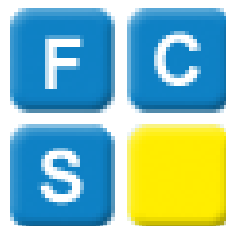
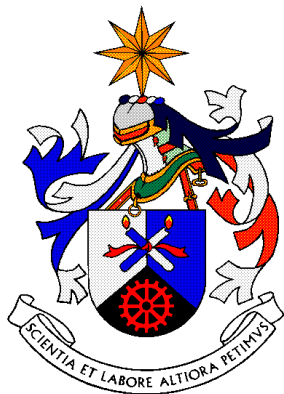


UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Medicina



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÉPSIS: DISCUSSÃO DE UM CASO CLÍNICO

Tiago Emanuel Sampaio Vieira

Junho de 2008

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado Integrado em Medicina

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÉPSIS: DISCUSSÃO DE UM CASO CLÍNICO

**Dissertação realizada sob a orientação do
Professor Doutor Miguel Castelo-Branco
da Universidade da Beira Interior**

Por: Tiago Emanuel Sampaio Vieira

Junho de 2008

Agradecimentos

Agradeço a todos os que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, em particular aos que mais empenho, querer e crer colocaram na sua concretização.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, meu orientador, pela atenta e preciosa colaboração, e pelo exemplo de profissionalismo que me concedeu.

Ao Hospital e ao Serviço em cujo local acompanhei o caso clínico que originou este trabalho, à minha tutora de Estágio e à doente.

A toda a minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã, à minha namorada e aos meus amigos, por estarem sempre presentes, por me ouvirem e por me compreenderem quando estive ausente.

Resumo

A sépsis define-se como uma resposta inflamatória sistémica que ocorre devido a uma infecção.

É uma patologia com altas taxas de incidência, de morbilidade e de mortalidade, apesar da melhoria dos métodos terapêuticos.

Este trabalho faz a análise de um caso clínico real de uma doente com sépsis que evoluiu para sépsis severa e disfunção multi-orgânica e a sua fundamentação teórica resulta de pesquisa bibliográfica efectuada na Biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e em motores de busca na *World Wide Web*.

Neste caso a sépsis teve origem provável em infecção do tracto urinário por *Escherichia coli* e resultou em alterações em diversos sistemas orgânicos: renal, hepático, respiratório, hematológico, metabólico e cerebral. Simultaneamente ocorreram AVC isquémico e pneumonia.

Os factores patológicos pré-existent e intercorrentes, e a disfunção multi-orgânica resultante do processo séptico, geraram as condições que levaram à morte desta doente.

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos que resultaram na disfunção dos vários sistemas orgânicos e que finalmente conduziram à morte permite delinear estratégias de abordagem ao paciente séptico de forma a reduzir a taxa de mortalidade associada à sépsis.

Índice

Introdução.....	1
Descrição do Caso Clínico.....	4
Discussão.....	12
Local Presumido ou Conhecido de Infecção	12
Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica e Sépsis.....	20
Sépsis Severa e Disfunção Multi-orgânica	21
Choque Séptico	22
Disfunção Cardiovascular	22
Disfunção Respiratória.....	26
Disfunção Renal.....	27
Disfunção Cerebral.....	30
Disfunção Hematológica	37
Disfunção Hepática	43
Hipoproteinémia Total e Hipoalbuminémia	47
Alterações Ácido-Base e Gases Sanguíneos.....	50
Alterações Hidroelectrolíticas e Metabólicas	56
Evolução do Estado Infeccioso.....	62
Eventual Causa de Morte.....	66
Conclusão	74
Bibliografia	75

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Resultados dos Testes Hematológicos.	4
Tabela 2 - Resultados dos Testes de Química Clínica.....	5
Tabela 3 – Resultados do Proteinograma Electroforético realizado no 1º dia de Internamento. 7	
Tabela 4 – Resultados das Gasimetrias.....	8
Tabela 5 - Resultados de Urina II.....	10

Índice de Imagens

Imagem 1 - TAC-CE realizada no Serviço de Urgência.	6
Imagem 2 – Radiografias de Tórax nos 1º, 5º e 7º dias de Internamento, da esquerda para a direita.	6
Imagem 3 - TAC-CE realizada no 4º dia de Internamento.	9

Índice de Quadros

Quadro 1 – Diagnóstico de Pneumonia.	14
Quadro 2 – Score Clínico de Infecção Pulmonar.....	15
Quadro 3 – Diagnóstico de ITU em pacientes não algaliados.....	17
Quadro 4 – Diagnóstico de Infecção secundária da corrente sanguínea em paciente não cateterizado.	19
Quadro 5 – Definições de SIRS e de Sépsis	20
Quadro 6 – Definições de Sépsis severa e de Choque Séptico	21

Índice de Ilustrações

Ilustração 1 - Mecanismos responsáveis pela Hipotensão registada à chegada ao SU.	23
Ilustração 2 - Mecanismos que participaram na Alteração do Estado de Consciência.	34
Ilustração 3 - Efeito do pH sobre a evolução da Curva de Dissociação de Hemoglobina ao longo do Internamento	55

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Evolução da Pressão Arterial ao longo do Internamento.....	25
Gráfico 2 - Evolução dos níveis de Ureia ao longo do Internamento.	28
Gráfico 3 - Evolução dos níveis de Creatinina ao longo da estadia no Hospital.	29
Gráfico 4 - Evolução dos níveis de LDH ao longo do Internamento.....	31
Gráfico 5 - Evolução dos níveis de Plaquetas ao longo do Internamento.	38
Gráfico 6 - Evolução dos níveis de Hemoglobina ao longo da Estadia no Hospital.	40
Gráfico 7 - Evolução dos TP e TTPA ao longo do Internamento.	42
Gráfico 8 - Evolução dos níveis de Transaminases ao longo da Estadia no Hospital.	44
Gráfico 9 - Evolução dos níveis de Bilirrubina durante a Estadia no Hospital.	45
Gráfico 10 - Evolução dos níveis de FA e de GGT durante a Estadia no Hospital.	46
Gráfico 11 - Proteinograma Electroforético realizado no 1º dia de Internamento.	47
Gráfico 12 - Níveis de Proteínas Totais e de Albumina no Internamento.	49
Gráfico 13 - Evolução do pH ao longo do Internamento.	51
Gráfico 14 - Evolução dos níveis de Bicarbonato e de Excesso de Bases ao longo do Internamento.	52
Gráfico 15 - Evolução das Pressões Parciais Sanguíneas de Oxigénio e de Dióxido de Carbono ao longo do Internamento.	53
Gráfico 16 - Evolução dos níveis de Sódio e de Cloro ao longo do Internamento.....	56
Gráfico 17 - Evolução da Osmolaridade Plasmática ao longo do Internamento.	58
Gráfico 18 - Evolução dos níveis de Potássio ao longo do Internamento.....	59
Gráfico 19 - Evolução da Glicémia ao longo do Internamento.	60
Gráfico 20 - Níveis de Cálcio Total no Internamento.	61

Gráfico 21 - Evolução dos níveis de PCR ao longo do Internamento e sua relação com a Antibioterapia.	63
Gráfico 22 - Evolução dos níveis de Neutrófilos e de Linfócitos ao longo do Internamento.....	64
Gráfico 23 - Evolução dos níveis de Leucócitos durante a Estadia no Hospital.....	64
Gráfico 24 - Evolução da Temperatura durante a Estadia no Hospital.....	65

Introdução

A sépsis define-se como uma resposta inflamatória sistémica que ocorre devido a uma infecção.¹

Estima-se que entre 400.000 e 500.000 doentes são afectados anualmente pela sépsis nos EUA e na Europa.² A morbidade e a mortalidade mantêm-se altas apesar da melhoria em termos de terapêuticas de suporte e anti-microbianas. As taxas de mortalidade variam desde 40% na sépsis sem complicações, até 80% no choque séptico e disfunção multi-orgânica.²

Este trabalho pretende, partindo do estudo de um caso clínico, discutir a sépsis como um processo clínico-patológico contínuo que evoluiu para sépsis severa e disfunção multi-orgânica. Com esse propósito em mente, serão revistas definições, expostos mecanismos fisiopatológicos e analisados sinais, sintomas e alterações laboratoriais. Finalmente, discutem-se eventuais causas de morte.

A escolha desta temática está relacionada com as elevadas taxas de incidência e de mortalidade da doença, as perspectivas futuras existentes relativamente à possibilidade de desenvolvimento de investigação científica e de novos protocolos terapêuticos para o seu tratamento, e o interesse e entusiasmo pessoal despertado por uma área da Medicina que envolve múltiplos mecanismos fisiopatológicos e semiologia rica e variada.

Para a realização deste trabalho foi utilizado um caso clínico real, cujo seguimento ocorreu durante o estágio clínico, na residência em Medicina

Interna, do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Universidade da Beira Interior.

Depois de analisado de forma global, iniciou-se a redacção da descrição e discussão detalhada do caso clínico de modo integrado no quadro diagnóstico da sépsis.

À medida que, passo a passo, se foram discutindo os diversos aspectos relativos às alterações nosológicas presentes, foi também sendo realizada a pesquisa bibliográfica que suporta teoricamente os aspectos práticos que decorreram da situação clínica da doente em questão.

A pesquisa bibliográfica decorreu desde o início do mês de Janeiro até ao fim do mês de Maio do ano 2008. Foi efectuada na Biblioteca da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior e na *World Wide Web*, utilizando os motores de busca *Pubmed*, *Medscape*, *Google*, *Google books* e *Google scholar*. Os conteúdos pesquisados foram aqueles considerados adequados à discussão e resolução de cada um dos problemas encontrados neste caso clínico, utilizando as seguintes *keywords* em língua inglesa: *sepsis*, *systemic inflammatory response syndrome*, *septic shock*, *multiorgan dysfunction syndrome*, *community-acquired pneumonia*, *urinary tract infection*, *hydronefrosis*, *sepsis-associated hypotension*, *cardiac heart failure*, *auricular fibrillation*, *acute respiratory distress syndrome*, *renal failure*, *sepsis-associated encephalopathy*, *hyperosmolarity*, *hepatic encephalopathy*, *thrombocytopenia*, *disseminated intravascular coagulation*, *anemia*, *hypercoagulability*, *hypoxic hepatic dysfunction*, *hepatic cholestasis*, *hypoalbuminemia*, *electrophoretic proteinogram*, *metabolic acidosis*, *respiratory alkalosis*, *metabolic alkalosis*,

hypernatremia, hyperchloremia, hypokalemia, hypocalcemia, pulmonary thromboembolism, sudden cardiac death, ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, hemorrhagic transformation of ischemic stroke.

Este trabalho é composto por três partes, Descrição do Caso Clínico, Discussão e Conclusão, que se apresentam seguidamente.

Descrição do Caso Clínico

Uma mulher de 83 anos deu entrada no Serviço de Urgência (SU) durante a noite, por apresentar prostração, astenia, recusa alimentar e taquipneia. Estes sintomas evoluíram progressivamente ao longo da tarde desse dia. Segundo a família, de manhã ainda deambulava e até à data tinha sido sempre autónoma.

Tabela 1 - Resultados dos Testes Hematológicos.

Variável	Serviço de	Internamento	Internamento	Internamento	Intervalos normais
	Urgência	Dia 1	Dia 4	Dia 7	
Leucócitos (10 ³ /μL)	22.2	30.5	13.7	13.4	4.0 – 10.0
Neutrófilos (%)	93.5	94	90	87.4	45 – 74
Linfócitos (%)	2.6	2.2	7.0	8.7	16 – 45
Monócitos (%)	2.4	1.8	3.0	2.2	4 – 10
Eosinófilos (%)	0.1	0.0	0.0	0.3	0 – 7
Basófilos (%)	0.7	0.7	0.0	0.1	0 – 2
LUC (%)	0.6	1.3		1.4	2.0 – 5.4
Eritrócitos (10 ⁶ /μL)	3.29	3.34	4.12	3.30	3.8 – 5.8
Hemoglobina (g/dL)	10.6	10.8	12.6	10.6	11.5 – 16.0
Hematócrito (%)	30.2	30.9	37.7	30.9	35.0 – 47.0
VCM (fL)	91.8	92.5	91.5	93.6	80.0 – 100.0
HCM (pg)	32.2	32.3	30.6	32.1	> 27.0
CHCM (g/dL)	35.1	35	33.4	34.3	32.0 – 36.0
RDW (%)	14.6	14.8	14.1	15.6	11.5 – 14.5
Plaquetas (10 ³ /μL)	37.0	41.0	56.0	36.0	150.0 – 500.0
PDW (%)	64.1				<15
TP (seg)		14.2	14.5	14.1	11.5 – 14.5
INR (ratio)		1.14	1.17	1.12	0.9 – 1.2
TTPA (seg)		34.4	35.7	31.3	28.6 – 38.2
D-dímeros (ng/mL)			> 3		<278

A doente tinha antecedentes pessoais de cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial, bloqueio completo de ramo esquerdo, fibrilhação auricular crónica e AVC isquémico. Desconheciam-se alergias medicamentosas ou a qualquer outro tipo de substância e não

consumia álcool nem fumava. Os medicamentos que lhe estavam prescritos eram Irbesartan, Furosemida, Dinitrato de Isossorbida, Digoxina e Aspirina.

Tabela 2 - Resultados dos Testes de Química Clínica.

Variável	Serviço de	Internamento	Internamento	Internamento	Intervalos normais
	Urgência	Dia 1	Dia 4	Dia 7	
PCR (mg/L)	>90	>90	86.5	48.1	<8
Glicose (mg/dL)	100	126	120	140	75 – 110
Ureia (mg/dL)	186	195.2	170.0	93.0	15.0 – 45.0
Creatinina (mg/dL)	3.40	3.36	2.40	1.40	0.7 – 1.5
Sódio (mmol/L)	141	143	151	156	136 – 145
Potássio (mmol/L)	4.1	4.4	3.3	2.8	3.6 – 5.0
Cloro (mmol/L)	106	111	115	120	98 – 107
Cálcio (mg/dL)		7.67	7.40		8.4 – 10.2
Magnésio (mg/dL)		1.72	2.10		1.7 – 2.2
Fósforo (mg/dL)		2.92	3.40		2.5 – 4.5
Proteínas Tot. (g/dL)		4.7	5.7		6.3 – 8.2
Albumina (g/dL)		2.2	2.4		3.9 – 5.0
GOT (U/L)	61	88	41	48	5 – 40
GPT (U/L)	49	57	48	25	7 – 56
LDH (U/L)		780	1127	1412	313 – 618
FA (U/L)	213	145	141	97	38 – 126
GGT (U/L)	118	118	81	51	8 – 78
Bilirrub. Total (mg/dL)	1.40	1.38		0.90	0.20 – 1.30
Bilirrub. Indir. (mg/dL)	0.80	0.72		0.80	0.00 – 1.10
Bilirrub. Dir. (mg/dL)	0.60	0.66		0.10	0.00 – 0.50

Ao exame físico, a temperatura era 38,6°C, a frequência cardíaca 91 batidas por minuto e a pressão arterial 80/54 mmHg. Encontrava-se vigil e reactiva a estímulos dolorosos, mas ligeiramente confusa. Mobilizava espontaneamente mas evidenciava parésia no hemicorpo à esquerda. À auscultação pulmonar ouviam-se ferveores crepitantes na base do pulmão esquerdo. À auscultação cardíaca existia arritmia. Havia dor à palpação do hipocôndrio direito e epigastro. Não tinha edemas.

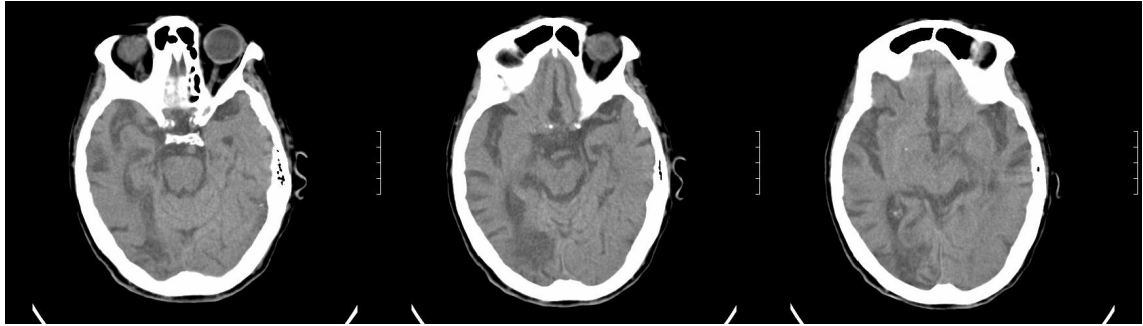


Imagem 1 - TAC-CE realizada no Serviço de Urgência.

