do, 924-925
- N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores, 772-773
- Noradrenalina, 918-920
- ações da, 918-919
- efeitos adversos da, 919-920
- efeitos cardíacos da, 917f
- esquema de dose da, 919-920
- no choque anafilático, 263-264
- no choque séptico, 258-259
- usos clínicos da, 918-919
- Norepinefrina. *Ver* Noradrenalina
- Normosol, 211f
- NPP. *Ver* Nutrição parenteral periférica
- NTA. *Ver* Necrose tubular aguda
- Nutrição enteral, na pancreatite grave, 695-696
- Nutrição parenteral, 843-854
- aditivos, 846-848
- complicações, 849-853
- dos carboidratos, 849-852
- hepatobiliares, 851-853
- lipídicas, 851-852
- relacionadas ao cateter, 849-850
- sepsis intestinal, 852-853
- criação do esquema para nutrição total, 847-850
- periférica (NPP), 852-853
- soluções de substratos, 843-847
- emulsões lipídicas, 845-847, 845f
- soluções de aminoácidos, 844-846
- soluções de dextrose, 843-844
- total (NPT)
- criação de um esquema de, 847-850
- efeitos nos níveis de fósforo sérico, 679f
- hiperglicemia durante, 849-851

- insulina e, 849-851, 850t
- Nutrição, suporte
na encefalopatia hepática, 704-705
na pancreatite grave, 695-696
problema com, 823-825
- NUU. *Ver* Nitrogênio ureico urinário (NUU)
- O**
- O₂ nasal, alto fluxo, 414-416
- O₂, sistêmico, transporte do, PEEP e, 488-490
débito cardíaco e, 488-489
fornecimento de oxigênio, 489-490
- Obesidade, síndrome de hipoventilação da, VNI na, 503-504
- Obstrução pós-renal, LRA e, 607-609
- Oclusão expiratória final, PEEP intrínseco e, 521-523
- Oclusão, de cateter venoso central, 41
causas de, 41-42
restauração da patência na, 42, 42f
oclusão não trombótica, 42-43
trombótica, 42, 42f
- Oligúria, 607
- Ômega-3, ácidos graxos, para alimentação por sonda enteral, 830-831
- Opiáceos, 872-873
- Opioides, analgesia com, na UTI, 872-876, 873-874f
analgesia controlada pelo paciente, 874-875
dosagem, 872-875
fentanil, 872-873
hidromorfona, 873-874
meperidina, 874-875
morfina, 872-874
remifentanil, 873-875
efeitos adversos da, 874-876
depressão respiratória, 874-875
efeitos cardiovasculares, 875-876
- motilidade intestinal, 875-876
- náuseas e vômitos, 875-876
- Organismos microaerofílicos, homem como, 407-408
- Osborn, ondas de, 742-743, 742f
- Oscilométrico, método, 121-123
- Osmóis idiogênicos, 630-631
- Osmolalidade, 625
das fórmulas alimentares, 829-830
plasmática, 625-627
calculada, 626-627
eficaz, 626-627
medida, 625
- Osmolaridade, 625
das veias periféricas, 852-853
- Osmótica, atividade, 623-627
definição, 623
do plasma, 625-627
efetiva, 624
hiato osmolar, 626-627
relação com o movimento da água, 624f
relativa, 623-624
unidades de, 625
- Oxidativa, reação em cadeia, 252-254
- Óxido nítrico, inalado, na SARA, 438-440
- Oxiemoglobina, dissociação da, hipofosfatemia e, 680-681
curva de dissociação da, 166, 167f, 595-596-597
desvios na, 166-167
- Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), 438-440
- Oxigenação sistêmica, 165-183
anemia na, influência da, 336, 337f
espectroscopia quase infravermelha e, 181-183
marcadores químicos, 177-182
déficit de base arterial, 180-182
- nível de lactato sérico, 177-181
- oxigênio no sangue, 165-171
anemia vs. hipoxemia, 169-171
conteúdo de oxigênio, 167-169
oxigenação da hemoglobina, 165-167
oxigênio sistêmico, balanço de, 169-178
captação de oxigênio, 171-174
extração de oxigênio, 174-176
fornecimento de oxigênio, 171-172
saturação venosa de oxigênio, 176-178
transporte de oxigênio e metabolismo energético, 169-171, 171f
- Oxigenação tecidual, 165-183. *Ver também* Oxigenação sistêmica
choque séptico na, 255-257, 257f
comprometida, marcadores de, 178f
saturação de, 181-182
- Oxigênio hiperbárico, para intoxicação por monóxido de carbono, 952-953
nasal em baixo fluxo, 411-412
venoso, saturação do, 176-177
central, 176-178
monitoração do, 176-177
débito de, 173-174
saturação venosa central, 176-178, 340-341, 547-548
toxicidade pulmonar do, 420-422
- Oximetria, 391-399
absorção da luz pela hemoglobina, 395, 392f
cateter venoso central, 398-399

- inicial, 395-394
 pulso, 392-395, 393*f*, 396-397
 características, 392-394, 393*f*
 confiabilidade, 392-394, 394*t*
 disemoglobinemias e, 394-395
 e anemia, 394-395
 hipotensão e, 394-395
 pigmentos e, 394-395
 uso da, 396-397
 pulso da testa, 395-396
 venosa, 396-399, 398*f*
 oximetria dupla, 398-399
 saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) 398-399
 saturação venosa mista central de oxigênio (SvcO₂), 398
 saturação venosa de oxigênio (SvO₂), 398
- P**
- PAM. *Ver* Pressão arterial média
- Pamidronato, para hipercalcemia ionizada, 678-679
- Pâncreas, necrose do, 697*f*
- Pancreática, enzima pancrelipase, 835-836
 para diagnóstico de pancreatite aguda, 690-691
- Pancreatite aguda, 689-692
 avaliação biliar, 692
 diagnóstico de, 690-691
 etiologia da, 690-691, 690*t*
 tomografia computadorizada realçada por contraste para, 691-692, 692*f*
 cálculo biliar, 696-697
 edematosa, 692
 imagem de TC da, 692*f*
 hipocalcemia ionizada, 673-674
- necrosante, imagem TC da, 693*f*
- Pancreatite grave, 693-697
 antibióticos profiláticos para, 694-695
 complicações abdominais na, 695-697
 infecção pancreática, 695-696
 síndrome compartimental abdominal, 695-697
 e hipocalcemia ionizada, 673-674
 suporte nutricional na, 695-696
 pancreatite calculosa, 696-697
 suporte circulatório na, 694-695
- Pancreatite necrosante, 693*f*
- PaO₂/FiO₂, coeficiente, 381-382, 488-489
- Para editoração: depois da reafalbetação do índice, rever itens que ainda ficaram em repetição, pois deletei alguns.
- Paracentese, de grandes volumes, para ascite, 699-700
- Paracetamol dose tóxica do, 932-933
 metabolismo hepático do, 933*f*
 na UTI, 877-878
 níveis plasmáticos do, 934, 934*f*
 nomograma para, 934*f*
 para febre, 325, 759-761
 superdosagem de, 931-937
 apresentação clínica da, 933
 avaliação de risco, 934
 carvão ativado na, 935-936
 mecanismo tóxico da, 932-933
 N-acetilcisteína na, 935-936, 936*t*
- Parada cardíaca, 311-328, 312*f*
- monitoração da ressuscitação, 318-321
 PCO₂ corrente final, 319-321, 321*f*
 saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂), 321
 período pós-ressuscitação, 321-328
 controle glicêmico, 325
 febre, 325
 manejo da temperatura pretendida, 322-325, 324*t*
 recuperação neurológica, sinais preditivos de, 325-328
 síndrome pós-parada cardíaca, 322
 suporte avançado à vida, 314-320
 algoritmo para, 317*f*
 assistolia ventricular ou AESP, 316-319
 FV e TV sem pulso, 315-317
 medicamentos para reanimação, 317-320, 318*t*
 suporte básico à vida, 311-315
 compressões torácicas, 312-314, 313*t*
 fator tempo, 311-313
 RCP de alta qualidade, 314-315, 314*t*
 ventilação, 313-315
- Paralisia, induzida por medicamentos, na UTI, 793-796
 bloqueadores neuromusculares na, 793-795, 794*t*
 monitoração, 794-795
 prevenção, 794-796
- Parestesias, na síndrome de Guillain-Barré, 792-793
- Pasteurella multocida*, 758*f*-759*f*
- Patógenos transportado pelo sangue, transmissão de, 63, 63*t*