Quanto aos exames complementares de diagnóstico realizados no SU, a radiografia do tórax revelava infiltrado intersticial e alveolar bilateral, mais acentuado no pulmão direito (Imagem 2) e a TAC-CE não permitia ver alterações recentes, mas existiam sequelas de lesão vascular isquêmica em topografia cortico-subcortical parieto-occipital direita, leucoencefalopatia microvascular crônica e lacunas lenticulares (Imagem 1). Os resultados dos testes laboratoriais mostravam leucocitose (22200/ μ L) com neutrofilia (93.5%), trombocitopenia (37000/ μ L), anemia (hemoglobina 10.6g/dL), PCR > 90mg/L, insuficiência renal (ureia 186 mg/dL e creatinina 3.40 mg/dL), alterações da função hepática e análise de urina positiva para nitritos, hemoglobina e albumina (Tabelas 1, 2 e 5).



Imagem 2 – Radiografias de Tórax nos 1º, 5º e 7º dias de Internamento, da esquerda para a direita.

Foi iniciada administração de O₂ com débito de 3 L/min por cânula nasal. Foram pedidas hemoculturas, culturas de expectoração, ecografia renal e ionograma da urina. A doente foi medicada com Haemacel®, Amoxicilina+Ácido Clavulânico e Paracetamol, e enviada para internamento no Serviço de Medicina Interna.

Tabela 3 – Resultados do Proteinograma Electroforético realizado no 1º dia de Internamento

Fracção	%	g/L	Intervalos normais
			%
Albumina	43,9	20,6	53,0 – 63,0
Alfa 1	8,2	3,9	1,5 – 4,5
Alfa 2	13,1	6,2	6,0 – 12,0
Beta	17,8	8,3	11,0 – 17,0
Gama	17	8	12,0 – 20,0

Na noite do internamento a gasimetria realizada com O₂ a um débito de 3 L/min revelava pH 7.576, saturação de O₂ 95%, pO₂ 61.3 mmHg, pCO₂ 19.3 mmHg e HCO₃⁻ 23 mmol/L (Tabela 4). O grau de consciência da doente deteriorou-se durante o primeiro dia de internamento, atingindo o estado de obnubilação. As análise de química clínica denotaram, adicionalmente, LDH 780 U/L, proteínas totais 4.7 g/dL, albumina 2.2 g/dL, normonatrémia e normocaliémia (Tabela 2). O proteinograma electroforético demonstrou elevação dos componentes alfa e beta (Tabela 3). A urina tipo II acusava nitritos, mais de 20 leucócitos por campo e piócitos abundantes (Tabela 5). O ionograma da urina mostrava sódio 25 mmol/L e creatinina 162.9 mg/dL. Constavam da pauta de prescrição terapêutica: solução de NaCl a 0.9% (1000mL), Furosemida (20mg 3id), Enoxaparina (40mg 1id), Amoxicilina+Ácido

Clavulânico (1.2g 3id), Acetilcisteína (600mg 1id) e Paracetamol (1g 3id). Continuou-se administração de O₂ com débito de 1,5 L/min.

Durante os segundo e terceiro dias de internamento a doente manteve piréxia com temperatura acima de 38°C e no terceiro dia os níveis de pressão arterial variavam entre 149/78 mmHg e 183/90 mmHg. O estado de consciência evoluiu para estupor.

Tabela 4 – Resultados das Gasimetrias

Variável	Internamento	Internamento	Internamento
	Dia 1	Dia 4	Dia 7
pH	7.576	7.569	7.488
pCO ₂ (mmHg)	19.3	33.1	39.2
pO ₂ (mmHg)	61.3	52.7	52.7
HCO ₃ ^{-act} (mmol/L)	17.5	29.6	29.1
HCO ₃ ^{-std} (mmol/L)	23	31.4	29.2
BE(ecf) (mmol/L)	-4.5	7.6	5.7
BE(B) (mmol/L)	-1.7	7.7	5.4
O ₂ SAT (%)	95	91.8	89.8

No quarto dia de internamento a doente continuava em estado estuporoso, mantendo reacção a estímulos dolorosos. Continuava com febre, frequência cardíaca de 112 batidas por minuto, taquipneia e pressão arterial que variava entre os 126/79 mmHg e os 176/81 mmHg. Tinha expectoração muco-purulenta abundante. A saturação de O₂ era 91.8%, o pH 7.569, a pCO₂ 33.1 mmHg e o HCO₃⁻ 31.4 mmol/L (Tabela 4). A creatinina sérica era agora 2.4 mg/dL, o sódio 151 mmol/L e o potássio 3.3 mmol/L. Mantinha ligeiras alterações da função hepática, LDH 1127 U/L e PCR 86.5 mg/L (Tabela 2). Foi administrada adicionalmente Claritromicina (500mg 2id) e aumentado o débito de O₂ para 4 L/min por cânula nasal, mantendo os restantes fármacos. Nova

TAC-CE evidenciava área hipodensa em localização parietal mediana e posterior direita, compatível com AVC isquémico, não provocando efeito compressivo das estruturas da linha média, e acentuação dos sulcos hemisféricos cerebelosos e dos sulcos corticais de ambos os hemisférios cerebrais (Imagem 3). A ecografia abdominal revelava rim esquerdo com moderada ectasia pielocalicial e manutenção das dimensões normais de ambos os rins.

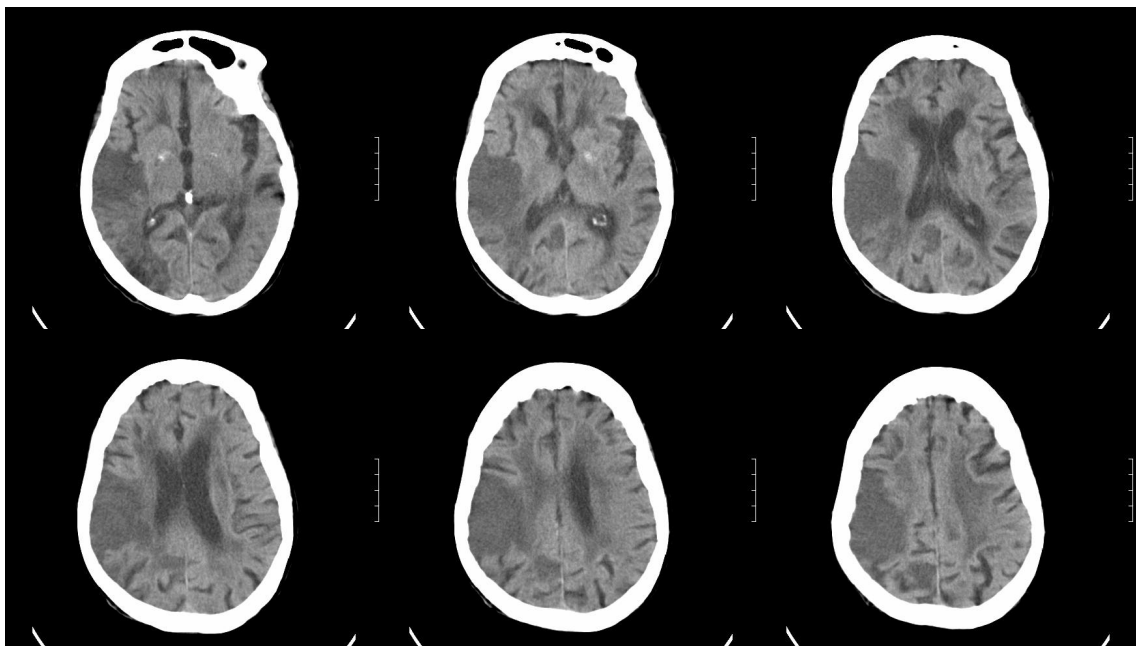


Imagem 3 - TAC-CE realizada no 4º dia de Internamento.

No quinto dia, ao exame objectivo a doente mantinha taquipneia e expectoração muco-purulenta, aparentemente raiada de sangue. No entanto, à inspecção da cavidade oral era visível solução de continuidade provocada por mordedura, com hemorragia activa. A auscultação pulmonar revelava ferveores crepitantes mais proeminentes na base pulmonar esquerda. O exame neurológico mostrava desvio conjugado do olhar para a direita. Na radiografia de tórax observava-se aumento da área afectada pelo infiltrado pulmonar.

No Sexto dia de internamento chegaram os resultados das hemoculturas e das culturas de expectoração que se revelaram positivas para *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae*, respectivamente. Foram interrompidos os antibióticos em curso e iniciada a administração de Ciprofloxacina (200mg 2id) e Omeprazol (40mg 2id).

Tabela 5 - Resultados de Urina II

Variável	Serviço de Urgência	Internamento Dia 1
Cor	Amarela	Amarela
Aspecto	Turvo	Turvo
Depósito	Nulo	Algum
Densidade	1011	1023
pH	5.0	5.0
Nitritos	Positivo	Acusou
Albumina	+	+
Glucose	Negativo	Negativo
Hemoglobina	++	+++
Acetona	Negativo	Negativo
Urobilinogénio	Negativo	Negativo
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Células epiteliais	3.0	4.0
Leucócitos	4.0	>20
Eritrócitos	4.0	20.0
Plácitos		Abundantes

No sétimo dia de internamento a doente continuava em estado estuporoso, reactiva apenas à dor intensa. Encontrava-se pirética (temperatura >38°C), normotensa (114/60 mmHg) e taquicárdica. Mantinha fervores crepitantes na base do pulmão esquerdo. Evidenciava ligeiro edema nos membros inferiores bilateralmente e tinha algumas petéquias na parte anterior do tórax. A radiografia de tórax apresentava comprometimento bilateral do parênquima pulmonar. A gasimetria, executada com débito de O₂ de 5 L/min,

evidenciava pH 7.488, saturação de O₂ 89.8%, pO₂ 52.7 mmHg, pCO₂ 39.2 mmHg e HCO₃⁻ 29.2 mmol/L (Tabela 4). Analiticamente continuava com trombocitopenia (36000/ μ L), PCR 48.1 mg/L, creatinina sérica 1.4 mg/dL, potássio 2.8 mmol/L, LDH 1412 U/L e recuperação da função hepática (Tabelas 1 e 2). Durante a tarde desse dia e madrugada do dia seguinte iniciou períodos de apneia.

A doente morreu às 6.30h do oitavo dia de internamento.

Discussão

Local Presumido ou Conhecido de Infecção

O diagnóstico de sépsis requer a presença de um local presumido ou conhecido de infecção. As causas mais comuns incluem pneumonia, infecções na corrente sanguínea (incluindo endocardite infecciosa), sépsis relacionada com cateter intravascular, infecções intra-abdominais, urosépsis e infecções de ferida cirúrgica.³

Iniciar-se-á a discussão dos locais que se presume que poderiam ter originado a sépsis neste caso.

Para definir se uma pneumonia está presente ou ausente, não é necessário fazer a distinção entre pneumonia adquirida na comunidade (PAC), pneumonia relacionada com cuidados de saúde, pneumonia adquirida no hospital e pneumonia associada a ventilador, apesar dos factores de risco associados e apresentações diferirem.³

Clinicamente a doente apresentava expectoração muco-purulenta abundante, febre e leucocitose, e havia ferveores crepitantes à auscultação. Radiologicamente a doente tinha um novo infiltrado localizado na base do pulmão direito. O score clínico de infecção pulmonar (CPIS)³ era elevado, sendo ≥ 6 . Mais tarde a cultura de expectoração mostrou-se positiva para *Enterobacter cloacae*, confirmando de forma definitiva o diagnóstico de pneumonia (Quadro 1 e 2).

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA) define a PAC como “uma infecção aguda do parênquima pulmonar que está associada a pelo

menos alguns sintomas de infecção aguda, acompanhados pela presença de um infiltrado agudo numa radiografia de tórax ou achados auscultatórios consistentes com pneumonia, num paciente não hospitalizado nem residente em estabelecimento de cuidados continuados nos últimos 14 dias antes do início dos sintomas”. Conclui-se assim que, vivendo esta doente em casa da filha, a pneumonia foi adquirida na comunidade.

Estudos prospectivos realizados em diferentes países apontam para que a PAC tenha uma incidência anual entre 5 e 11 casos por 1000 adultos.⁴ É uma das doenças infecciosas mais frequentemente tratadas pelos clínicos, sendo uma causa importante de mortalidade e morbilidade em todo o mundo. A incidência real de PAC em Portugal é desconhecida, admitindo-se que possam ocorrer entre 50.000 e 100.000 casos anualmente.^{5,6} Nos anos de 1998 a 2000, a incidência anual média de internamentos por pneumonia em Portugal foi de 2,66 por 1.000 habitantes adultos e de 9,78 por 1.000 habitantes com idade \geq 65 anos. Nesse período, a taxa média de mortalidade intra-hospitalar foi de 17,2%, aumentando para 21,5% nos doentes com idade \geq 65 anos e para 24,8% nos doentes com idade \geq 75 anos.⁶

Habitualmente a PAC é adquirida por inalação ou aspiração de organismos patogénicos para um segmento ou lobo pulmonar e com menor frequência pode resultar de bacteriémia secundária a partir de um foco distante, como infecção do tracto urinário.⁷

A insuficiência cardíaca congestiva, doença presente nesta doente, aumenta a incidência de PAC e a mortalidade associada à mesma.⁸

Quadro 1 – Diagnóstico de Pneumonia.

<p>Diagnóstico Microbiologicamente confirmado de Pneumonia</p>	<p>O paciente deve ter:</p> <p>Infiltrado radiográfico novo ou progressivo</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Elevada suspeita clínica de Pneumonia (ou um CPIS ≥ 6, usando uma coloração de Gram de uma amostra do tracto respiratório inferior)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Causa definitiva estabelecida pela:</p> <ul style="list-style-type: none">• Recuperação de um agente etiológico provável de uma amostra não contaminada (sangue, líquido pleural, aspirado transtraqueal, ou aspirado transtorácico);• Recuperação das secreções respiratórias de um patogénio provável que não coloniza as vias respiratórias altas;• Recuperação de um patogénio respiratório provável/possível em altas concentrações usando culturas quantitativas de uma amostra do tracto respiratório inferior (aspirado endotraqueal, lavagem broncoalveolar, ou escovado brônquico com cateter protegido);• Serologia positiva.
---	--

Infecções provocadas por *Enterobacter* adquiridas na comunidade são observadas ocasionalmente, apesar da aquisição nosocomial ser substancialmente mais frequente, e raramente causam infecção num indivíduo saudável.⁹

Nos idosos com pneumonia, os agentes causais mais frequentemente identificados são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus aureus*.¹⁰ A pneumonia por aspiração é frequente nos idosos, e na pneumonia severa por aspiração 20% dos microorganismos implicados são anaeróbios e 80% aeróbios, muitos dos quais são da família *Enterobacteriaceae*.¹⁰

Quadro 2 – Score Clínico de Infecção Pulmonar.

Score Clínico de Infecção Pulmonar (CPIS)	<p>Gradua cada uma de seis características numa escala de 0 a 2, como se segue:</p> <ul style="list-style-type: none">• Secreções traqueais – 0 = raras, 1 = abundantes, 2 = purulentas;• Infiltrados radiográficos – 0 = ausentes, 1 = difusos, 2 = localizados;• Febre (°C) – 0 = $\geq 36,5$ e $\leq 38,4$, 1 = $> 38,4$ e $\leq 38,9$, 2 = $> 38,9$ ou < 36;• Leucocitose (/mm³) – 0 = ≥ 4000 e ≤ 11000, 1 = < 4000 ou > 11000, 2 = < 4000 ou > 11000 e ≥ 500 formas em banda;• PaO₂/FiO₂ – 0 = > 240 ou ARDS, 2 = ≤ 240 e sem ARDS;• Microbiologia – 0 = negativa, 2 = positiva.
--	--

Sabe-se que a *Enterobacter cloacae*, de modo semelhante ao que acontece com outros membros da família *Enterobacteriaceae*, possui uma endotoxina conhecida por ter um papel fulcral na fisiopatologia da sépsis e das suas complicações.⁹ Esta endotoxina é um lipopolissacarídeo situado na parede bacteriana e é constituída por uma cadeia lateral de polissacarídeo (Antigénio O), uma região *core* e uma molécula lipídica (Lipídeo A). O lipídeo A é o principal componente activo e tóxico da endotoxina, estimulando a libertação de citocinas, que são os mediadores da inflamação sistémica e suas complicações.⁹

Por outro lado, a doente estava febril (temperatura de 38.6°C, apesar de ter pneumonia) e tinha dor nas regiões do hipocôndrio direito e epigastro, e a análise de urina acusou hematúria microscópica, nitritos, leucócitos e piócitos abundantes, sugerindo infecção do tracto urinário (ITU), eventualmente superior (Quadro 3).