- perfurações com agulhas e, 64
 vírus da hepatite B, 67-71
 vírus da hepatite C, 70-71
 vírus da imunodeficiência humana, 64-68
- PAVM. *Ver* Pneumonia associada à ventilação mecânica
- PBE. *Ver* Peritonite bacteriana espontânea
- PC. *Ver* Pressão capilar pulmonar
- PCA. *Ver* Analgesia controlada pelo paciente
- PCV. *Ver* Ventilação com controle de pressão
- PEEP aplicada, 522-523
- PEEP intrínseca. *Ver* PEEP oculto
- PEEP, oculto, 444-445, 455-457, 467-468, 491, 520-523
 características do, 521f
 efeitos adversos do, 520-522
 manejo do, 522-523
 monitoração do, 521-523
- PEEP. *Ver* Pressão positiva ao final da expiração
- Penicilina, 905-906
- Peptídeo natriurético tipo B (BNP), 231-232, 233f
 na disfunção cardíaca, 547-548
 papel na UTI, 233f
 uso clínico, 231-232
- Peptídeos natriuréticos, 230-231
- Perfuração vascular, 44-45
- Perfusão abdominal, pressão de (PPA), 615-616
 definição, 615f
 disfunção renal e, 615-616
- Perfusão renal, pressão de, 615-616
- Peritonite, 714-716
 bacteriana espontânea (PBE), 697-699
 características clínicas, 697-698
 diagnóstico da, 697-698
 infusões de albumina para, 698-699
 manejo da, 698-699
 características clínicas, 714-715
 complicações não infecciosas, 41
 oclusão do cateter, 41-43
 perfuração vascular, 44-45
 trombose venosa, 43-45
 cuidados de rotina, 39, 40f
 curativo local, 39-40
 limpeza do cateter, 41
 substituição do cateter, 40-41
 infecções relacionadas ao cateter, 45-46-55-56
 manejo da, 715-716
 perda líquida e, 715
 permanentes, 39
 terapia antibiótica para, 716
- Peroxinitrito, 950-951
- Peso corporal ideal, 973
- Peso corporal, dosagem de aminoglicosídeo e, 894-895
- Peso, desejável, em adultos, 1.001
- PFC. *Ver* Plasma fresco congelado
- PFG. *Ver* Pressão de filtração glomerular
- PIA. *Ver* Pressão intra-abdominal
- Pickwick, síndrome de, 382-383
- Piperacilina-tazobactam, 724-725, 905-906
- Piridostigmina (Mestinon), para miastenia grave, 791-792
- Piridoxina, para intoxicação por etilenoglicol, 958-959
- Piúria estéril, NIA e, 613-614
- Plaquetas, 204
 efeitos adversos
 febre, 364-365
 lesão pulmonar aguda, 365-366
 reações de
 hipersensibilidade, 364-365
 transmissão bacteriana, 364-365
 febre, 750-751
 indicações de
 ausência de hemorragia ativa, 364-365
 hemorragia ativa, 363-364
 procedimentos, 364-365
 produtos de plaquetas, 362-363
 acúmulo de plaquetas, 362-363
 aférese de plaquetas, 362-363
 leucorredução, 362-363
 resposta à, 362-364
 tampão de, 353
 refratariedade, 363-364
 transfusão de, 362-366
- Plasma, produtos do, 365-366
 crioprecipitados, 366-368
 efeitos adversos, 67-368
 infecções transmitidas por, 368-369
 lesão pulmonar aguda, 368-369
 reações de
 hipersensibilidade, 368-369
 reações hemolíticas agudas, 368-369
 plasma fresco congelado (PFC), 203-204, 365-367
 hemorragia induzida por varfarina e, 365-366-366-367, 366f
 perda sanguínea maciça e, 365-366
- Plasma, troca, na púrpura trombocitopênica trombótica, 361-362
- Plasma-Lyte A, 211f
- Platô de pressão, 473-474
- Plavix. *Ver* Clopidogrel
- Pleural, derrame
 com selo d'água, 518-520, 519f
 de coleta, 518-519, 519f
 evacuação, 518-521

- frasco com controle de sucção, 519-520, 519f
- nas pneumonias bacterianas, 536-537
- negativa, 155-157
- no hipotireoidismo, 863-864
- perfuração da veia cava superior e, 44-45
- positiva, 156-158, 157f
- pressão, 155-157
- razões para, 520-521
- Pneumonia associada ao ventilador (PAV), 525-530
- algoritmo da NHSN para diagnóstico de, 531f
- avaliação microbiológica, 530-536
- amostra escovada protegida, 534-536
- aspirado traqueal, 530-534
- lavado broncoalveolar, 533-536
- preferência por método, 534-536
- características clínicas, 527-532
- acurácia diagnóstica, 527-532
- critérios clínicos, 529f, 530-532
- derrames parapneumônicos, 536-537
- generalidades, 525-526
- informações básicas sobre, 525-527
- isolados patogênicos na, 526f
- medidas preventivas, 526-528
- cuidados de rotina das vias aéreas, 527-528
- descontaminação oral, 526-528
- eliminação das secreções subglóticas, 527-528
- radiografia de tórax para, 528-532
- especificidade da, 528-530
- sensibilidade da, 528-532
- taxa de mortalidade associada com, 526-527
- terapia antimicrobiana para, 536-538
- empírica, 537-538
- Pneumonia documentada, terapia antibiótica da, 537-538
- Pneumonia nosocomial, durante VNI, 505-506
- Pneumotórax, 518-519
- apresentação clínica, 523
- canulação venosa central e, 32-33-33
- detecção radiográfica, 518-519, 518f
- Polineuropatia das doenças críticas, 792-794
- Ponto de congelamento, depressão do, método de, 625
- Portátil, radiografia, das cavidades ósseas, 755f
- Potássio (K+), 643-656. *Ver também* Magnésio (Mg)
- cloreto de
- alcalose metabólica resistente ao cloreto e, 597
- déficits de, na hipocaliemia, 646-647, 648f
- depleção de, 645-646
- excreção de, 644-645
- na hipocaliemia, 648
- na reposição de potássio, 648
- para alcalose metabólica, 598
- remoção de, 654-655
- renal, 644-645, 650-651
- reposição de velocidade de, 648
- distribuição do, 643-644
- espironolactona e, 645
- excreção do, 644-645
- excreção renal de, 650-651
- perda renal de, 646-647
- fração corporal total, 643-644, 644f
- generalidades, 643-644
- hipercaliemia, 649-655
- captopireiofagia, 651-652
- consequências clínicas do, 651-652
- etiologia da, 649-651
- grave, manejo da, 651-655, 653f
- medicamentos que promovem, 660f
- transfusão sanguínea e, 650-652
- hipocaliemia, 645-648
- abordagem diagnóstica à, 646f
- depleção de potássio, 645-646
- desvio transcelular na, 645-646
- manejo da, 646-648
- manifestações clínicas de, 646-647
- perda extrarrenal, 646-647
- perda renal, 646-647
- para cetoacidose diabética, 584-586
- perda extrarrenal de, 646-647
- preponderância intracelular de, 643-644
- sérico (plasmático), 644
- e potássio corporal total, 645f
- PPA. *Ver* Perfusão abdominal, pressão de
- Pré-carga
- definição de, 147-148
- e desempenho cardíaco, 148
- Prednisona
- na asma, 451-452, 452-453f
- na miastenia grave, 791-792
- Preponderância intracelular, de potássio, 643-644
- Prescrição, de medicamentos, uso nos Estados Unidos, 932f
- Pressão arterial (PA)
- medida da, 119-128. *Ver também* Pressão arterial, monitoração da
- média (PAM), 122-126, 615-617

- controle da, no acidente vascular encefálico agudo, 806*t*
- Pressão baixa, nas vias aéreas, na APRV, 498-499
- Pressão capilar pulmonar (PC), 132-134, 133*f*, 140-141, 148-149
- na SARA, 135-137
- princípio da, 133-136, 134*f*-135*f*
- traçado da pressão capilar, 133-134
- vs. pressão hidrostática, 135-136
- Pressão de cunha, 136-137, 303-304. *Ver também* Pressão capilar pulmonar
- Pressão de filtração glomerular (PFG), 615-616
- Pressão diastólica final (PDF), 149-150, 151-153
- e volume diastólico final, 149-151, 151*f*
- Pressão diastólica final ventricular direito (VDFVD), 235-236
- Pressão expiratória positiva nas vias aéreas (EPAP), 499*f*, 501-502
- Pressão inspiratória máxima, 549-550
- Pressão intra-abdominal (PIA)
- definição, 51-523*t*
- disfunção renal e, 615-617
- SCA e medida da, 616-617
- Pressão intratorácica, influência da, 153-155
- Pressão intravascular, 153-154
- Pressão média das vias aéreas, 467-469
- Pressão osmótica, 624
- Pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO₂), 594-595, 595*f*
- Pressão positiva ao final da expiração (PEEP), 154-155, 314-315, 434-436, 486-490
- ajustes do ventilador e, 491
- efeitos de oposição da, 489*f*
- formato das ondas de pressão das vias aéreas e, 487*f*
- influência na aeração pulmonar, 488*f*
- influência nas pressões de inflação, 486-488, 487*f*
- justificativa, 486-487
- oculta, 491
- recrutamento alveolar, 487-489
- transporte sistêmico de O₂, 488-490
- débito cardíaco, 488-489
- fornecimento de oxigênio, 489-490
- volume pulmonar recrutável, 487-489
- Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), 498-499, 499*f*, 548-549
- modo para VNI, 500
- Pressão positiva inspiratória nas vias aéreas (IPAP), 499*f*, 501-502
- Pressão transmural, 153-154
- Pressão venosa central (PVC), 139-141, 148-149, 152-153
- cateter-transdutor, circuito do, 152-153
- pressões venosas torácicas, 153-155
- reanimação volumétrica no choque séptico e, 258-259
- variações respiratórias da, 154-155, 154*f*
- Probióticos, para ICD, 714
- Procinética, terapia, 837*t*
- para regurgitação, 836-838
- Propilenoglicol e hiperlactatemia, 577-578
- toxicidade do, 773-774
- benzodiazepínicos e, 881-884
- Propiltiouracil (PTU), 861-863
- Propofol
- infusão, síndrome de, 883-885
- na UTI, 818-819, 882-885
- ações e usos, do, 882-884
- dose do, 882-884
- efeitos adversos do, 883-884
- Propranolol, para tireotoxicose, 861-862
- Prostaglandina E, na febre, 759-760
- Protamina, sulfato de, 108-110
- Proteína
- alimentação por sonda enteral, 829-831
- necessidades de, 818-820
- Protrombina, concentrado do complexo da (CCP), 366-367
- Proximal, pressão tubular (PTP), 615-616
- PRVC. *Ver* Ventilação controlada por volume regulada por pressão
- Pseudocoma, estado de, estimulação e consciência no, 768-769
- Pseudo-hipercaliemia, 649-650
- Pseudo-hiponatremia, 634-635
- Pseudomembranas, 711-712
- Pseudomonas aeruginosa*, 85-87, 454-455, 526-527, 900-901, 904-906
- suscetibilidade da, 896*f*
- Pseudotrombocitopenia, 354-355
- PSV. *Ver* Ventilação por suporte de pressão
- PTP. *Ver* Proximal, pressão tubular
- PTT. *Ver* Púrpura trombocitopênica trombótica
- Pulmão aberto, conceito, 495-496
- Pulmões de ferro, 463-464
- Pulso paradoxal, 156-157
- reverso, 156-157
- Pupilar, tamanho, condições que afetam o, 776*t*

- Púrpura fulminante, 359-360
 Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), 360-362
 características clínicas, 361-362
 manejo, 361-362
 PVC. *Ver* Pressão venosa central
- Q**
- QRS, complexo, largo, taquicardia com, 271
 Quinupristina-dalfopristina, 908-909
- R**
- Rabdomiólise, 734-735
 Radiografia de tórax, para PAVM, 528-532
 diminuição no volume pulmonar, 529f
 especificidade da, 528-530
 sensibilidade da, 528-532
 sensibilidade limitada do equipamento portátil, 530f
 Rainbow, Pulse Cooximeter, 394-395
 Ranitidina
 na anafilaxia, 261-262
 na hemorragia da úlcera de estresse, 81t, 82
 RASS. *Ver* Richmond Agitation Sedation Scale (Escala de sedação e agitação de Richmond)
 RCP. *Ver* Ressuscitação cardiopulmonar
 Reações em cadeia, 252-254, 417-418
 Reaquecimento
 durante hipotermia, 742-744
 choque de reaquecimento, 742-744
 externo, 742-743
 interno, 742-743
 queda persistente da temperatura e, 742-743
 Rebreathers, parciais, equipamentos de, 411-413
- Receptores β_2 -agonistas, na asma, 447-448
 Receptores β -adrenérgicos, na hipofosfatemia, 679-681
 Recrutável, volume pulmonar, 487-489
 Reflexos oculares
 avaliação do coma, 777f
 avaliação de beira de leito, 775-777
 oculovestibular, 775-777
 reflexo oculocefálico, 775-777
 Regurgitação
 mitral aguda, 302-303
 e alimentação por sonda enteral, 836-839
 pacientes intolerantes, 837-839
 terapia procinética para, 836-838
 volume gástrico residual, 836-837
 Remifentanil, na UTI, 873-875
 Renal substitutiva, terapia, na LRA, 616-620
 hemodiálise, 618
 eliminação do soluto, mecanismo de, 619f
 vantagens e desvantagens da, 618
 hemofiltração, 618-620
 CVVH, 627
 eliminação do soluto, mecanismo, 619f
 HACV, 618
 métodos de, 618-627
 vantagens e desvantagens da, 619-620
 Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema, 231-232
 Reposição de volume
 na hipernatremia hipovolêmica, 629-630
 na insuficiência renal mioglobínica, 613-615
 na SCA, 615-616
 no choque anafilático, 263-264
 no choque séptico, 258-259
- Reservatório, bolsa, equipamentos com, 411-412
 máscara com bolsa reservatório, 411-414
 máscara facial-padrão, 411-412
 não *rebreather*, 413-414, 414f
rebreather parcial, 411-413, 413f
 sistema, para terapia com oxigênio
 vantagens e desvantagens, 413-414
 Resistência vascular, 158-159
 pulmonar (RVP), 158-159
 índice de (IRVP), 141-142
 sistêmica (RVS), 158-159
 índice da (IRVS), 140-142
 Respiração com pressão positiva, 463-477
 conceitos básicos, complacência torácica, 468-470
 pressão ao final da expiração, 466, 466f
 pressão média das vias aéreas, 467-469
 resistência das vias aéreas, 469-470
 desempenho cardíaco, 474-477
 débito cardíaco, 475-476, 476f
 pós-carga, 475-476
 pré-carga, 474-475, 475f
 lesão pulmonar, 470-474, 471f
 atelectrauma, 471-474
 barotrauma, 472-474
 biotrauma, 472-474
 ventilação de proteção pulmonar, 472-474, 473t
 volutrauma, 470-472
 pressão ao final da expiração
 PEEP aplicado, 467-468
 PEEP oculto, 467-468
 pressão expiratória final zero (ZEEP), 467-468
 pressões inspiratórias finais