A ecografia renal denotou ligeira ectasia pielocalicial.

A hidronefrose define-se como uma dilatação da pélvis e cálices renais, e deve ser considerada uma resposta fisiopatológica a um processo anatómico ou funcional que pode ocorrer em qualquer local ao longo do tracto urinário e que interrompe o fluxo de urina.

Existem múltiplas causas para a hidronefrose e a sua classificação pode ser feita de acordo com o nível a que ocorre dentro do tracto urinário, e com as várias origens possíveis: intrínseca, extrínseca ou funcional.

Quadro 3 – Diagnóstico de ITU em pacientes não algaliados.

<p>Infecção do tracto urinário inferior</p>	<p>Usualmente não é considerada como origem possível de sépsis severa/choque séptico, mas se requerida, a definição microbiológica convencional de 10^5 ufc/mL, pode ser usada.</p>
<p>Infecção do tracto urinário superior (rim, uréter, ou tecido envolvendo o espaço retroperitoneal ou perinéfrico)</p>	<p>Deve obedecer a:</p> <ul style="list-style-type: none">• Um dos seguintes critérios:<ul style="list-style-type: none">○ Organismo isolado de cultura de fluido (que não a urina) ou tecido do local afectado;○ Um abscesso ou outra evidência de infecção vista ao exame directo, durante cirurgia, ou por exame histopatológico.• Ou dois dos seguintes:<p>Febre ($>38^{\circ}\text{C}$); urgência; dor ou desconforto no local envolvido; e qualquer um dos seguintes: exame microscópico mostrando piúria ou $>10^5$ ufc/mL; drenagem purulenta do local afectado; piúria; hematúria; organismo isolado de cultura de urina; coloração de Gram positiva; evidência radiográfica de infecção.</p>

Esta doente apresentava dilatação pielocalicial unilateral, pelo que a causa deveria situar-se no uréter.

Algumas causas possíveis de obstrução uretérica são as seguintes: estenose da junção ureteropélvica, obstrução da junção ureterovesical, estenose ureteral iatrogénica, tumor ureteral, cálculo, infecção por gram-negativos, tumor abdomino-pélvico, prolapso uterino, diverticulite, entre outras.

A estase urinária resultante pode resultar em infecção e sépsis.¹¹

A infecção do tracto urinário inferior em pacientes não cateterizados é considerada uma causa muito rara de sépsis severa/choque séptico³ e acomete doentes imunodeprimidos.¹² No entanto, a infecção pode progredir e afectar o tracto urinário superior, acabando por atingir o rim, ocasionalmente provocando sépsis em doentes imunocompetentes. A *Escherichia coli* é o agente mais comumente responsável pelas ITU (70-90% das ITU sem complicações e 21-54% das ITU complicadas), mas outras bactérias, como espécies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter* e *Pseudomonas* podem também ser a causa.^{13,14} Também nos idosos, a maioria das ITU sintomáticas adquiridas na comunidade em mulheres são causadas por *Escherichia coli*. No entanto, microorganismos gram-positivos são comuns e infecções poli-microbianas correspondem a mais de 1 em cada 3 infecções nos idosos.¹⁵

Deste modo, dois focos, um pulmonar e outro urinário, poderiam ter estado na origem da infecção disseminada pela corrente sanguínea.

Convém também ressaltar que, como já foi dito, a PAC pode resultar de bacteriémia secundária a partir de um foco distante, como infecção do tracto urinário, e que as infecções do tracto respiratório devidas a *Escherichia coli* estão quase sempre associadas a ITU provocada por *Escherichia coli*.¹⁶ No

entanto, a *Enterobacter cloacae* foi a única bactéria detectada na cultura de expectoração. Por outro lado, esta bactéria, como também já foi referido, pode causar ITU, e atingir o pulmão por via hematogénea provocando infecção, da mesma forma que a *E. Escherichia coli*. Contudo, a cultura sanguínea resultou positiva apenas para *Escherichia coli*, e não parece possível, portanto, estabelecer esta relação.

Quadro 4 – Diagnóstico de Infecção secundária da corrente sanguínea em paciente não cateterizado.

Infecção secundária da corrente sanguínea	Critérios: <ul style="list-style-type: none">• O paciente tem um patógeno reconhecido, definido como um microorganismo diferente de um contaminante comum da pele, em uma ou mais hemoculturas.• O microorganismo encontrado no sangue está relacionado a uma infecção com o mesmo microorganismo noutra local.
--	---

A existência de culturas de dois fluidos corporais, sangue e expectoração, positivas para duas bactérias diferentes num paciente com SIRS, que será discutida adiante, aflora a questão da sépsis poli-microbiana. No entanto, a cultura sanguínea identificou apenas um microorganismo.

Em conclusão, apesar de não ter sido realizada cultura de urina, tendo em consideração que a cultura sanguínea se revelou positiva para *Escherichia coli*, a sépsis terá tido foco em ITU provocada por *Escherichia coli* (Quadro 4).

Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica e Sépsis

Pacientes criticamente doentes apresentam um padrão de variáveis fisiológicas em resposta a agressões como trauma, queimaduras, pancreatite e infecção. Estas variáveis são colectivamente denominadas síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) e incluem: leucocitose ou leucopenia severa, hipertermia ou hipotermia, taquicardia e taquipneia ou hipocápnia.²

O termo sépsis reserva-se para a SIRS que é provocada por uma infecção.¹⁷

Neste caso, à entrada no SU a doente apresentava leucocitose (22.200 leucócitos/ μ L), hipertermia (38.6°C), taquicardia (91 bpm) e hipocápnia (19 mmHg), confirmando-se a SIRS. Como já referido, ao sexto dia de internamento a hemocultura obtida na admissão resultou positiva para *Escherichia coli* e portanto a SIRS era uma sépsis.

Quadro 5 – Definições de SIRS e de Sépsis

SIRS	Duas ou mais das seguintes variáveis: <ul style="list-style-type: none">• Temperatura > 38°C ou <36°C• FC > 90bpm• FR > 20 rpm ou paCO_2 <32mmHg• Leucócitos > $12 \times 10^9 / \text{L}$ ou < $4 \times 10^9 / \text{L}$ ou >10% de formas imaturas
Sépsis	SIRS devida a infecção

Sépsis Severa e Disfunção Multi-orgânica

A sépsis severa é a sépsis associada com evidência de falência orgânica aguda.

A disfunção orgânica pode ser o primeiro sinal clínico de sépsis e nenhum sistema é imune às consequências da resposta inflamatória excessiva que ocorre na sépsis.

Quadro 6 – Definições de Sépsis severa e de Choque Séptico

Sépsis severa	Sépsis com evidência de disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão
Choque séptico	Sépsis severa com hipotensão (PA sistólica <90mmHg) apesar de ressuscitação adequada com fluidos ou necessidade de administrar vasopressores/inotrópicos para manter a PA

A doente deu entrada no SU com alteração do estado de consciência, hipotensão, insuficiência respiratória, insuficiência renal, alteração da função hepática e alterações hematológicas, aspectos que serão discutidos adiante.

Portanto, a sépsis, nesta doente, terá sido complicada pela denominada síndrome de disfunção multi-orgânica (MODS), que é definida como uma síndrome clínica na qual o desenvolvimento de disfunção fisiológica progressiva e potencialmente reversível em dois ou mais órgãos ou sistemas de órgãos induzidos por uma variedade de agressões, incluindo a sépsis, é característica.¹⁸ Vários mediadores, como o TNF-alfa e interleucinas, e a

persistência de hipóxia tecidual, foram incriminados no seu desenvolvimento.¹⁹ Consiste num processo em que a alteração na função orgânica pode variar largamente desde disfunção orgânica leve até falência orgânica grave, como se verá nas secções seguintes.

Choque Séptico

O choque séptico define-se como sépsis com hipotensão refractária (PAS <90 mmHg, PAM <60 mmHg ou queda de 40 mmHg ou mais nas pressões de base), apesar da administração de fuidos²⁰ (Quadro 6).

A doente deu entrada no SU hipotensa (registava pressão arterial 80/54 mmHg), e iniciou infusão de Haemacel®. Quase imediatamente, os seus valores de pressão arterial regressaram ao normal, tendo sido verificados inclusivamente períodos de hipertensão nos dias seguintes, sem que tivessem sido administrados vasopressores ou inotrópicos.

Conclui-se assim que a paciente não entrou em estado de choque séptico.

Disfunção Cardiovascular

Tanto o coração como os vasos sanguíneos são sensíveis aos efeitos de citocinas pró-inflamatórias e substâncias vasoactivas presentes na sépsis.

O óxido nítrico é sintetizado pela óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) no endotélio vascular e músculo liso em resposta a citocinas pró-inflamatórias, reduzindo a resistência vascular sistémica e provocando consequentemente

hipotensão.²¹ Esta pode ser refractária à infusão de fluidos²², facto que, como já referido, não se verificou neste caso.

Por outro lado, mediadores pró-inflamatórios da sépsis, como as citocinas TNF- α e IL-1 β , aumentam a permeabilidade endotelial levando ao extravasamento de fluido do espaço intravascular para o interstício.²³

Para além da contribuição dos mediadores presentes na sépsis para a explicação da hipotensão registada à chegada ao SU, neste caso parece relevante o facto de a doente estar em taquipneia e febril. O aumento da frequência respiratória associado à elevação da temperatura resulta em perdas insensíveis de água e eventual desidratação.

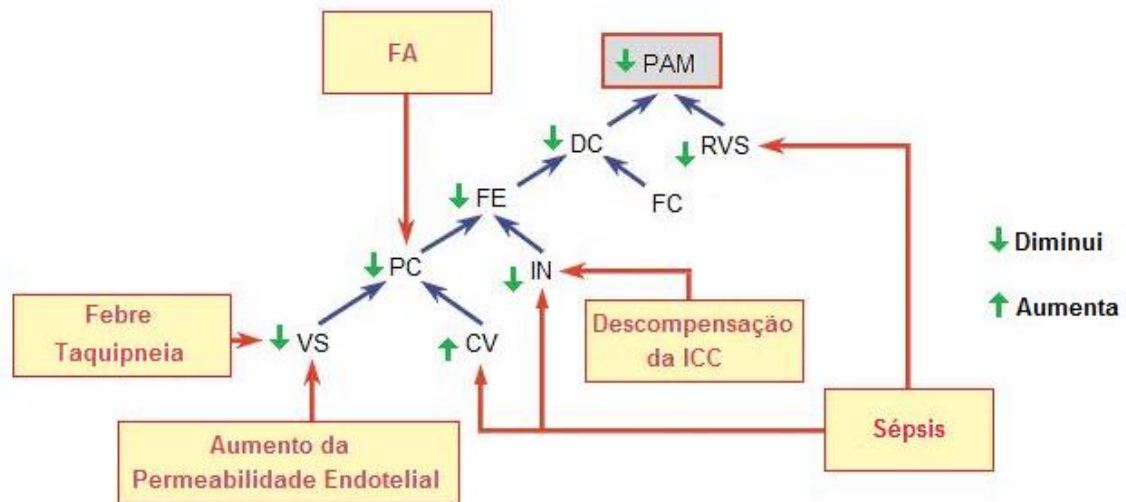


Ilustração 1 - Mecanismos responsáveis pela Hipotensão registada à chegada ao SU.

(CV- Capacitância Venosa; DC- Débito Cardíaco; FA- Fibrilhação Auricular; FC- Frequência Cardíaca; FE- Fracção de Ejeção; ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva; IN- Inotropismo; PAM- Pressão Arterial Média; PC- Pré-carga; RVS- Resistência Vascular Sistémica; VS- Volume Sanguíneo)

Neste sentido, o aumento da permeabilidade endotelial e as perdas insensíveis poderão ter provocado, nesta doente, diminuição do volume

intravascular. Estes factores terão contribuído para o surgimento da hipotensão.

A resposta normal à queda na pressão arterial consiste num aumento do débito cardíaco: taquicardia pronunciada mediada por barorreceptores, como ocorreu, e aumento do volume de ejeção devido à diminuição da pós-carga.

Endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias também revelaram induzir depressão miocárdica, que costuma estar presente dentro de 24 horas após o início da sépsis. Este efeito, do mesmo modo que a hipotensão, provavelmente é mediado pelo óxido nítrico, cuja produção é aumentada como consequência da expressão de iNOS nos miócitos cardíacos em resposta a citocinas. O óxido nítrico reduz a contractilidade cardíaca e a responsividade a agentes beta-adrenérgicos.²⁴

Parece também importante neste contexto, o facto de a doente ter antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva. A exacerbação da insuficiência cardíaca nos idosos é comumente acompanhada de factores precipitantes que incluem arritmia, insuficiência renal, anemia, infecção, efeitos adversos de drogas e má *compliance* com a medicação e/ou a dieta.^{25,26}

A pneumonia e a sépsis poderão, assim, ter precipitado algum grau de descompensação da insuficiência cardíaca congestiva devida ao aumento do consumo corporal total de oxigénio provocado pela febre.²⁵ Acresce ainda o facto de a infecção pulmonar condicionar redução da oxigenação alveolar do sangue.

São também conhecidos os efeitos deletérios da hipoxemia sobre a estabilidade da condução cardíaca.²⁷ A doente tinha antecedentes de fibrilhação auricular (FA) estando medicada com Digoxina. Hipoxia cardíaca poderá ter desencadeado FA, levando à perda de função da bomba auricular e conseqüentemente prejudicando o enchimento ventricular e diminuindo o débito cardíaco.

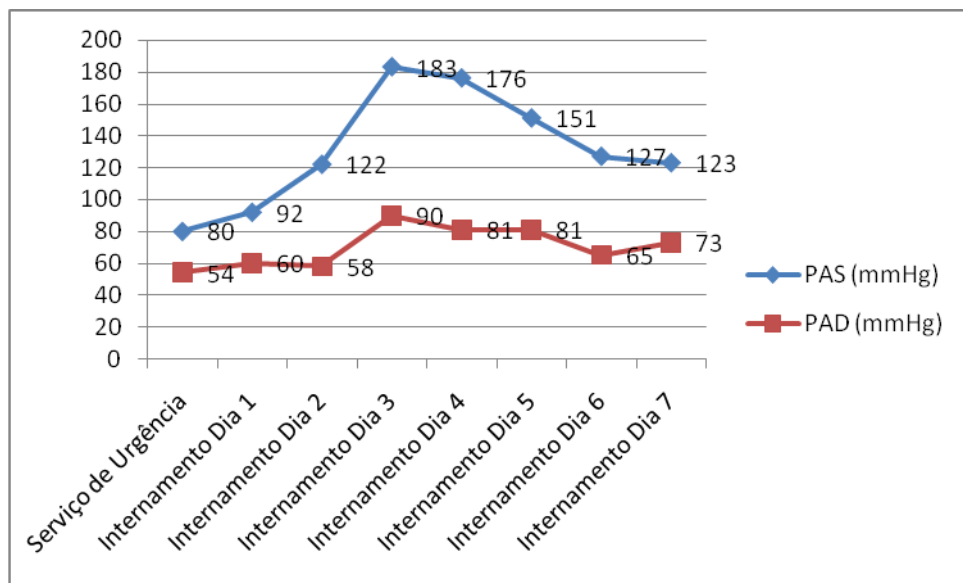


Gráfico 1 - Evolução da Pressão Arterial ao longo do Internamento

Em suma, redução da resistência vascular sistêmica e redução do débito cardíaco, condicionado por diminuição da pré-carga como resultado de redistribuição periférica, desidratação e aumento da permeabilidade endotelial, provocaram hipotensão. A taquicardia ocorreu de forma reflexa devido à hipotensão e em consequência da piréxia.²⁸ A terapia com fluidos modificou este perfil hemodinâmico ao aumentar o retorno venoso, compensando a diminuição do volume intravascular efectivo e o aumento da capacitância venosa. Resultou assim débito cardíaco normal e um estado hiperdinâmico. Depois da restauração da pré-carga ventricular esquerda, a pressão arterial

passou a estar dependente dos graus de comprometimento da resistência vascular sistêmica e da disfunção da contractilidade cardíaca, que se conclui que não seriam muito elevados.

Não voltou a ser registada hipotensão durante o período de internamento (Gráfico 1).