- ventilação controlada por pressão, 466
 - ventilação controlada por volume, 464-466
 - Respiração com suporte de pressão, 485-486
 - Respiração espontânea, teste de (TRE), 550-551
 - circuitos respiratórios simples para, 546f
 - desconexão do ventilador, 544-546
 - disfunção cardíaca durante, 547-549
 - manejo da, 548-549
 - monitoração da, 547-548
 - lista de verificação para, 552-553t
 - medidas para, 544t
 - método preferido para, 545-546
 - músculos respiratórios, fraqueza dos, 548-551
 - fontes potenciais de, 548-550
 - manejo da, 550-551
 - monitoração da, 549-551
 - respiração rápida durante, 546-548
 - efeitos adversos, 546-547
 - manejo da, 546-548
 - sucesso vs. falha, 545-547
 - trabalho respiratório durante, 545f
 - usando circuito ventilatório, 544-545
 - Respiração rápida
 - ACV e, 483
 - durante TRE, 546-548
 - efeitos adversos da, 546-547
 - manejo da, 546-548
 - Respiração única no respirador, 480f
 - Respirador ambu, 313-314
 - Respiradores, 72-73
 - Respiratória, explosão, 252, 417-418
 - Respiratório, distúrbio acidobásico, 561-562
 - resposta à, 562-565
 - distúrbios respiratórios agudos, 562-563
 - distúrbios respiratórios crônicos, 563-565
 - Resposta inflamatória
 - sistêmica, síndrome da (SIRS), 253-254, 576-577, 748-749
 - critérios diagnósticos para, 254t
 - pós-parada cardíaca, 322
 - Resposta inflamatória, 251
 - Resposta motora, no coma, 774-775
 - Ressuscitação
 - cardiopulmonar (RCP), 311-312. *Ver também* Parada cardíaca
 - hemostática, 203-204, 365-366
 - crioprecipitado, 204
 - plaquetas, 204
 - plasma fresco congelado, 203-204
 - hipotensiva, 203
 - líquidos de, 200-202, 201t
 - distribuição dos, 201-203
 - influência dos, no débito cardíaco, 201-202, 201f
 - líquidos preferidos, 202-203
 - Retepase, 295-296, 296t
 - Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)*, 878-891, 879t
 - Rifamaxina, para encefalopatia hepática, 703-704
 - RIFLE, critérios de. *Ver Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease (RIFLE)* Pressão atrial direita (PAD), 139-140, 148-149
 - Ringer, acetato de, 214-215
 - acetato, 214-215
 - lactato, 213-215
 - lactato de, 201-203, 213-215
 - lactato, considerações, 214-215
 - líquido de, 213-214
 - vantagens e desvantagens do, 214-215
 - Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease (RIFLE)*, 605-606, 606t
 - RNM ponderada por difusão, no acidente vascular encefálico agudo, 803-804, 804f
 - Rubor rápido, teste de, 127f, 127-128
- S**
- Saccharomyces boulardii*, 714
 - Sal, perda cerebral de, 635-636
 - Salbutamol
 - na anafilaxia, 262-263
 - na asma, 449-450, 449t
 - na DPOC, 454t
 - Salicilatos
 - overdose de, 942-945
 - características clínicas, 942-955
 - diagnóstico, 955
 - hemodiálise, 944-945
 - manejo, 955-944-945
 - Salicílico, ácido, 942-943
 - Salina
 - infusão
 - nos estados edematosos, 598
 - para alcalose metabólica, 597-598, 598t
 - infusão de, para hipercalcemia ionizada, 677-678
 - instalação de, 515-516
 - hipertônica, 215-217
 - hiponatremia e, 637f
 - velocidade de infusão para, 638-639
 - isotônica, 210-211
 - e edema intersticial, 211-212
 - e plasma, 211t
 - efeito acidobásico, 212-214
 - efeitos sobre o volume, 211-212, 212f
 - Salmonella typhimurium*, 77-78
 - Sangue oculto, teste de, 84-87

- Sangue, viscosidade do, 162-161
- SARA *Clinical Network*, 434-435
- SARA. *Ver* Angústia respiratória aguda, síndrome de
- SCA. *Ver* Compartimental abdominal, síndrome
- Secreções respiratórias, viscosidade das, 515-516
- Secreções subglóticas, na PAVM, 527-528
- Sedação cooperativa, com dexmedetomidina, 884-885
- Sedação, na UTI, 877-880
benzodiazepínicos para, 878-884, 880*t*
desvantagens, 880-884
perfil dos fármacos, 878-881
vantagens, 880-881
com medicamentos de recuperação rápida, 883*t*
dexmedetomidina para cooperativo, 884-885
monitoração, 878-880
- Sede, comprometimento da, 627-630
- Segmento ST, infarto do miocárdio sem elevação do (IAMSST), 289-290
- Seldinger, técnica de, 10, 11*f*, 22-23
- Selênio, 419-420, 823-824, 846-848
- Selo d'água, frasco com, 518-520, 519*f*
- Sensório deprimido, naloxona e, 941-942
- Sensoriomotora, perda, 800-801
- Septose, 253-254
e hipocalcemia ionizada, 672-673
grave, 253-254. *Ver também* Choque séptico
fonte de níveis de lactato na, 575-576
intestinal, 852-853
LRA e, 608-609
temperatura corporal e, 758*f*-759*f*
- Septo ventricular, ruptura do, 302-303
- Shunt* intrapulmonar, 376-378
fisiopatologia, 376-378
fração de shunt, 376-379
gases arteriais, 376-378, 377*f*-378*f*
mistura venosa, 376-378
oxigênio inalado na PO₂ arterial, influência do, 376-378, 377*f*-378*f*
shunt verdadeiro, 376-378
- SIADH. *Ver* Síndrome da secreção inapropriada de ADH.
- SID. *Ver* Diferença de íons fortes
- Silicone, cateter, 4
- SIMV. *Ver* IMV sincronizada
- Sincronizada, IMV (SIMV), 484-485
padrões de pressão das vias aéreas na, 483*f*
- Síndrome coronariana aguda, 289-308
complicações, 302-304
defeitos estruturais, 302-303
falência da bomba cardíaca, 303-304
dissecção aórtica aguda, 304-307
medidas de rotina na, 291-293, 291*t*
ácido acetilsalicílico, 291*t*, 293
alívio da dor torácica na, 291-293
antagonistas dos β -receptores, 291*t*, 293
morfina, 291*t*, 291-293
nitroglicerina, 291*t*, 291-292
oxigenoterapia, 291*t*, 291-292
terapia antitrombótica adjuntiva, 299-303
antagonista dos receptores de glicoproteína, 301-303
heparina, 299-300-301
tienopiridinas, 300-302
trombose coronariana, 289-291
condições clínicas, 289-290
intervenção coronariana percutânea, 297-299
manejo trombocêntrico, 290-291
patogênese da, 290*f*
terapia de reperfusão, 293-299
terapia trombolítica, 294-296
- Síndrome da secreção inapropriada de ADH (SIADH), 636-638
- Síndrome da serotonina (SS), 737-741
listagem da investigação diagnóstica, 739*t*
manejo da, 739-741
manifestações clínicas, 738-740
medicamentos que podem produzir, 738*t*
patogênese da, 738-739
- Síndrome do homem vermelho, 906-908
- Síndrome neuroléptica maligna (SNM), 735-738
características clínicas, 736-737
estudos laboratoriais para, 736-738
haloperidol e, 886-888
manejo da, 737-738
medicamentos implicados na, 736*t*
patogênese da, 735-737
reações distônicas na, 736-738
- Síndrome pós-parada cardíaca, 322
- Síndromes toxicológicas, não farmacêuticas
hiperlactatemia e, 577-578
intoxicação por álcool, 955-960
antídotos para, 954*t*
características clínicas, 951-952