O quadro hipotensivo desencadeado, que se registava à entrada no SU, contribuiu para as alterações verificadas nesta doente aos níveis renal, cerebral e hepático, como será discutido adiante.

Disfunção Respiratória

A disfunção pulmonar é comum no paciente com sépsis ou SIRS e manifesta-se por taquipneia, hipoxémia e alcalose respiratória. Quando severa pode progredir para lesão pulmonar aguda (ALI) e síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS).

A fisiopatologia da ALI e da ARDS caracteriza-se por edema pulmonar devido a extravasamento de fluido a partir de lesões no endotélio dos capilares.²⁹ Faz-se o diagnóstico clínico quando existe uma causa predisponente, sendo a sépsis e a pneumonia as mais comuns, que origina insuficiência respiratória aguda com diminuição da razão PaO_2/FiO_2 (< 300 na ALI e < 200 na ARDS), infiltrados bilaterais visíveis em Rx do tórax e PCPC ≤ 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de aumento da pressão auricular esquerda.³⁰

A FiO_2 por cânula nasal pode ser estimada pela seguinte fórmula:

$$FiO_2 \text{ estimada: } 21 + 3 \times O_2 \text{ recebido}$$

Quando a primeira gasimetria foi executada a doente recebia O₂ por cânula nasal a um débito de 3L/min, registando PaO₂ 61.3 mmHg, de modo que a FiO₂ era de 30% e a razão PaO₂/FiO₂ era 204. A última gasimetria foi realizada com O₂ a 5 L/min, sendo a FiO₂ de 36% e a razão PaO₂/FiO₂ 146.

O Rx do tórax revelou opacidades alveolares e intersticiais envolvendo pelo menos três quartos dos campos pulmonares (Imagem 2) e como já foi discutido no capítulo anterior, não parece ter havido disfunção cardíaca capaz de provocar edema pulmonar cardiogénico com esta repercussão.

Diz-se que existe disfunção respiratória induzida por sépsis se a razão PaO₂/FiO₂ é menor que 250 na ausência de pneumonia, ou menor que 200 na presença de pneumonia.³¹

Uma vez que havia manifestações de disfunção pulmonar, diagnóstico definitivo de pneumonia e razão PaO₂/FiO₂ inferior a 200, constata-se que a doente sofreu disfunção respiratória induzida por sépsis.

Disfunção Renal

A insuficiência renal aguda ocorre em aproximadamente 23% dos pacientes com sépsis severa.³²

O impacto da sépsis no fluxo sanguíneo renal (FSR) em humanos é ainda desconhecido, mas uma análise multi-variável sugere que o débito cardíaco tem um efeito dominante no FSR durante a sépsis. Assim, na presença de débito cardíaco diminuído o FSR está tipicamente diminuído,

enquanto que na presença de débito cardíaco preservado ou aumentado o FSR está tipicamente preservado ou aumentado.³³

À entrada no SU, laboratorialmente a doente tinha ureia e creatinina séricas elevadas (ureia 186 mg/dL e creatinina 3.40 mg/dL), revelando insuficiência renal (IR) (Gráficos 2 e 3).

Colocava-se a questão de saber se a IR seria aguda ou crónica. Não era conhecida história de IR crónica, não existia acidose metabólica e mais tarde a ecografia renal não revelou atrofia renal, tornando-se evidente que a IR era aguda. A evolução laboratorial ao longo do internamento demonstrou também isso mesmo.

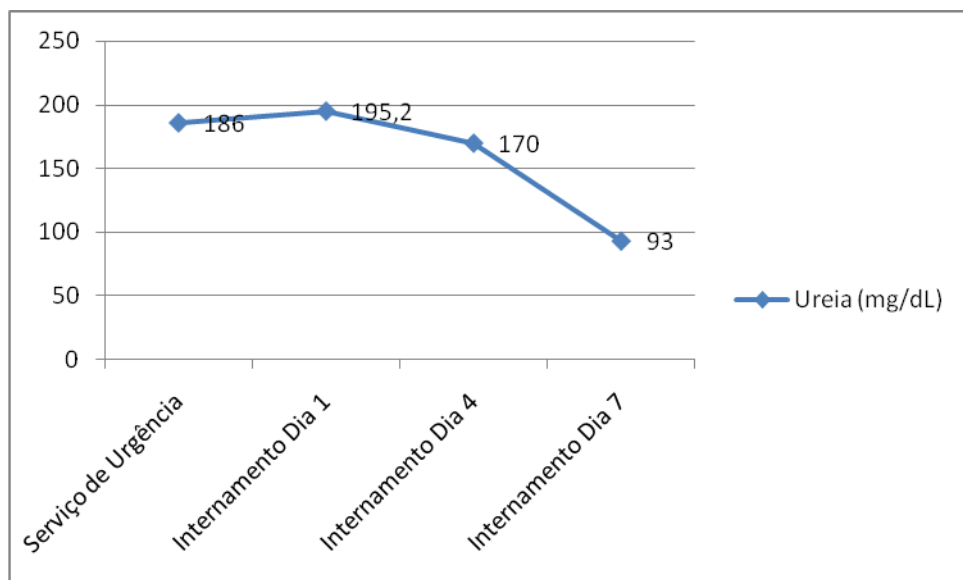


Gráfico 2 - Evolução dos níveis de Ureia ao longo do Internamento.

No SU as concentrações de sódio e de creatinina na urina eram 25 mmol/L e 162.9 mg/dL, respectivamente.

Para descobrir a origem da IR aguda foram utilizadas as fórmulas de cálculo da razão entre a concentração de creatinina na urina e no plasma, e da fracção de excreção de sódio, que revelaram os dados seguintes:

$$\text{Ucr} / \text{Pcr} = 162.9 / 3.4 = 47.9$$

e

$$\text{FE Na} = \text{UNa} / \text{PNa} / \text{Ucr} / \text{Pcr} \times 100 = 25 / 141 / 162.9 / 3.4 \times 100 = 0.37$$

Tendo em conta estes achados concluiu-se que a IR teve origem pré-renal.

Pelos motivos já discutidos, a doente encontrava-se com débito cardíaco diminuído e hipotensão que condicionaram um estado de hipoperfusão renal.³⁴

Para além disso estava medicada com Irbesartan, um antagonista dos receptores da angiotensina II, que reduz o tónus da arteríola eferente glomerular resultando em queda da pressão de filtração glomerular.

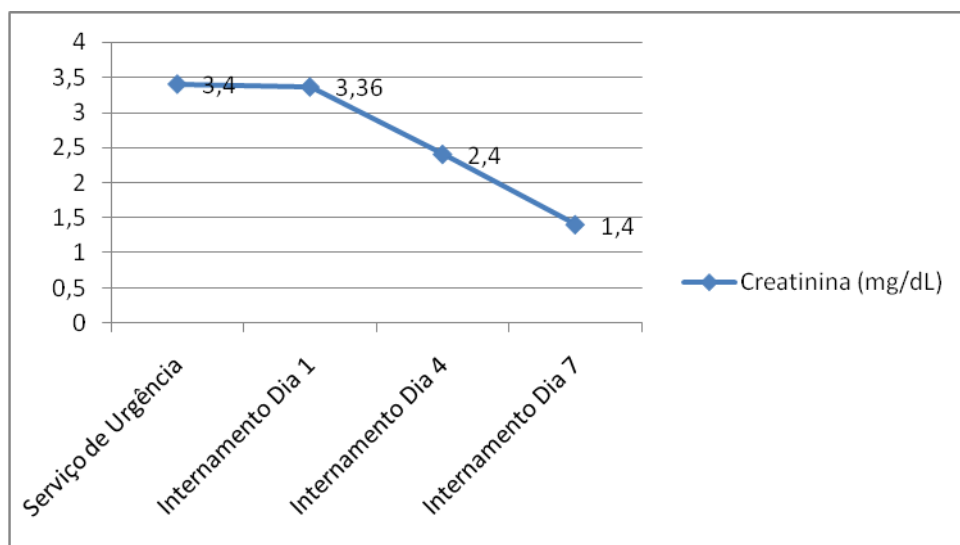


Gráfico 3 - Evolução dos níveis de Creatinina ao longo da estadia no Hospital.

Após o início da infusão intravenosa de Haemacel® os valores tensionais aumentaram e a IR regrediu, como resulta notório da análise da evolução da função renal que mostra queda progressiva dos valores de creatinina até atingir 1.4 mg/dL no sétimo dia de internamento (Gráfico 3). Este dado permite concluir que a correcção da causa subjacente à IR aguda pré-

renal neste caso evitou a progressão para necrose tubular aguda que decorreria de isquémia sustentada.

Disfunção Cerebral

À entrada no SU a doente estava confusa, situação que se agravou nas horas seguintes atingindo o estado estuporoso que se manteve até à altura da morte.

Ainda no SU, havia parésia à esquerda, mas a TAC-CE realizada não mostrava alterações recentes, existindo, no entanto, sequelas de lesão vascular isquémica em topografia cortico-subcortical parieto-occipital direita, leucoencefalopatia microvascular crónica e lacunas lenticulares.

Embora a ausência de sinais imagiológicos não pudesse excluir, nesta fase, enfarto de instalação precoce, estes achados poderiam sugerir que o estado confusional registado à chegada ao SU seria consequência de agressão cerebrovascular crónica e não de algum processo agudo. No entanto não há registo de que este estado se verificasse até então.

Entretanto, nova TAC-CE efectuada no 4^o dia de internamento veio confirmar AVC isquémico em localização parietal mediana e posterior não provocando efeito compressivo das estruturas da linha média.

Laboratorialmente, a LDH aumentou durante todo o internamento, estando em 780U/L no primeiro dia e atingindo 1412U/L no sétimo dia (Gráfico 4).

A LDH encontra-se em quase todos os tecidos corporais, incluindo o cérebro, e a sua concentração sanguínea eleva-se quando ocorre lesão

tecidual, como acontece no AVC. A lesão pulmonar, em evolução durante todo o internamento, também explicaria esta elevação progressiva da LDH.

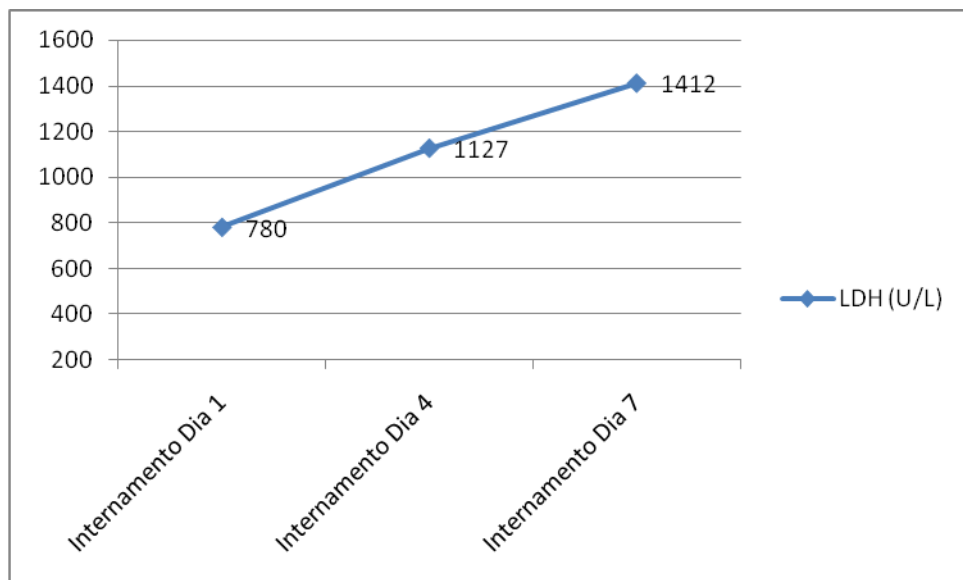


Gráfico 4 - Evolução dos níveis de LDH ao longo do Internamento.

Um de vários mecanismos poderá ter originado o AVC isquémico.

Havia antecedentes de FA, pelo que o AVC poderá ter tido origem cardio-embólica.

Por outro lado, a sépsis está associada com a activação concomitante das cascatas inflamatória e de coagulação. A expressão de factor tecidual na superfície de monócitos circulantes e macrófagos nos tecidos está aumentada, resultando na activação da via extrínseca, geração de trombina e formação de fibrina.³⁵ Este mecanismo poderia originar AVC de causa trombótica nesta doente.

Outra hipótese é a de que a zona atingida pela isquémia fosse profunda limiarmente, devido à presença de estenose aterosclerótica, e o episódio hipotensivo tenha causado irrigação cerebral deficiente.

As lesões no córtex, como as que decorrem de AVC, para resultarem em alteração do estado de consciência devem envolver ambos os hemisférios ou devem ser lesões unilaterais grandes o suficiente para mover as estruturas medianas significativamente.³⁶

Neste caso na TAC-CE realizada ao 4º dia de internamento não eram evidentes desvios significativos das estruturas cerebrais, pelo que a alteração grave do estado de consciência existente a esta data não parece ter sido responsabilidade exclusiva do AVC. No entanto, tendo em conta o grande tamanho da área afectada, é possível que herniação cerebral incipiente decorrente de edema cerebral, não visível no TAC-CE, tenha contribuído em algum grau para a depressão da consciência.

Disfunção cerebral difusa está geralmente presente na sépsis severa e é actualmente a encefalopatia mais comum em pacientes internados em unidades de cuidados intensivos.^{37,38} Esta, é melhor definida como encefalopatia associada a sépsis (EAS) e o seu principal sinal é a alteração do estado mental, podendo evidenciar-se mesmo antes de sinais de falência de outros órgãos.^{39,40} Confusão, desorientação e flutuação no nível de alerta são típicos, mas em casos mais graves, especialmente quando há compromisso hemodinâmico, a diminuição no nível de consciência pode ser mais proeminente, por vezes resultando em coma.⁴¹

A fisiopatologia da EAS ainda não é bem conhecida, mas pensa-se que é multi-factorial, podendo estar relacionada com toxinas de microorganismos, efeitos de mediadores inflamatórios, alterações metabólicas e anormalidades da circulação cerebral, que parecem resultar em fluxo sanguíneo cerebral e

extracção de oxigénio pelo cérebro diminuídos, disfunção da barreira hematoencefálica (BHE), composição anormal de neurotransmissores no sistema activador reticular, função astrocitária prejudicada e degeneração neuronal por apoptose.^{39,42}

A EAS explicaria a manutenção da alteração do estado de consciência ao longo de todo o internamento.

O estado de oxigenação cerebral da doente à entrada no SU é outro problema que merece discussão.

O tecido cerebral requer perfusão constante de modo a suprir as suas necessidades metabólicas. A pressão de perfusão cerebral (PPC) é definida como a diferença entre a pressão arterial sistémica média (PAM) e a pressão intracraniana (PIC). Em limites extremos de PAM, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) torna-se directamente relacionado com a pressão de perfusão.⁴³ O FSC é também fortemente influenciado pelo pH e pela P_{CO_2} , diminuindo com hipocápnia e alcalose.⁴³

Adicionalmente, a oxigenação do sistema nervoso central (SNC), como de todos os tecidos, pode ser influenciada por hipóxia anémica devida à redução da concentração de hemoglobina no sangue, e por hipóxia respiratória resultado de dessaturação arterial.⁴⁴

Deste modo, a crise hipotensiva grave em que a doente se encontrava à entrada no SU, associada à alcalose respiratória provocada pela

hiperventilação, à anemia e à hipoxémia, poderão em conjunto ter condicionado hipóxia cerebral.

A hipóxia aguda causa raciocínio prejudicado, atenção diminuída e descoordenação motora.⁴⁵

Apesar de a hipotensão ter regredido no primeiro dia, ao longo do internamento a hipóxia respiratória agravou-se e mantiveram-se a anemia e a alcalose. A hipocápnia diminuiu, embora só tenha atingido valor normal nos últimos dias de internamento. Assim, a hipóxia cerebral poderá, em parte, ajudar a explicar a evolução do estado mental da doente desde que chegou ao hospital.