- características clínicas, 953-954
 diagnóstico de, 951-953
 diagnóstico de, 953-954
 etilenoglicol, 955-959
 fisiopatologia, 949-951
 fisiopatologia, 952-954
 metanol, 958-960
 por cianeto, 952-956
 por monóxido de carbono, 949-953
 tratamento da, 952-953
 tratamento da, 954-956
- Sinusite paranasal, 753-756
 diagnóstico da, 753-756
 manejo da, 754-756
 patogênese da, 753-754
 significado clínico da, 754-756
- SIRS. *Ver* Resposta inflamatória sistêmica, síndrome
- Sistema nervoso simpático, ativação do, 230-232
- Sistemas ressonantes, 125-126
 fator amortecedor e, 127-128
 frequência ressonante e, 127-128
 sistema com sobreamortecimento, 127-128
 sistema com subamortecimento, 127-128
- SNM. *Ver* Síndrome neuroléptica maligna
- Sódio
 concentração plasmática de (P_{Na}), 629-631
 excreção fracional de (FENa), 609-611
 restrição de, na ascite, 698-699
 tiosulfato de, e intoxicação por cianeto, 954-955
- Sódio poliestireno, sulfonato de, 654-655
- Sódio urinário, medida do, para LRS, 609-610, 610†
- Soluções tampão, contendo bicarbonato, 580†
- Solvente, resistência ao, 618
 toxicidade do, nitroglicerina e, 923-924
- Sonda alimentar, desposicionamento da, 834-835
- Sonda enteral, alimentação por, 827-841
 complicações associadas com, 834-839
 diarreia, 838-839
 oclusão da sonda, 835-837
 regurgitação, 836-839
 contraindicações a, 828-829
 criação do esquema de, 832-834, 833†
 ingestão proteica, 833-834
 necessidade diária de calorias e de proteína, 832-833
 seleção da fórmula alimentar, 832-833
 velocidade de infusão desejada, 832-834
 critérios para, 828-829
 esquemas iniciais, 834-835
 fórmulas alimentares, 828-833, 829†
 conteúdo de carboidratos, 830-831
 conteúdo lipídico, 830-831
 densidade calórica, 828-831
 enriquecidas com fibras, 830-831, 830†
 fórmula de alimentação única, 832-833
 modulação imunológica, 831†
 nutrientes condicionalmente essenciais, 831-833
 iniciação, 834-835
 risco de infecção, 827-829
- Sonda, oclusão da, alimentação por sonda enteral e, 835-837
- Sondas alimentares colocação das, 834-835
 colocação gástrica vs. duodenal, 834-835
 inserção das, 835f
 Sonograma transverso, da vesícula, 709f
- Staphylococcus aureus*
 resistente à metilicina (MRSA), 754-756, 906-908
Staphylococcus aureus, 55-56, 526-527, 537-538, 753-754, 905-906
- Staphylococcus epidermidis*, 46-47, 47f, 56-57, 906-908
- Stent-shunt* portossistêmica intra-hepática transjugular (TIPPS), 700-701
- Streptococcus pneumoniae*, 454-455
- Subclávia, veia, canulação da, 25-28
 anatomia, 25-26
 complicações, 26-28
 orientação por ultrassonografia, 26-27
 posicionamento, 25-26
 referências, método de, 26-27
- Substrato, necessidade de, 817-820
 aminoácidos, soluções de, 844-846
 especiais, 844-845, 844†
 glutamina, 845-846
 padrão, 844-845, 844†
 calorias não proteicas, 817-818
 carboidratos, 817-818
 dextrose, soluções de, 831-844
 intravenosas, 843†
 lipídeos, 817-819
 ácido linoleico, 817-819
 propofol, 818-819
 lipídeos, emulsões de, 845-847
 intravenosas, 845†
 necessidades proteicas, 818-820
 soluções de, 843-847

- Sucção, frasco com controle de, 519-520, 519f
- Succinilcolina, na hipercalemia, 650-651
- Sucralfato, para hemorragia de úlcera de estresse, 82-85
- Superaspirinas, 301-302 características clínicas, 940-941 naloxona e, 940-943 superdosagem de, 940-943
- Superfície corporal, área de (ASC), 139-140, 973
- Superóxido dismutase, (SOD), 418-419, 419f
- Suporte cardiovascular avançado à vida (ACLS), 314-316 atividade elétrica sem pulso ou assistolia, 316-319 FV e TV sem pulso, 315-316 desfibrilação, 315-317 protocolo de manejo da, 316-317
- Suprarrenal, córtex/glândula condições predisponentes na, 856-857 cortisol liberado por, 856-857 diagnóstico da, 856-859 glicocorticoides e mineralocorticoides, 855-856 manifestação clínica da, 856-857 mecanismos da, 857f pacientes criticamente enfermos, 856-857 supressão da, na UTI, 855-859 supressão suprarrenal, 855-857 teste de estimulação rápida de ACTH para, 858-859 tratamento de doença crítica relacionada a, 858-859
- Surviving Sepsis Campaign* (Campanha de sobrevivência à sepse), 257-258
- Suspensões, 218-219
- T**
- T₃, terapia de reposição com, no hipotireoidismo, 864-865
- TAM. *Ver* Taquicardia atrial multifocal
- Tamponamento cardíaco, associado ao cateter, 44-45
- Taquiarritmias, 269-270 avaliação de, 269-270, 270f complexo QRS alargado, taquicardia com, 178-179 estreito, taquicardia com, 269-270, 271f fibrilação atrial, 271-277 taquicardia atrial multifocal (TAM), 276-278 em idosos, 276-277 manejo da, 276-278 taquicardia supraventricular paroxística, 277-281 taquicardia ventricular (TV), 280-285 indícios de, 280-282 manejo da, 281-283, 283f monomórfica, 280-281 polimórfica, 280-281, 282-285 *torsade de pointes*, 282-285 *versus* TSV, 280-281, 281f taquicardia com QRS estreito, 269-270, 271f ritmo irregular, 270, 271f ritmo regular, 269-270, 271f taquicardia refratária, 279-281 taquicardia supraventricular paroxística (TSVP), 277-281 mecanismo, 277-278 taquicardia nodal AV reentrante, 277-281 Convulsões parciais complexas, 786-787
- Taquicardia, 269-270. *Ver também* Taquiarritmias febre e, 759-760
- Taquifilaxia, infusão de nitroglicerina e, 238-239
- TCC. *Ver* Tomografia computadorizada sem contraste
- Tecnetoplase (TNK-ase), 296, 296f
- Técnica de escavação, com uma mão, 64, 66f
- Temperatura corporal, 745-748. *Ver também* Febre conversão de temperatura, 746f e crescimento de *Pasteurella multocida*, 758f-759f hipertermia maligna e elevação na, 750-751 normal, 745-748 resposta febril, 747-748
- Temperatura, queda da no reaquecimento (*afterdrop*), 742-743
- Temperatura-alvo, manejo da (MTA), 322-325, 324f contraindicações à, 323-324, 324f indicações de, 323-324, 324f método de, 323-324 indução, 324 manutenção, 324-325 reaquecimento, 325
- Tempestade tireoidiana, 861-862 preocupações especiais na, 862-864 propiltiouracil para, 861-863 terapia farmacológica da, 862-863f
- Terapia microbiológica, na PAVM, 530-536 amostra escovada protegida, 534-536 aspirado traqueal, 530-534 análise microscópica, 530-533 culturas qualitativas, 532-533 culturas quantitativas, 533-534, 533f lavado broncoalveolar, 533-536 preferência por método, 534-536
- Terlipressina, 921-922

- Térmico, estresse, resposta ao, 731-733
- Termometria, 746-748
- Testa, oximetria de pulso na, 395-396, 396f
- TEV. *Ver* Tromboembolia venosa
- TGO. *Ver* Transaminase glutâmico-oxalacética
- Tiamina (vitamina B₁)
avaliação laboratorial, 821f
deficiência de, 819-822
diagnóstico de, 821-822
fatores predisponentes, 820-821
manifestações clínicas de, 820-821
na intoxicação por etilenoglicol, 958-959
no *delirium* por abstinência de álcool, 773-774
papel no metabolismo dos carboidratos, 819-821
suplementação de, na cetoacidose alcoólica, 585-587
- Tienopiridinas, nas síndromes coronarianas agudas, 300-302
- TIH. *Ver* Trombocitopenia induzida por heparina
- Tiocianato, intoxicação por, 926
- Tiossulfato, depleção de, 925
- TIIPS. *Ver* *Stent-shunt* portossistêmica intra-hepática transjugular
- Tireoide, 860-861
distúrbios da tireoide, 860-861
primários vs. secundários, 859-861
doença não tireoidiana e plasma, 860-861
função da, avaliação da, 859-861
hormônio estimulador da (TSH), 859-861
níveis, 861f
primário vs. secundário, 859-861
terapia de reposição da, no hipotireoidismo, 864-865
teste de função da, anormal, 860-861, 861f
- Tireotoxicose, 751-752, 860-864
diagnóstico de, 861-862
manifestações clínicas de, 861-862
tempestade tireoidiana e, 861-864
terapia farmacológica da, 862-863f
tratamento da, 861-864
antagonistas dos receptores β para, 861-862
iodo inorgânico, 862-863
medicamentos antitireoidianos para, 861-863
- Tirofiban, nas síndromes coronarianas agudas, 301-302
- Tiroxina (T₄), 859-860
livre, padrões de, 861f
- Tolvaptan, para hiponatremia, 639-641
- Tomografia computadorizada sem contraste (TCSC)
área hipodensa, 803f
no acidente vascular encefálico agudo, 802-804, 802f
- Tonicidade, 624
- Torácica, conformidade, 468-469
fontes de erro na, 468-470
ventilação controlada por pressão, 468-469
ventilação controlada por volume, 468-469
- Toracocentese, indicações de, 536-537
- Torsade de pointes*, 282-285, 284f
fatores predisponentes, 282-284, 284f
intervalo QT, medida do, 282-284
manejo da, 284-285
- Trabalho respiratório e extubação, 550-551
na IMV, 484-485
- Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), 933
- Transcelular, desvio água e atividade osmótica, 624
hipercaliemia, 649-651
grave, 653-655
- Transferrina, 420-421
- Transfusão sanguínea e hipercaliemia, 650-652
e hipocalcemia ionizada, 673-674
febre, 750-751
- Translocação, 827
- Transplantação fecal, na ICD, 714
- Transulfuração, reação de, 953-954
- Traqueostomia, 512-513
complicações na, 512-513
descanulação acidental, 512-513
estenose traqueal, 513
momento da, 512-513
técnicas para, 512-513
tubo de, com bainha inflada, 514f
- Trato alimentar, 75, 89-91.
Ver também Úlcera de estresse, hemorragia de ácido gástrico, função do, 77-79
controle de infecção no, níveis de, 76-77
descontaminação digestiva seletiva do, 88-90, 90f
descontaminação oral do, 85-87
antibióticos não absorvíveis para, 86-89, 88f
clorexidina para, 86-87
colonização da cavidade oral e, 85-87
disseminação de patógenos entéricos através do, 76-77, 77f
distribuição de micróbios no, 75-76, 76f
falência múltipla de órgãos, 76-78

- invasão microbiana a partir do, 75-81
- lesão da mucosa relacionada ao estresse, 80-87 (*ver também* Úlcera de estresse, hemorragia de)
- Trato urinário, infecção associada ao cateter (ITU-AC), 723-725
- antibióticos empíricos para, 724-725
- definida, 723-724
- diagnóstico da, 723-724
- terapia antibiótica do, 724-725
- Trato urinário, infecções do, na UTI, 721-727
- candidúria, 724-726
- assintomática, 724-725
- microbiologia da, 724-725
- sintomática, 724-726
- diagnóstico de, 723-724
- patogênese da, 721-723
- aderência bacteriana, 721-722
- microbiologia, 721-722, 723†
- prevenção de, 722-723
- sintomas comuns de, 723-724
- tratamento da, 723-725
- Trauma fechado, torácico, 518f
- Trauma
- déficit arterial de base no, 180-181
- e tromboembolia venosa, 96-97
- TRE. *Ver* Respiração espontânea, teste de;
- Tremor, na temperatura alvo manejo, 324
- Triazóis, 898-900
- esquema de dose, 898-899
- interações medicamentosas, 899-900
- toxicidade, 899-900
- usos clínicos, 898-899
- Triiodotironina (T₃), 859-860
- Trombo, 354-355
- Trombocitopenia, 354-355
- contagem de plaquetas na, 354-355
- em pacientes de UTI, 354-356, 355-356f
- induzida por heparina (TIH), 98-99, 108, 300-301, 355-359
- características clínicas, 356-358
- diagnóstico, 357-358
- fatores de risco, 356-357
- manejo, 357-359, 358†
- patogênese, 356-357
- induzida por
- medicamentos, 355-356
- microangiopatias trombóticas, 357-360, 359†
- coagulação intravascular disseminada, 359-361
- púrpura trombocitopênica trombótica, 360-362
- síndrome HELLP, 361-362
- pseudotrombocitopenia, 354-355
- Tromboembolia venosa (TEV), 95-113-114
- avaliação diagnóstica, 102-107
- angiografia pulmonar, 107
- avaliação clínica, 102-104, 103†
- cintilografia pulmonar com radionuclídeos, 107
- tomoangiografia, 105-106, 106f
- ultrassonografia venosa, 103-105
- e febre, 750-751
- fatores de risco de, 95-96, 96†
- cirurgia, 96
- doença clínica aguda, 96-97
- procedimentos ortopédicos, 96
- trauma, 96-97
- prevalência de, 97f
- tratamento da, 107-113
- embolectomia, 110-112
- heparina de baixo peso molecular, 109-111
- heparina não fracionada, 107-110, 108†
- interrupção da veia cava, 110-114
- terapia trombolítica, 110-112, 111†
- varfarina, 110-111
- trombopprofilaxia, 97-98, 102-103, 98†
- analgesia neuroaxial, 101-102
- heparina de baixo peso molecular, 100-101-102
- heparina não fracionada, 97-99
- mecânica, 101-103
- Tromboembolia, efeito da fibrilação atrial na, 271-272
- meias de prevenção. *Ver* Meias de compressão graduadas
- Tromboflebite supurativa, 54-56
- Trombolítica, terapia
- agentes trombolíticos, 295-296, 296†
- alteplase, 295, 296†
- e risco de hemorragia importante, 296
- reteplase, 295-296, 296†
- tecneteplase, 296, 296†
- contraindicações à, 295†
- nas síndromes
- coronarianas agudas, 294-295
- para acidente vascular encefálico agudo, 804-808
- critérios de seleção para, 804-807
- esquema de dose, 807-808
- lista de verificação para, 805†
- para tromboembolia venosa, 110-112
- Trombomodulina, 353