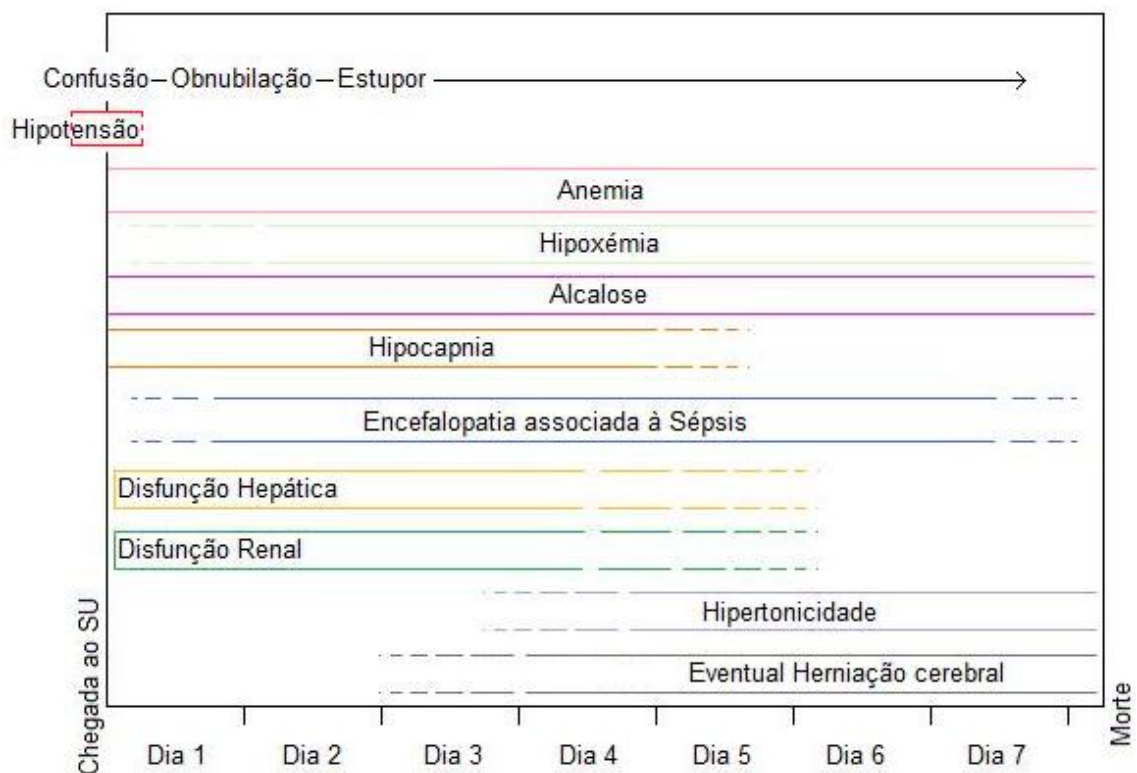


Ilustração 2 - Mecanismos que participaram na Alteração do Estado de Consciência.

Causas metabólicas como insuficiência hepática e hipernatremia também podem resultar em alteração do nível de consciência.⁴⁶

À entrada no SU a doente apresentava alteração da função hepática, problema que será discutido mais à frente.

A encefalopatia hepática é uma síndrome neuro-psiquiátrica complexa caracterizada por distúrbios da consciência e do comportamento, alterações da personalidade, sinais neurológicos flutuantes, *asterixis*, e mudanças electroencefalográficas distintas.⁴⁷ Alguns sinais, como *asterixis*, podem ser impossíveis de avaliar devido ao estado de depressão da consciência do doente.⁴⁸

O diagnóstico de encefalopatia hepática deve ser considerado quando os factores seguintes estão presentes: (1) doença hepatocelular aguda ou crónica e/ou shunts colaterais porto-sistémicos extensos; (2) distúrbios da consciência e da actividade mental, que podem progredir desde esquecimento e confusão até estupor e coma; (3) combinações de sinais neurológicos que incluem *asterixis*, rigidez, hiper-reflexia, extensão plantar e, raramente, convulsões; e (4) um padrão simétrico de ondas trifásicas lentas de alta voltagem no EEG, característico mas não específico.⁴⁸

Como resultado dos processos que conduzem a insuficiência hepática, várias substâncias não são metabolizadas pelo fígado, afectando o SNC. A amónia é a substância mais frequentemente implicada na patogénese desta encefalopatia.⁴⁷ Outras substâncias, como mercaptanos, ácidos gordos de cadeia curta, fenol, GABA e benzodiazepinas endógenas podem também

contribuir para o seu desenvolvimento, e um aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica a algumas destas substâncias pode ser um factor adicional envolvido na sua patogénese.⁴⁷ Como já foi discutido, a disfunção da BHE é uma das possíveis alterações que ocorrem na EAS.

Por outro lado, a alcalose hipocaliémica secundária ao uso de diuréticos, que se desenvolveu nesta doente ao longo do internamento pela administração de Furosemida, pode precipitar encefalopatia hepática.⁴⁸ A alcalose sistémica causa um aumento de NH_3 relativamente ao NH_4^+ , e como o só a amónia não ionizada atravessa prontamente a BHE, esta acumula-se no SNC.⁴⁸ A hipocaliémia também estimula directamente a produção renal de amónia.⁴⁹

Adicionalmente, a doente apresentava IR aguda que condiciona azotémia, e este é outro factor precipitante de encefalopatia hepática.

Para terminar esta vertente discussão, a infecção aguda pode também desencadear ou agravar a encefalopatia hepática.⁴⁸

Assim, apesar de não ser possível afirmar com certeza o diagnóstico de encefalopatia hepática, parece possível que, pelo menos até à recuperação das alterações das funções hepática e renal registadas, algumas substâncias não metabolizadas pelo fígado, nomeadamente a amónia, possam ter participado na alteração do estado de consciência.

Também importantes, sobretudo nos últimos dias de internamento, poderão ter sido as elevações dos níveis séricos de sódio e da osmolaridade plasmática efectiva. A doente desenvolveu hipernatrémia ao longo do

internamento, apresentando 156 mmol/L no dia antes da morte. Os principais sintomas da hipernatrémia são neurológicos, incluindo mudanças no estado de consciência⁵⁰, sendo que se desenvolvem confusão e letargia à medida que a tonicidade plasmática excede os 310 mosm/Kg⁵¹, como já se verificava no 4º dia da estadia no Hospital. Pode ocorrer coma quando excede os 320-330 mosm/Kg⁵¹, mas na manhã do 7º dia, altura em que essa situação estava presente, a doente não se encontrava nesse estado de consciência.

Finalmente, como será discutido adiante, existe a possibilidade de ter ocorrido herniação cerebral significativa, provocada pelo AVC isquémico, por transformação hemorrágica do AVC isquémico ou por hemorragia intracerebral em outra localização, a partir do 4º dia de internamento. Este acontecimento poderia resultar em alterações do estado de consciência como as que se verificavam.

Em resumo, EAS, disfunção cerebral hipóxica e factores metabólicos hepáticos, renais e electrolíticos, concorrem em conjunto para explicar a evolução do estado mental da doente ao longo da sua estadia no Hospital. Alteração do estado de consciência devida a herniação cerebral, provocada pelo AVC isquémico ou por eventual hemorragia intracerebral, é uma hipótese sobre a qual apenas é possível especular.

Disfunção Hematológica

As alterações hematológicas mais frequentes no paciente séptico são neutropenia ou neutrofilia, trombocitopenia e coagulação intravascular disseminada (CID).⁵²

A doente deste caso manteve trombocitopenia desde a entrada no SU até ao dia da morte (Gráfico 5).

A trombocitopenia ocorre em 50% dos pacientes com sépsis provocada por gram-negativos.⁵³ Pode ser originada por CID, embora trombocitopenia isolada esteja presente em mais de 30% dos casos de sépsis.⁵²

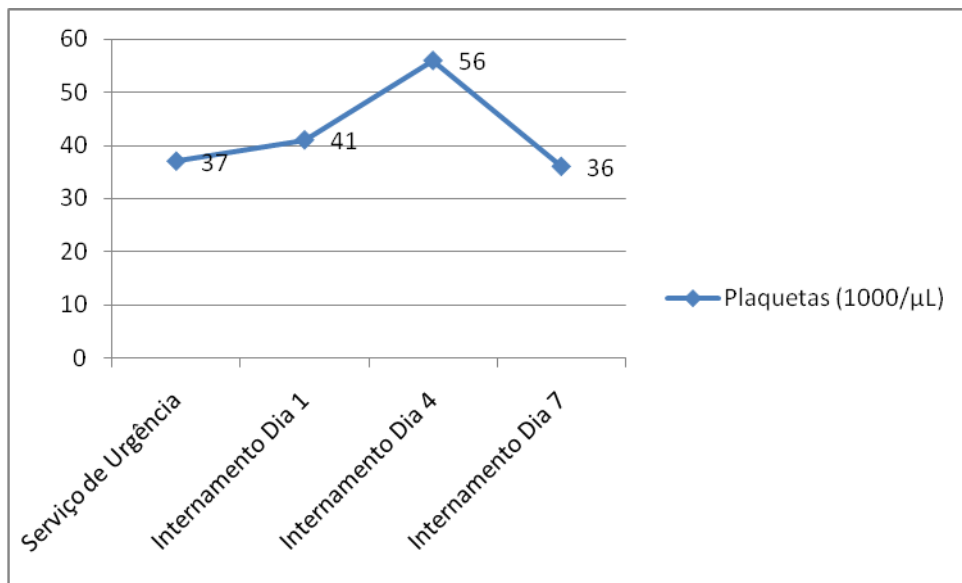


Gráfico 5 - Evolução dos níveis de Plaquetas ao longo do Internamento.

A CID é uma condição em que os sistemas de coagulação e fibrinolítico são sistematicamente activados levando ao consumo de factores de coagulação e de plaquetas. Não é um diagnóstico específico, mas sim o resultado de uma doença subjacente, e nenhum teste laboratorial de rotina isolado disponível é suficientemente sensível ou específico que permita confirmá-la.⁵⁴ A *International Society on Thrombosis and Haemostasis* estabeleceu um sistema de pontuação, o *DIC scoring system*, para avaliação da CID.⁵⁵ Segundo este sistema, que toma em consideração a contagem plaquetar, um marcador relacionado com a fibrina, o tempo de protrombina

(TP) e o nível de fibrinogénio, um *score* igual ou superior a 5 é compatível com CID descompensada. Estudos prospectivos de validação iniciais mostram uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 97%.⁵⁴

A doente deste caso, no dia 4, tinha contagem plaquetar de 56.000/ μ L, e D-dímeros e TP normais. Não foi medido o nível de fibrinogénio. Podemos dizer, portanto, que o *score* é seguramente inferior a 5, sendo no máximo de 3 se considerarmos a eventual possibilidade de o nível de fibrinogénio estar diminuído, podendo sugerir, mas não afirmando, CID compensada. Seriam recomendadas medições diárias dos parâmetros para avaliar a evolução⁵⁵, situação que não se verificou neste caso.

Em conclusão, é muito improvável que a doente tivesse CID descompensada.

Vários mecanismos foram propostos para a trombocitopenia isolada no paciente com sépsis e incluem a inibição da trombopoiese, *turnover* plaquetar aumentado, aderência endotelial aumentada e destruição aumentada secundária a mecanismos imunológicos.⁵²

Estudos demonstraram que a hemofagocitose, isto é, o achado patológico de macrófagos activados fagocitando eritrócitos, leucócitos, plaquetas, e seus precursores, na medula óssea e outros tecidos^{56,57}, é uma causa frequente de trombocitopenia inexplicada em pacientes com a síndrome de sépsis severa.^{58,59}

Em síntese, a paciente terá tido uma trombocitopenia isolada, não relacionada com CID descompensada.

Adicionalmente, à chegada ao SU a PDW, um indicador da variação do tamanho plaquetar, estava aumentada. De facto, existem evidências de que durante a evolução da sépsis aparecem plaquetas hiperfuncionantes de grande tamanho no sangue, e que isto se relaciona com um estado de hipercoagulabilidade.⁶⁰ Esta questão da relação da sépsis com a geração de um estado pró-coagulante será retomada ainda nesta secção.

Por outro lado, a doente deste caso revelava anemia à entrada no SU. A evolução dos seus níveis de hemoglobina está registada no gráfico 6.

Desconhecem-se os valores de hemoglobina prévios, pelo que é difícil estabelecer o seu valor basal.

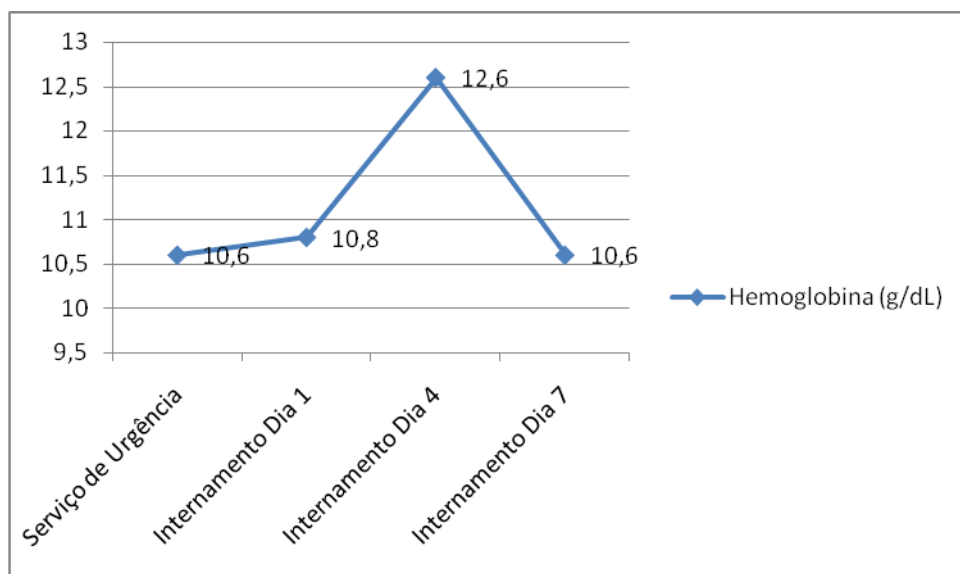


Gráfico 6 - Evolução dos níveis de Hemoglobina ao longo da Estadia no Hospital.

A anemia é um problema comum em pacientes com doença aguda, especialmente naqueles que desenvolvem sépsis.⁶¹

Existem muitos factores que podem contribuir para o desenvolvimento de anemia nestes pacientes, incluindo a recolha de amostras sanguíneas e

outras perdas, a diminuição da síntese de eritrócitos e possivelmente o aumento da sua destruição.⁶¹

A primeira amostra de sangue recolhida nesta doente já revelava um valor de hemoglobina de 10,6 g/dL, pelo que a perda sanguínea iatrogénica não contribui para a explicação da anemia neste caso.

Perdas sanguíneas massivas secundárias a hemorragia gastrointestinal superior ocorrem em apenas uma pequena percentagem de pacientes com sépsis. No entanto, pequena perda sanguínea dentro de 24h após o desenvolvimento de infecção severa é comum à medida que o doente desenvolve erosões indolores na mucosa do estômago e/ou duodeno. Os mecanismos propostos incluem diminuição do fluxo sanguíneo, hipóxia das células da mucosa, interrupção da barreira mucosa gástrica e libertação de lisozima mucosa.⁵³ Pelo menos os dois primeiros mecanismos poderão ter estado presentes nesta doente, pelos motivos já discutidos anteriormente.

Quanto à diminuição da síntese de eritrócitos, esta poderá ser explicada pela diminuição funcional de ferro.⁶² Os pacientes sépticos geralmente possuem concentração baixa de ferro no soro. Esta baixa concentração deve-se ao rápido fluxo de ferro para o fígado e outras partes do sistema reticuloendotelial provocado pela sépsis. Uma hipótese explicativa sugere que isto consiste num mecanismo de defesa do hospedeiro contra infecções, uma vez que a adição de ferro ao soro humano normal estimula o crescimento de microrganismos, e ferro no sistema reticuloendotelial pode ser benéfico para as células do hospedeiro no processo de eliminação da actividade bacteriana.⁵³ A medição da concentração de ferro no soro desta doente não foi efectuada, mas

podemos no entanto deduzir que este poderá ter sido um mecanismo a ter em conta no surgimento da anemia.

Outro processo a considerar como causa de anemia nos pacientes sépticos é a captação aumentada pelo sistema reticuloendotelial de glóbulos vermelhos alterados. Neste sentido, alterações verificadas na composição⁶³ e morfologia⁶⁴ dos eritrócitos, tais como aquelas que ocorrem durante o processo de senescência, podem desencadear captação de eritrócitos por macrófagos do baço e/ou do fígado. É provável, no entanto, que este factor seja uma causa menor de anemia no doente com sépsis.⁶¹

Concluindo, pequenas perdas gastrointestinais, diminuição da produção e aumento da destruição de eritrócitos, em conjunto permitem compreender a anemia desta doente.

Finalmente convém ressaltar que apesar da administração de Enoxaparina, 40mg 1id durante todo o internamento, os TP e TTPA diminuíram (Gráfico 7). Esta constatação sugere que estava em evolução um estado de hipercoagulabilidade nesta doente.

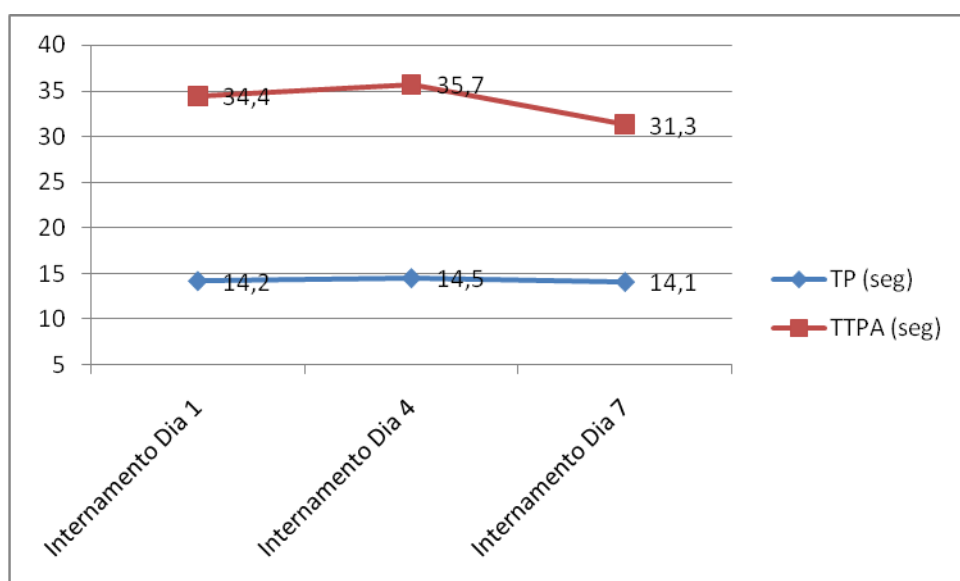


Gráfico 7 - Evolução dos TP e TTPA ao longo do Internamento.

A formação de um coágulo é o resultado da interacção complexa entre factores de coagulação humorais, plaquetas e fibrina. Por seu lado, os inibidores da coagulação e o sistema fibrinolítico normalmente contrabalançam a coagulação protegendo o organismo da formação disseminada de coágulos.⁶⁵

Na sépsis, citocinas inflamatórias como TNF-alfa, IL-1 e IL-6 são secretadas e a coagulação é activada, e existem dados laboratoriais e clínicos crescentes de que ocorre deficiência de alguns inibidores da coagulação e do sistema fibrinolítico.⁶⁶

Esta alteração do equilíbrio entre os diferentes sistemas que afectam a coagulação pode conduzir a disfunção orgânica e eventualmente à morte, como poderá ter acontecido nesta doente e que será discutido adiante.

Disfunção Hepática

À entrada no SU a doente apresentava dor nas regiões do hipocôndrio direito e epigastro, e alterações laboratoriais hepáticas.

Os gráficos 8, 9 e 10 mostram a evolução da função hepática da doente desde a chegada ao hospital até ao dia da morte.

No SU a GOT era 61 U/L, a GPT 49 U/L, a FA 213 U/L, a GGT 118 U/L, a bilirrubina total 1.4 mg/dL e a bilirrubina directa 0.6 mg/dL.

Colocava-se a possibilidade de disfunção hepática hipóxica. Esta deve-se a captação inadequada de oxigénio pelos hepatócitos centrilobulares resultando em necrose. Nesta doente, a relação GOT/GPT era maior que 1, denotando hepatopatia do tipo necrosante. A causa mais comum é a perfusão

hepática insuficiente num quadro de congestão hepática passiva ou doença hepática crónica.⁶⁷ A doente tinha antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva e teve um período de hipotensão acompanhado de anemia e baixa saturação sanguínea de oxigénio. Para além da hipoperfusão do fígado e da hipoxémia, a sépsis também predispõe a disfunção hepática hipóxica através do aumento das necessidades metabólicas dos hepatócitos, juntamente com a sua incapacidade para extrair oxigénio do sangue.⁶⁸

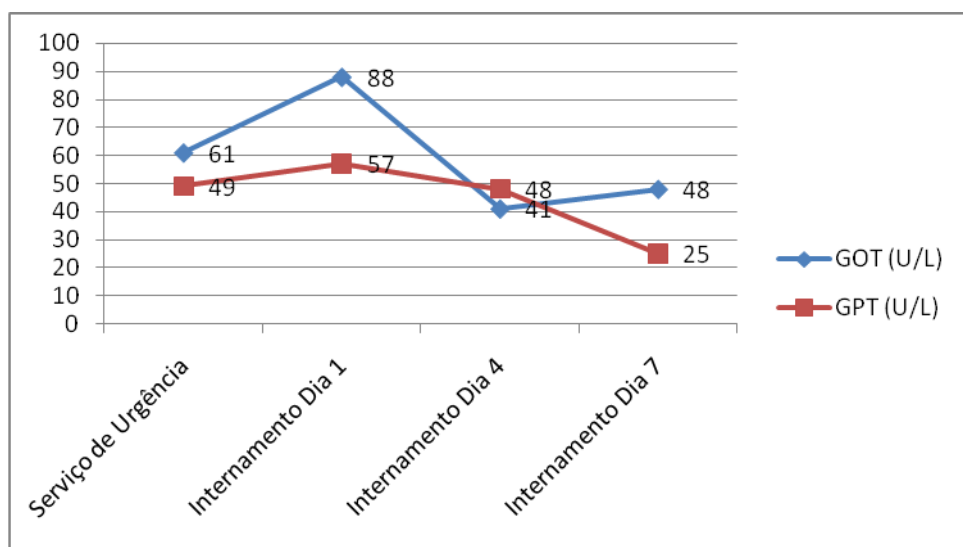


Gráfico 8 - Evolução dos níveis de Transaminases ao longo da Estadia no Hospital.

A elevação massiva e rapidamente reversível dos níveis de aminotransferases no soro é critério de diagnóstico. No entanto, disfunção hepática hipóxica foi histologicamente provada em pacientes com níveis de transaminases bem abaixo da elevação de 20 vezes usualmente considerada.⁶⁷ Tendo em conta os baixos níveis de transaminases encontradas nesta doente, o diagnóstico de disfunção hepática hipóxica só poderia ser firmado com biópsia hepática.

A elevação simultânea da FA e da GGT acompanhada de ligeira elevação da bilirrubina directa sugere colestase.

A colestase pode ter causas obstrutivas extra-hepáticas, obstrutivas intra-hepáticas e não obstrutivas intra-hepáticas.

A ecografia abdominal não detectou dilatação dos canais biliares intra-hepáticos nem da vesícula biliar, do colédoco ou dos ductos intra-hepáticos, pelo que é afastada a possibilidade de colestase extra-hepática.

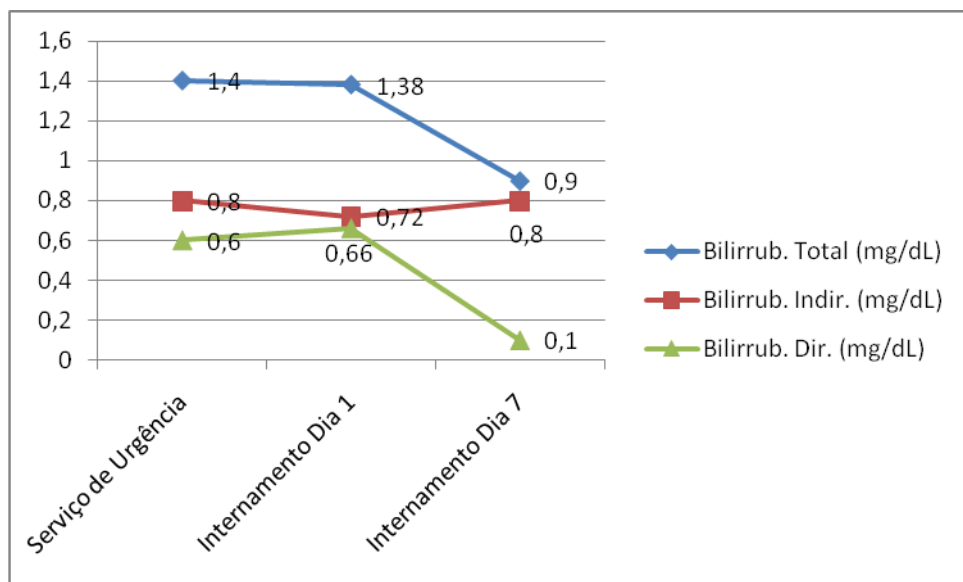


Gráfico 9 - Evolução dos níveis de Bilirrubina durante a Estadia no Hospital.

Como já foi discutido, a doente chegou ao hospital em hipotensão grave, que ao condicionar hipóxia hepática pode causar colestase intra-hepática não obstrutiva. A evolução para valores dentro dos parâmetros de normalidade da FA e da GGT, das transaminases e da bilirrubina nos dias que se seguiram à correcção da pressão arterial reforça a possibilidade de o quadro de hipotensão ter originado a colestase.

A sépsis é também uma causa possível de colestase intra-hepática não obstrutiva. Citocinas inflamatórias produzidas em resposta a infecção são indutoras potentes de colestase intra-hepática. O efeito colestático das citocinas resulta sobretudo da inibição da expressão e função dos sistemas de transporte hepatocelular que normalmente medeiam a captação hepática e a excreção biliar de sais biliares e bilirrubina. Estes efeitos das citocinas são reversíveis e a função secretora biliar é restaurada após o desaparecimento da agressão inflamatória.⁶⁹ No entanto, a normalização laboratorial hepática completou-se durante a fase activa do quadro séptico, apesar da antibioterapia em curso.

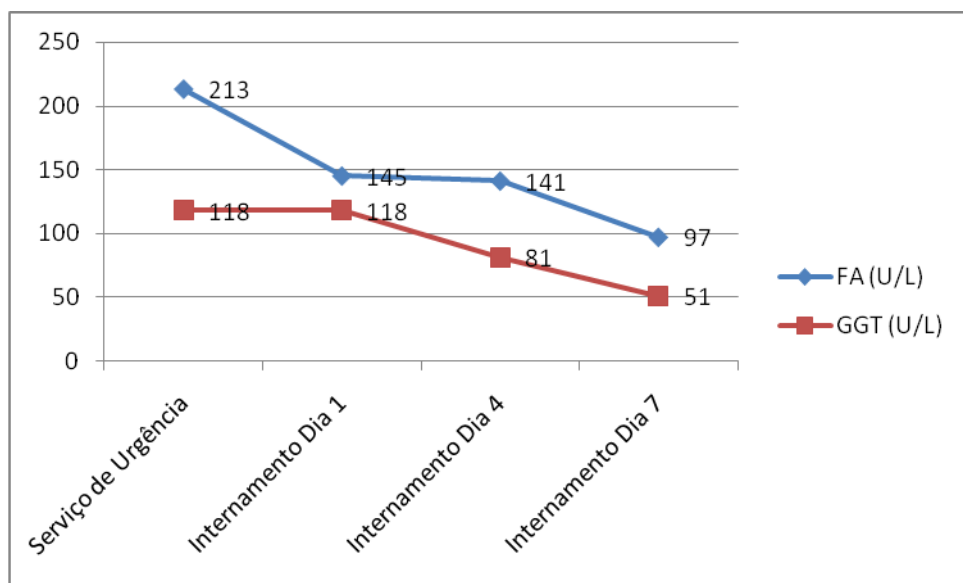


Gráfico 10 - Evolução dos níveis de FA e de GGT durante a Estadia no Hospital.

Assim, a hipóxia provocada pela hipotensão, anemia e baixa saturação arterial de oxigénio, terá sido a causa principal das alterações da função hepática.

Hipoproteinémia Total e Hipoalbuminémia

As duas medições dos níveis de proteínas totais e de albumina, realizadas nos 1º e 4º dias de internamento, revelaram hipoproteinémia total e hipoalbuminémia (Gráfico 12).

Se for subtraído o valor de albumina detectado em cada uma das medições efectuadas ao valor mínimo de albumina considerado normal (3.9 g/dL), e o resultado desse cálculo for adicionado aos valores encontrados de proteínas totais, verifica-se que esta soma atinge o valor mínimo considerado normal de proteínas totais. Assim, a hipoproteinémia resultou sobretudo da diminuição da concentração sanguínea de albumina.

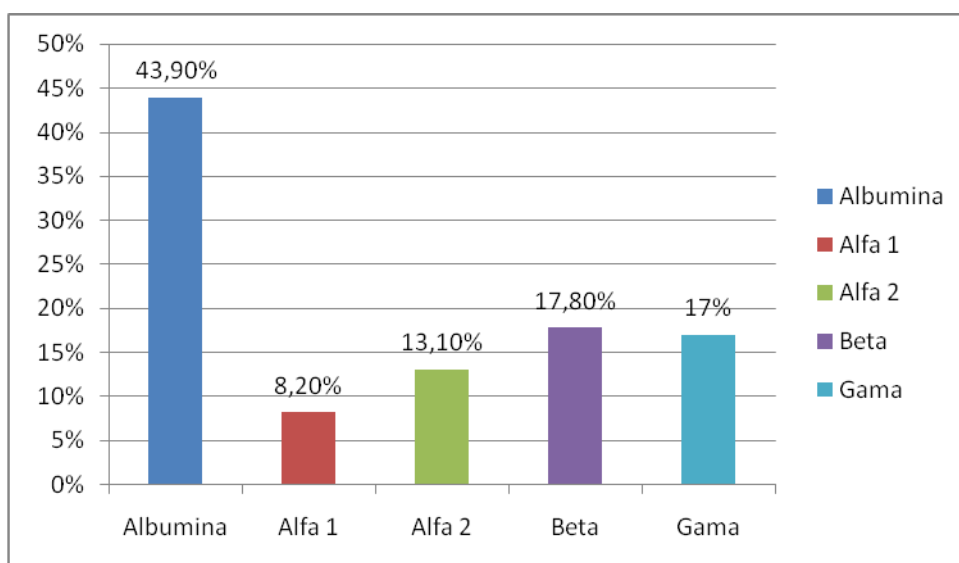


Gráfico 11 - Proteínograma Electroforético realizado no 1º dia de Internamento.

Efectivamente, o proteínograma electroforético realizado ao sangue no 1º dia de internamento demonstrou diminuição dos níveis de albumina e aumento dos componentes alfa e beta (Gráfico 11).

Os componentes alfa e beta encontram-se tipicamente elevados devido à resposta de fase aguda em pacientes com infecção aguda e outros distúrbios inflamatórios.⁷⁰ Portanto, o facto de esta doente ter sépsis explica a elevação de alfa 1, alfa 2 e beta.

Até ao 4º dia de internamento os valores de proteínas totais aumentaram de modo desproporcional em relação aos valores de albumina. Daqui se conclui que a produção das proteínas de fase aguda continuou pelo menos até esta altura.

A albumina constitui cerca de 50% do conteúdo de proteínas presente no sangue e desempenha diversas funções importantes, como a manutenção da pressão oncótica coloidal, o transporte de várias substâncias, incluindo a bilirrubina, ácidos gordos, metais, iões, hormonas e drogas exógenas, e efeitos antitrombóticos e anticoagulantes.^{71,72,73}

Os mecanismos envolvidos na hipoalbuminémia incluem perdas aumentadas, mudanças no volume plasmático e alterações na síntese, na degradação e na distribuição entre os espaços intravascular e extravascular.⁷⁴

As causas de perdas aumentadas de albumina incluem síndrome nefrótico, queimaduras, hemorragia e enteropatia perdedora de proteínas.⁷¹

Esta doente, para além de eventual ligeira hemorragia gastrointestinal, já discutida anteriormente, não tinha sinais de perdas aumentadas de albumina.

A ICC, doença de que a doente tinha antecedentes e que condiciona aumento do volume de distribuição provocando hipoalbuminémia, não terá sido

a causa desta. A doente esteve medicada para a ICC até à entrada no Hospital e não há registo de que a doença estivesse descompensada.

A albumina é exclusivamente sintetizada no fígado.⁷⁵ A diminuição da síntese de albumina pode ser causada por má nutrição proteica e por doença hepática.⁷¹ A doente parecia bem nutrida, com bom IMC e manutenção da massa muscular, e não tinha história de doença hepática crónica. Porém, como já discutido, deu entrada no SU em hipoperfusão hepática, que ao diminuir o aporte de oxigénio e nutrientes para o fígado pode condicionar diminuição da síntese de albumina. Esta ocorrência foi breve e, deste modo, terá tido um impacto limitado na redução inicial da concentração de albumina no sangue.