- Tromboprolifasia mecânica, 101-102
 compressão pneumática intermitente, 101-103
 meias de compressão graduada, 101-102
- Trombose
 associada ao cateter, 43-45
 das extremidades inferiores, 44-45
 das extremidades superiores, 43
 em pacientes com câncer, 43
 venosa profunda (TVP) das extremidades inferiores, 44-45
 superiores, 43
 venosa, 95. *Ver também* Tromboembolia venosa (TEV)
- Troponina I, níveis de, na CAD, 583-584
- TSH. *Ver* Tireoide, hormônio estimulante da
- TSVP. *Ver* Taquicardia supraventricular paroxística
- Tubuloglomerular, retroalimentação, 607-609
- TV. *Ver* Taquicardia ventricular
- TVP. *Ver* Trombose venosa profunda
- U**
- Úlcera de estresse, hemorragia de, 80-81
 alimentação por sonda enteral e, 84-85
 fatores de risco de, 81*t*, 80-81
 medidas preventivas, 80-81-87
 profilaxia de, medicamentos usados na, 80-82, 81*t*
 antagonistas dos receptores H₂ de histamina, 82
 enterocolite por *Clostridium difficile*, 83-85
 inibidores da bomba de prótons e, 82-83
 sucralfato, 82-85
 teste de sangue oculto e, 84-85
- Ultrassonografia
 na colecistite acalculosa, 708-709
 na disfunção cardíaca, 547-548
 na fraqueza dos músculos respiratórios, 549-551
 compressão, para trombose venosa, 104
 Doppler, para trombose venosa, 104-105
 duplex, para trombose venosa, 105
 venosa, 103-105
- Unidade de terapia intensiva (UTI), ansiedade na, 877-880
 analgesia não opioide na, 875-878
 carbamazepina, 877-878
 cetorolac, 875-877
 gabapentina, 877-878
 ibuprofeno, 876-877
 paracetamol, 877-878
 analgesia opioide na, 872-873-875-876, 873-874*t*
 analgesia controlada pelo paciente, 874-875
 dosagem, 872-875
 efeitos adversos da, 874-876
 benzodiazepínicos para sedação, 878-884, 880*t*
 desvantagens, 880-884
 perfil medicamentoso, 878-881
 vantagens, 880-881
 dexmedetomidina na, 884-885
 experiência do paciente dor, 870
 experiência estressante, 869-870
 monitoração da dor, 871-873
 haloperidol na, 886-888
 propofol na, 882-885
- Unidades e conversão, 961-966
 conversão de pressão, 964
 de temperatura, 964
 de unidades de concentração de solutos, 994-964
 farmacêutica e domiciliar, 963-964
 tamanhos de calibre, 965-966
 tamanhos French, 965-966
 unidades de medida no sistema SI, 961-994
- Uniform Determination of Death Act (Lei de determinação padronizada de morte)*, 778-780
- Ureia, fração excretada de (FEU), 640-611
- V**
- Vancomicina, 905-908
 alternativas para, 907-909, 908*t*
 espectro antibacteriano da, 905-908
 esquema de dose da, 906-908
 nomograma de dose da, 907*t*
 para ICD, 713
 para febre adquirida na UTI, 757-758
 toxicidade da, 906-908
 uso clínico da, 906-908
- Varfarina, anticoagulação com, 110-111
- Vasodilatador, terapia de infusão contínua, 237-238, 238*t*
- Vasopressina, 920-922
 ações da, 920-921
 efeitos adversos da, 921-922
 esquema de dose para, 920-922
 na hiponatremia, 639-641
 na parada cardíaca, 317-319, 318*t*
 no choque séptico, 259-260

- no diabetes insípido, 632-633
- para hiponatremia, 639-641
- usos clínicos da, 920-921
- Vasopressores
 - adjuvantes, 920-922
 - terlipressina, 921-922
 - vasopressina, 920-922
 - na pancreatite grave, 694-695
 - na parada cardíaca, 317-319
 - no choque séptico, 258-260
- Vazamento da bairha, teste do, para edema de laringe, 551-552
- VCV. *Ver* Ventilação com controle por volume
- VDF. *Ver* Volume diastólico final
- VEC. *Ver* Volume extracelular (VEC)
- Veia cava
 - inferior (VCI), filtros de, 112-114
 - superior
 - perfuração induzida por cateter, 44-45, 44f
 - síndrome da, 43
 - interrupção da, 110-114
- Veia femoral, canulação da, 27-30, 28f
 - anatomia, 27-28, 28f
 - complicações, 29-30
 - imagem de
 - ultrassonografia, 28-29, 28f
 - método de reconhecimento, 28-29
- Veia jugular interna (VJI), para acesso venoso central, 22-26
 - anatomia, 22-23
 - complicações, 24-26
 - intoxicação, 22-24
 - orientação por ultrassonografia, 23-24, 24f
 - referências superficiais, 23-25, 25f
- Ventilação assisto-controlada (ACV), 482-483
 - ajustes do ventilador, 490
 - ciclo respiratório na, 483
 - gatilhos na, 482
 - padrões de pressão das vias aéreas na, 483f
 - respiração rápida na, 483
- Ventilação com controle de volume (VCV), 480-481
 - desvantagens da, 480-481
 - fluxo inspiratório e, 481
 - vantagens da, 480
- Ventilação controle de pressão (PCV), 481
 - com controle de volume e regulada por pressão (PRVC), 482
 - espontânea regulada por pressão, 499f
- Ventilação deflagrada pelo paciente, 541-542
- Ventilação mandatória intermitente (IMV), 484-486
- Ventilação mecânica, 455-456. *Ver também* Ventilação mecânica, descontinuação da ajustes do ventilador, 490-491 e fraqueza dos músculos respiratórios, 548-550 estratégias do ventilador, 456-457 hiperinflação dinâmica, 455-456 na SARA, 432-433 lesão pulmonar induzida pelo ventilador, 433-435 volume funcional na SARA, 432-433, 433f ventilação com pressão positiva, 455-457 ventilação não invasiva, 457-458
- Ventilação mecânica, descontinuação da, 541-556
 - extubação, 550-553 edema de laringe e, 550-552 estridor pós-extubação, 551-553 reflexos de proteção nas vias aéreas, 550-551
- generalidades, 541
- práticas de sedação na, 543-544
- preocupações preliminares, 541-71
 - critérios de imediatismo, 543-544
 - estratégias de suporte ventilatório, 541-544
 - reabilitação física, 542-544
 - respiração espontânea, teste de, 550-551
 - circuito respiratório simples para, 546f
 - desconexão do ventilador, 544-546
 - disfunção cardíaca durante, 547-549
 - fraqueza dos músculos respiratórios, 548-551
 - lista de verificação para identificação de candidatos, 543-544
 - medidas usadas para prever, 544f
 - preferência de método para, 545-546
 - respiração rápida para, 546-548
 - sucesso vs. falha, 545-547, 549f
 - trabalho respiratório no, 545f
 - uso do circuito ventilatório, 544-545
- ventilação deflagrada pelo paciente, 541-542
- Ventilação não invasiva (VNI), 457-458, 500-506
 - critérios de seleção de pacientes, 502-503
 - eficácia, 503-505
 - estridor pós-extubação, 552-553
 - eventos adversos durante a, 505
 - impacto da, 503f
 - lista de verificação para, 502f
 - modos de ventilação, 500-501-502
 - BiPAP, 501-502
 - CPAP, 500
 - PSV, 501-502

- monitoração, 505
 pneumonia nosocomial durante, 505-506
 respostas à primeira hora de, 505f
 taxa de falência da, 504f
 Ventilação oscilatória de alta frequência (VOAF), 438-439, 496-499
 ajustes do ventilador, 496-497
 ajustes iniciais para, 497f
 desvantagens da, 498-499
 oscilações da pressão nas vias aéreas durante, 496f
 vantagens da, 497
 Ventilação por bolsa, 313-315
 Ventilação por suporte de pressão (PSV), 485-487
 alterações na pressão e fluxo, 485f
 modo para VNI, 501-502
 usos clínicos, 486-487
 ventilação suportada por pressão, 485-486
 Ventilação pulmonar protetora, 434-436, 472-474, 473f
 e hipercapnia permissiva, 434-436
 impacto na sobrevivência, 434-437
 pressão positiva ao final da expiração, na, 434-436
 protocolo para, 434-435, 435f
 Ventilação, durante RCP, 313-315
 Ventilação, modos de resgate da, 495-500
 conceito de pulmão aberto, 495-496
 ventilação com liberação da pressão das vias aéreas, 498-500
 ajustes do ventilador, 498-499
 desvantagens da, 500
 vantagens da, 499-500
 ventilação oscilatória de alta frequência, 496-499
 ajustes do ventilador, 496-497
 desvantagens da, 498-499
 vantagens da, 497
 Ventilação-perfusão, cintilografia pulmonar, para embolia pulmonar, 107
 coeficiente (V/Q), 375-376, 376f
 Ventilador
 ajustes do, 490-491
 controle de volume vs. pressão, 490
 desmame do, 403-404
 frequência respiratória, 491
 PEEP e, 491
 proporção I/E, 491
 velocidade de fluxo inspiratório, 490
 volume corrente, 490
 ventilação assistocontrolada, 490
 respiração com, 479-482
 alterações de pressão e fluxo durante, 480f
 controle de pressão, 481
 controle de volume, 480-481
 controle de volume, regulado por pressão, 482
 pacientes dependentes de, descontaminação oral para, 85-89
 Ventricular, conformidade, 150-152
 volume diastólico final do, 148-149
 Ventricular, curvas de função, 149-150, 150f
 Ventricular, parede, ruptura da, 302-303
 Ventricular, pós-carga, 154-162
 componentes da, 155-157
 impedância vascular, 157-159
 pressão pleural, 155-158
 resistência vascular periférica, 158-159
 definição de, 154-157
 forças que contribuem para, 156f
 Ventriculo esquerdo, pressão diastólica final do (PDFVE), 148-149
 Venturi, máscara de, 414-415
 Verapamil, na taquicardia atrial multifocal, 277-278
 Vesícula, ultrassonografia transversa da, 709f
 distensão da, 708-709
 Via de Ativação do Contato, 354-355
 Vias aéreas artificiais, 509-514
 manejo da bainha, 513-514, 514f
 traqueostomia, 512-513
 complicações da, 698-700
 momento da, 512-513
 técnicas para, 512-513
 tubos endotraqueais, 509-510, 527
 migração dos, 526
 posição dos, 509-510, 526, 510f
 risco de dano laríngeo, 527
 tubos de drenagem subglótica, 527
 Vias aéreas, cuidados com, 514-516
 aspiração para eliminação de secreções, 514
 evacuação pleural, 518-521
 frasco com selo d'água, 518-520, 519f
 frasco de coleta, 518-519, 519f
 frasco de controle de sucção, 519-520, 519f
 motivos para, 520-521
 instilação de solução salina, 515-516
 na PAVM, 527-528
 Vias aéreas, obstrução das.
Ver também Asma;
 Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
 medidas da, 443-444
 medidas expiratórias forçadas, 443-445

- PEEP intrínseco, 444-445
 terapia farmacológica em
 aerossol na, 444-448
 inalador com dosímetro,
 445-447, 446*t*
 nebulizador em jato,
 444-446, 445*f*
 nebulizador *vs.* inalador
 com dosímetro,
 446-447
 ventilação mecânica e,
 446-447
- Vias aéreas, oscilações da
 pressão na VAC e na
 SIMV, 483*f*
- Vias aéreas, pressão alta nas,
 na APRV, 498-499
- Vias aéreas, ventilação com
 liberação de pressão de
 (APRV), 498-500
 ajustes para
 inicial, 497*t*
 ventilador, 498-499
 desvantagens da, 500
 reflexos protetores da,
 extubação e, 550-551
 resistência das, 469-470
 resistência expiratória,
 469-470
 resistência inspiratória,
 469-470
 vantagens da, 499-500
- VILI. *Ver* Lesão pulmonar
 induzida pelo
 ventilador
- Viscosidade sanguínea,
 162-161
- Viscosidade, 162-161
- Viscoso, obstáculo,
 414-415
- Vitamina C (ácido ascórbico),
 420-421
- Vitamina E (α -tocoferol),
 419-421
- Vitamina E, deficiência de,
 821-822
- Vitaminas, 846-847
- Vitaminas, necessidades de,
 819-822
 deficiência de tiamina,
 819-822
 avaliação laboratorial,
 821*f*
 diagnóstico, 821-822
 fatores predisponentes
 manifestações clínicas,
 820-821
 deficiência de vitamina E,
 821-822
 fornecimento dietético, 820*t*
- VNI. *Ver* Ventilação não
 invasiva
- VOAF. *Ver* Ventilação
 oscilatória de alta
 frequência
- Volume diastólico final (VDF),
 148-149, 151-153
- Volume diastólico final do
 ventrículo direito
 (PDFVD), 139-140,
 148-149
- Volume diastólico final
 ventricular, 148-149
- Volume extracelular (VEC)
 alcalose metabólica e,
 592-594
 associado com
 hipernatremia,
 627-629, 628*f*
 hiponatremia e, 635-636,
 637*f*, 638-639
- Volume nutricional, efeitos
 tróficos do, 828-829
- Volume pulmonar, 529*f*
- Volume residual gástrico, na
 regurgitação,
 836-837
- Volume, infusão de, na HNC,
 633-634
- Volutrauma, 433-434, 470-472,
 496
- Vômitos, opioides e, 875-876
- W**
- Wernicke, encefalopatia
 de, na abstinência de
 álcool, 772-773
- Wolff-Parkinson-White
 (WPW), síndrome de,
 276-277
- Y**
- Yersinia enterocolitica*, 345-346
- Z**
- Zero, pressão expiratória
 final (ZEEP), 467-468
- Zoledronato, para
 hipercalcemia
 ionizada, 678-679

Esta página foi deixada em branco intencionalmente.