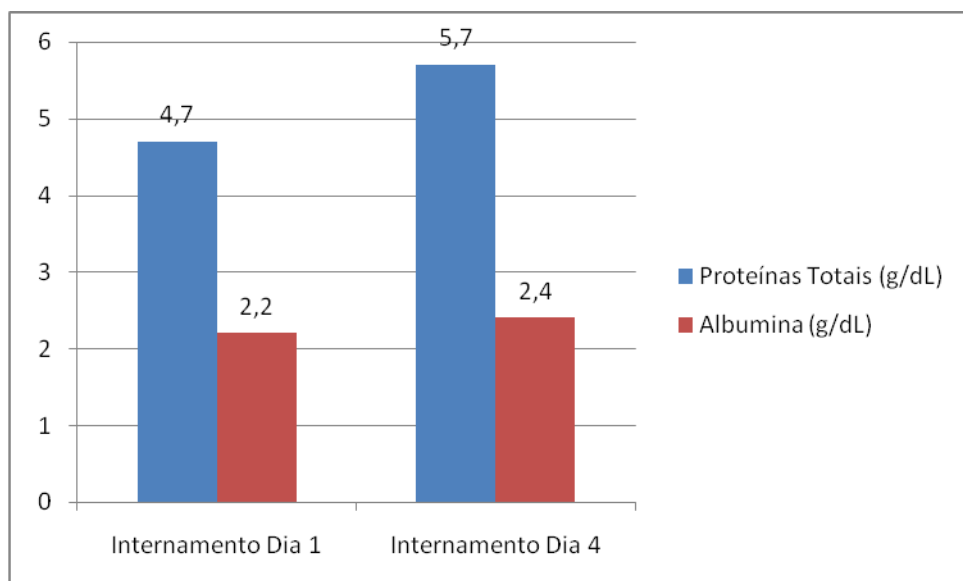


Gráfico 12 - Níveis de Proteínas Totais e de Albumina no Internamento.

Redução severa na concentração plasmática de albumina é uma das características mais comuns das doenças inflamatórias, ocorrendo logo após o início da resposta de fase aguda e mantendo-se durante um longo período de tempo. Durante a fase aguda da infecção, a hipoalbuminémia pode explicar-se

sobretudo pelo alto fluxo de albumina para o espaço extravascular onde, provavelmente, é catabolizada. Durante a fase crónica da sépsis, a albumina localiza-se preferencialmente no espaço extravascular e diminui no organismo provavelmente devido a um balanço negativo entre a sua síntese e o seu catabolismo.⁷⁴

Em conclusão, a sépsis foi a causa principal que determinou hipoalbuminémia nesta doente.

Alterações Ácido-Base e Gases Sanguíneos

Na madrugada do internamento a doente encontrava-se em taquipneia e a gasimetria mostrava pH 7.576, pCO₂ 19.3 mmHg, HCO₃⁻ std 23 mmol/L e HCO₃⁻ act 17.5 mmol/L (Gráficos 13, 14 e 15).

A alcalose respiratória é um distúrbio clínico devido a hiperventilação alveolar.⁷⁶ A hiperventilação alveolar condiciona hipocápnia, como se verificou neste caso. O pH do sangue arterial estava acima do limite máximo de normalidade e o valor de HCO₃⁻ estava ligeiramente diminuído, pelo que a alcalose respiratória era aguda. A história da doença actual confirma o início da hiperventilação poucas horas antes da ida ao SU.

A primeira gasimetria efectuada revelou ainda défice de bases, com BE(ecf) -4.5 mmol/L e BE(B) -1.7 mmol/L.

A doente chegou ao SU em hipotensão e com sinais de hipoperfusão orgânica, como já foi discutido. Quando a oxigenação tecidual é inadequada para acompanhar as necessidades metabólicas, como resultado de

hipoperfusão ou hipóxia, o aumento do metabolismo anaeróbio leva à elevação dos níveis de lactato no sangue.⁷⁷ Assim, apesar de a doente se encontrar em alcalose respiratória aguda à entrada no SU, o défice de bases poderá ser explicado por aumento da produção de lactato provocado pela hipoperfusão orgânica verificada.

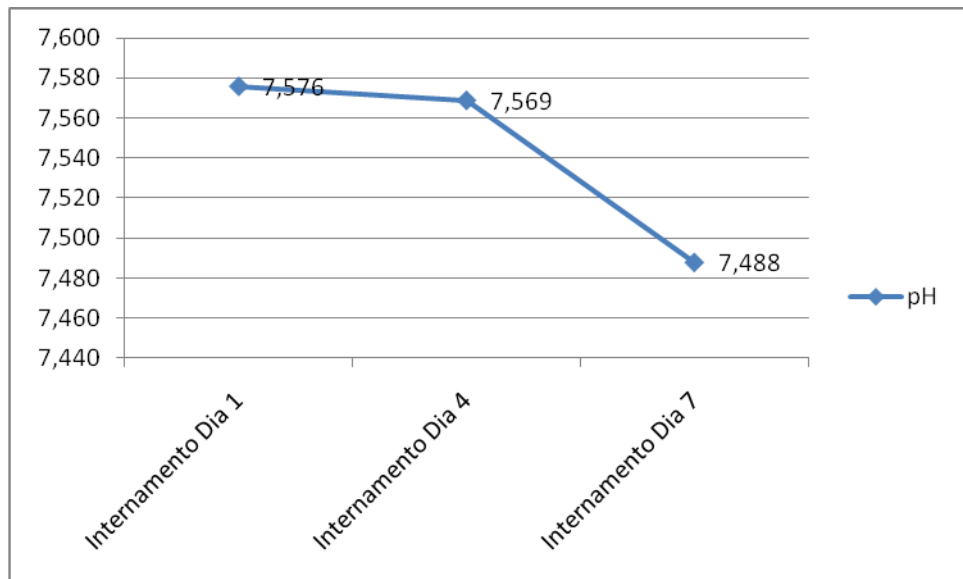


Gráfico 13 - Evolução do pH ao longo do Internamento.

No 4º dia de internamento a gasimetria mostrava pH 7.569, pCO₂ 33.1 mmHg e HCO₃⁻ std 31.4 mmol/L (Gráficos 13, 14 e 15).

Se a doente mantivesse alcalose respiratória pura resultante da disfunção pulmonar, a tendência seria de diminuição dos níveis de HCO₃⁻ por compensação renal. No entanto isso não ocorreu, tendo-se registado pelo contrário, aumento da sua concentração.

Estes dados sugerem alcalose metabólica, que consiste num aumento primário da concentração de HCO₃⁻ no sangue. Pode ocorrer como

consequência de perda de H^+ ou ganho de HCO_3^- corporal.⁵⁴ Neste caso a doente recebia Furosemida, um diurético de ansa conhecido pela sua capacidade de provocar alcalose metabólica.

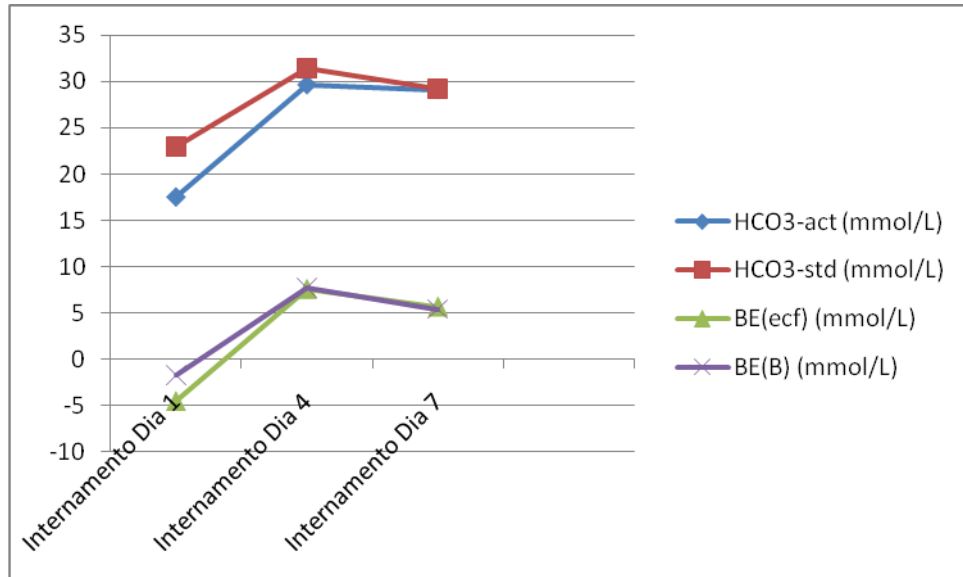


Gráfico 14 - Evolução dos níveis de Bicarbonato e de Excesso de Bases ao longo do Internamento.

A geração da alcalose metabólica poderia explicar-se por contracção do volume extracelular, com perda de fluido pobre em bicarbonato e rico em cloro, como se observa quando são usados diuréticos de ansa. No entanto a doente recebia simultaneamente NaCl 0.9% e a concentração de cloro sanguíneo aumentou até ao 7º dia de internamento, pelo que esta não terá sido a causa.

Por outro lado, a Furosemida é hipocaliémica, efeito que se desenvolveu e cuja concentração se situava em 3.3 mmol/L no dia 4 de internamento. A hipocaliémia resulta em saída de iões K^+ para fora da célula e entrada de iões H^+ para o espaço intracelular de modo a manter a neutralidade eléctrica. Este terá sido o principal factor gerador da alcalose metabólica.

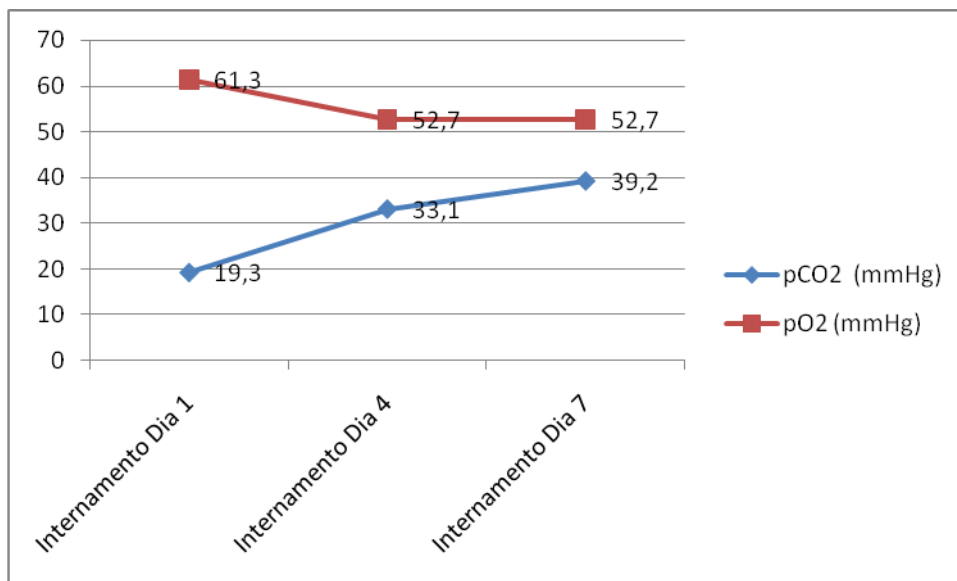


Gráfico 15 - Evolução das Pressões Parciais Sanguíneas de Oxigénio e de Dióxido de Carbono ao longo do Internamento.

A hipocaliémia participa ainda na manutenção da alcalose metabólica por vários mecanismos como, a estimulação da reabsorção de bicarbonato no ducto colector aumentada devido a acidose intracelular provocada pela entrada de iões H^+ na célula, a estimulação da H^+/K^+ ATPase apical no ducto colector e consequente secreção de iões H^+ em troca da reabsorção de iões K^+ e ganho secundário de bicarbonato, a estimulação da génese de amónia renal e formação de bicarbonato resultante do metabolismo do alfa-cetoglutarato produzido no metabolismo da glutamina que gera os iões NH_4^+ no túbulo proximal, e a disfunção da reabsorção de iões cloro no nefrónio distal e estimulação subsequente da secreção de iões H^+ .⁵⁴

Com o desenvolvimento da alcalose metabólica, a resposta fisiológica imediata do organismo seria a de iniciar hipoventilação alveolar de modo a aumentar a pCO_2 , diminuindo assim o pH sanguíneo para valores dentro dos

limites da normalidade. No entanto, a doente mantinha disfunção pulmonar, e a pO_2 estava em progressão descendente, situando-se em 52.7 mmHg no 4º dia de internamento. Assim, por um lado o organismo precisava hiperventilar de forma a oxigenar adequadamente o sangue, e por outro precisava hipoventilar para impedir a elevação do pH até níveis fatais. No dia 4 de internamento a doente mantinha taquipneia provocada pela pneumonia e pela ARDS, e os valores de pCO_2 e de pH eram 33.1 mmHg e 7.569, respectivamente. A elevação da pCO_2 apesar da manutenção da taquipneia permite constatar que o edema pulmonar decorrente da ARDS condicionou retenção de CO_2 . Deste modo, o pH sanguíneo diminuiu apesar do estímulo para a alcalose metabólica. Entretanto, a pCO_2 manteve-se abaixo do limite inferior de normalidade. Para além da retenção aumentada de CO_2 , a ARDS também esteve na origem da progressão da hipoxémia.

No dia 7 de internamento continuava a administração de Furosemida, a hipocaliémia agravou-se, situando-se em 2.8 mmol/L, e mantinha-se portanto o estímulo para a alcalose metabólica. O pH estava agora em 7.488 e a concentração de HCO_3^- std em 29.2 mmol/L. Constata-se assim que a ARDS continuou a gerar retenção de CO_2 , elevando a pCO_2 que era então de 39.2 mmHg. A saturação de O_2 , que era de 91.8% no 4º dia, caiu para 89.8%.

Finalmente, a alcalose desvia a curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda, fenómeno que ocorreu neste caso como podemos ver na Ilustração 3. Este facto, que se inscreve no efeito de *Bohr*, aumenta a afinidade da hemoglobina para o oxigénio e dificulta a libertação do mesmo para os

tecidos. Assim, a alcalose originou redução da oxigenação efectiva dos tecidos, nomeadamente do coração, por via deste mecanismo.

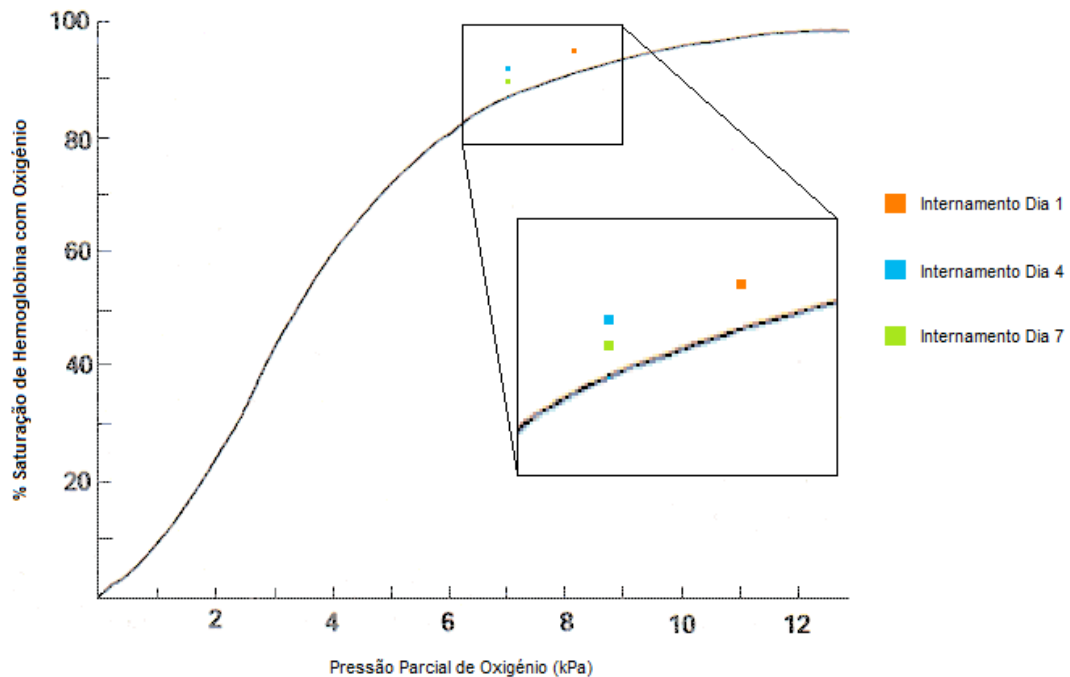


Ilustração 3 - Efeito do pH sobre a evolução da Curva de Dissociação de Hemoglobina ao longo do Internamento

Em conclusão, quando a doente deu entrada no SU encontrava-se em alcalose respiratória provocada por taquipneia. Após o começo da administração de Furosemida, aquando da admissão na enfermaria, desenvolveu-se alcalose metabólica sobre o quadro de alcalose respiratória. Durante o seu curso a ARDS provocou retenção de CO_2 compensando assim a alcalose metabólica. Isto impediu a progressão da elevação do pH ao longo do internamento, mas condicionou diminuição da saturação arterial de O_2 num contexto de disfunção respiratória.

Alterações Hidroelectrolíticas e Metabólicas

Durante o internamento a doente desenvolveu hipernatrémia (Gráfico 16).

A hipernatrémia pode ser causada por perda de água pura ou fluido hipotónico, ou por ganho de fluido hipertónico.⁷⁸

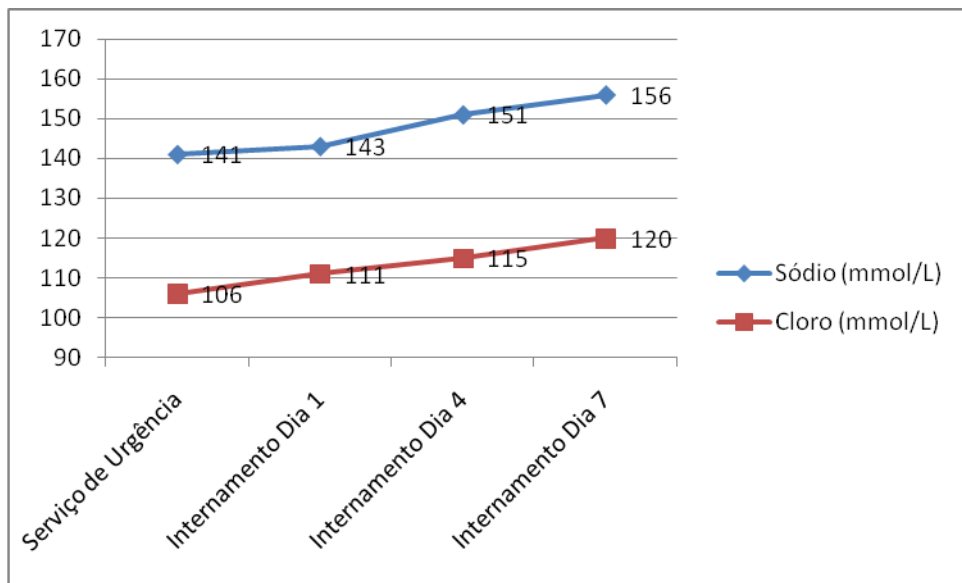


Gráfico 16 - Evolução dos níveis de Sódio e de Cloro ao longo do Internamento.

Neste caso a doente recebia infusão de NaCl 0.9%, pelo que eventual ganho de sódio hipertónico não foi causa da elevação na concentração sanguínea do sódio.

Como já foi dito, a doente chegou ao Hospital com febre e em taquipneia. Durante o internamento a febre manteve-se e a frequência respiratória continuou acima do normal. Estes factos terão provocado perda

insensível de água livre e fluido hipotónico que contribuiu para a evolução da hipernatrémia.

Por outro lado, a hipocaliémia, que se foi instalando e será discutida em seguida, pode provocar diabetes insípida nefrogénica, e por esta via levar à perda de urina hipotónica.

Também muito importante, parece ter sido o efeito da Furosemida. Os diuréticos de ansa, como é o caso da Furosemida, provocam perda renal de grandes quantidades de fluido hipotónico.^{79,80} Este mecanismo foi fulcral na progressão da hipernatrémia.

Desenvolveu-se também hiperclorémia. O gráfico 16 mostra a evolução da concentração sanguínea de cloro.

A elevação da concentração sanguínea de cloro e a elevação concomitante da concentração sanguínea de sódio podem resultar de distúrbios associados com perda de fluidos livres de electrólitos ou fluidos hipotónicos, ou da administração de fluidos contendo NaCl.⁸¹

Assim, os mecanismos que provocaram a hipernatrémia foram também responsáveis pela hiperclorémia.

Em condições normais a osmolaridade do plasma sanguíneo é de cerca de 300 mosm/L e é dominada pelo sódio e aniões associados que são necessários para manter a electroneutralidade, sendo pequena a contribuição da ureia e da glicose.⁸²

Neste caso os níveis de ureia eram elevados à chegada ao SU e os níveis de glicose em jejum aumentaram durante o internamento.

A osmolaridade plasmática pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$P_{osm}(medida) = 2 \cdot [Na + K]_p + \frac{[glu\ cos\ e]_p}{18} + \frac{[BUN]_p}{2.8}$$

No entanto, a ureia atravessa facilmente a maioria das membranas celulares, pelo que sendo um osmol inefectivo não contribui para a redistribuição da água entre os espaços intracelular e extracelular.⁸³

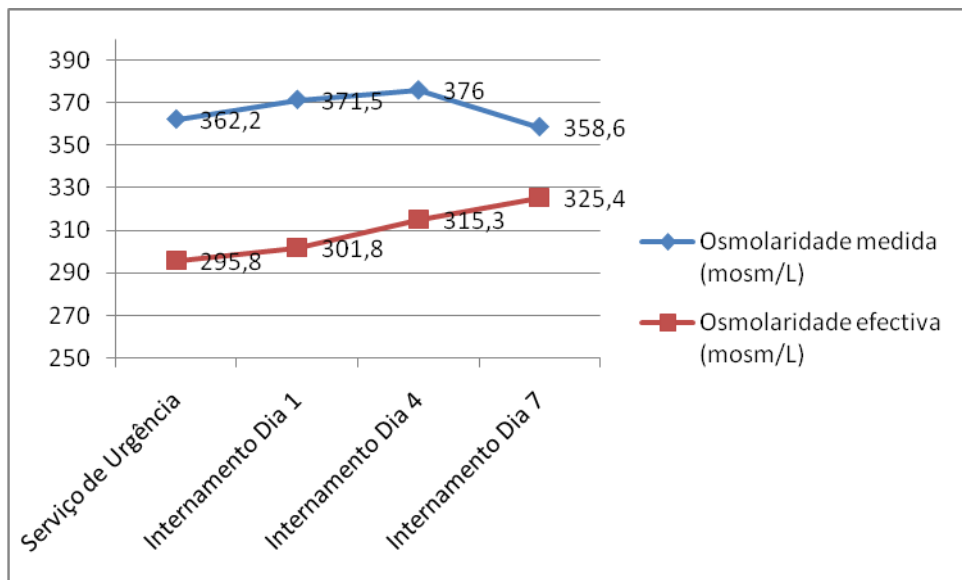


Gráfico 17 - Evolução da Osmolaridade Plasmática ao longo do Internamento.

O cálculo da osmolaridade plasmática efectiva, ou tonicidade plasmática, faz-se pela fórmula seguinte:

$$P_{osm}(efectiva) = 2 \cdot [Na + K]_p + \frac{[glu\ cos\ e]_p}{18}$$

O gráfico 17 mostra a evolução da osmolaridade medida e da osmolaridade efectiva ao longo do internamento.

A tonicidade dos líquidos corporais normalmente encontra-se entre os 285 e os 295 mosm/Kg.⁸⁴

Constata-se deste modo que durante a estadia no Hospital se instalou hiperosmolaridade com hipertonicidade. Esta deveu-se sobretudo à elevação dos níveis de sódio, mas também da glicémia.

No internamento desenvolveu-se ainda hipocaliémia, como pode verificar-se no gráfico 18.

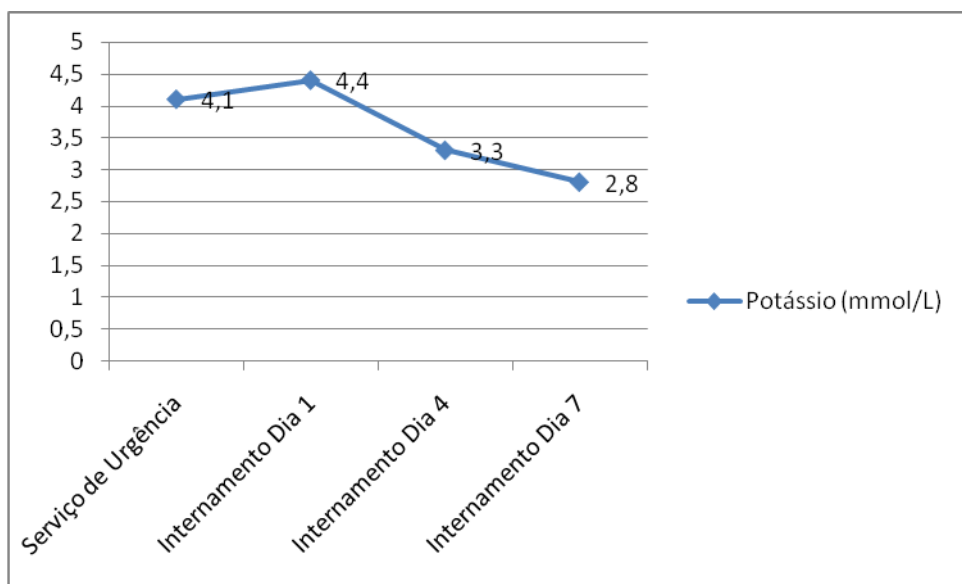


Gráfico 18 - Evolução dos níveis de Potássio ao longo do Internamento.

A hipocaliémia pode resultar de condições tão variadas como perdas renais ou gastrointestinais, dieta inadequada, troca transcelular e uso de medicamentos. O uso de diuréticos é a causa principal.⁸⁵

Neste caso, o facto do início da evolução descendente da concentração sanguínea de potássio ter coincido com o início e manutenção da administração de Furosemida, um diurético perdedor de potássio, mostra que esta foi a causa da hipocaliémia.

Como foi referido anteriormente a propósito da progressão ascendente da osmolaridade plasmática, ocorreu elevação dos níveis sanguíneos de glicose ao longo do internamento, estando em 140mg/dL no 7º dia (Gráfico 19).

Foi demonstrado que a depleção de potássio associada à terapia diurética, como ocorreu, está envolvida no aumento da resistência à insulina e hiperglicémia.⁸⁶

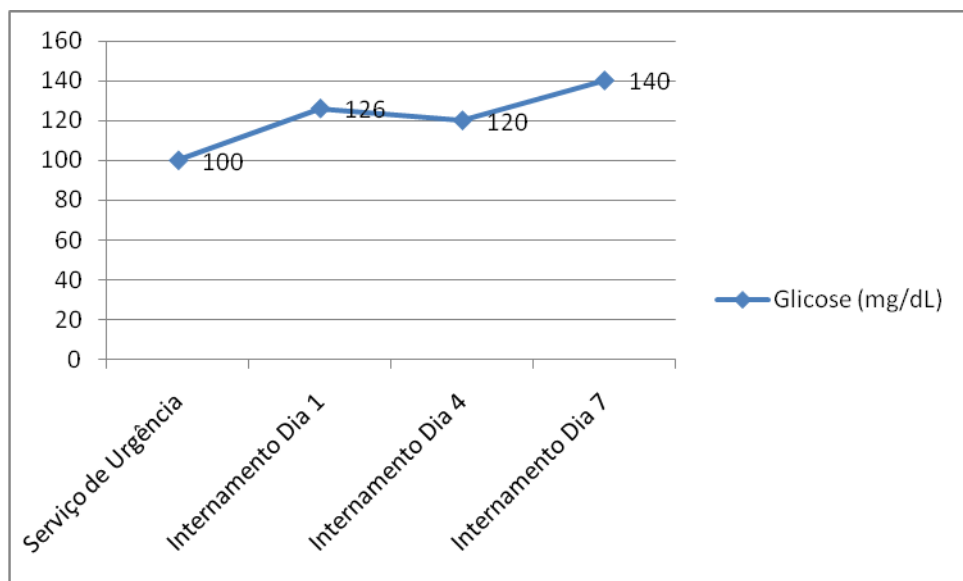


Gráfico 19 - Evolução da Glicémia ao longo do Internamento.

No primeiro dia de internamento os níveis de potássio ainda eram normais e a glicémia já estava elevada. Hiperglicémia de stress é comum em pacientes criticamente doentes, como aqueles que têm sépsis⁸⁷ ou AVC⁸⁸, pelo

que a elevação inicial da concentração plasmática de glicose poderá ter sido desencadeada por este mecanismo.

Por último, duas análises efectuadas evidenciaram hipocalcémia (Gráfico 20).

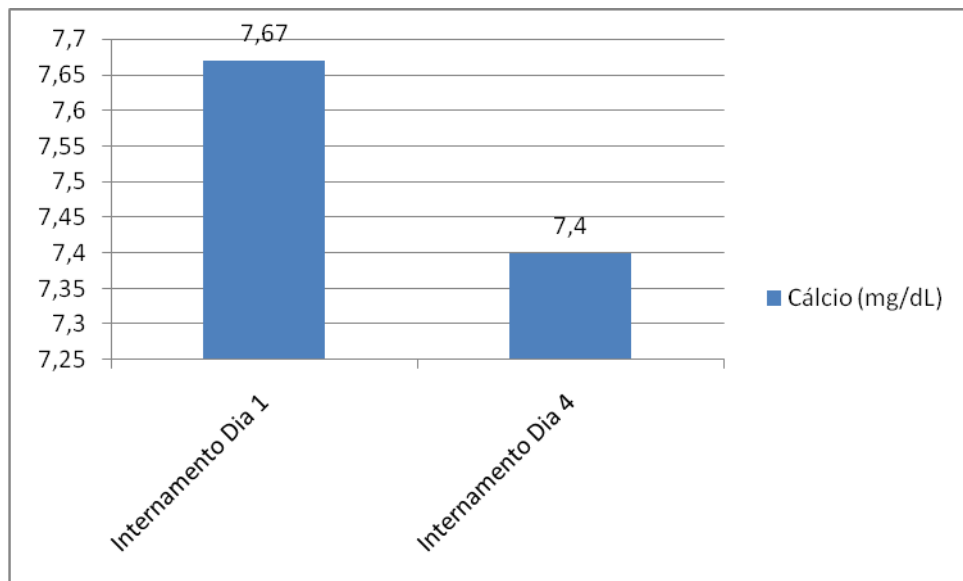


Gráfico 20 - Níveis de Cálcio Total no Internamento.

O íão cálcio tem um papel fundamental na função celular normal e regula diversos processos fisiológicos como a sinalização neuromuscular, a contractilidade cardíaca, a secreção hormonal e a coagulação sanguínea.⁸⁹

Quanto ao cálcio no sangue, aproximadamente 50% está na forma ionizada livre, 40% está ligado a proteínas, sobretudo a albumina, e 10% forma complexos com aniões como o citrato, o bicarbonato e o fosfato.⁹⁰

A hipoalbuminémia é a causa mais comum de diminuição do cálcio total plasmático.⁹¹ No 1º dia de internamento a doente tinha 2.2 g/dL de albumina plasmática e esta terá sido a causa principal da hipocalcémia total.

No entanto, no 4º dia de internamento a calcémia total desceu ligeiramente para 7.4mg/dL e a albuminémia aumentou. Não foi medido o cálcio ionizado, mas este facto sugere que houve diminuição da fracção ionizada do cálcio plasmático.

O uso de diuréticos de ansa⁹², a sépsis⁹³ e a alcalose⁹⁴ podem provocar diminuição do cálcio plasmático ionizado. Como já foi discutido, houve administração de Furosemida até ao último dia e a doente manteve alcalose durante todo o internamento.

Evolução do Estado Infeccioso

Como já foi referido, a doente deu entrada no SU com infecção urinária, pneumonia e sépsis.

No 1º dia de internamento, altura em que se iniciou a administração de Amoxicilina+Ácido Clavulânico, a PCR era superior a 90 mg/L.

Os resultados das culturas de sangue e de expectoração foram conhecidos no 6º dia de internamento, revelando-se positivas para *Escherichia coli* e *Enterobacter cloacae* respectivamente. A Amoxicilina+Ácido Clavulânico é eficaz contra *Escherichia coli* mas não contra *Enterobacter cloacae*, pelo que se compreende que ao 4º dia a PCR se mantivesse em 86,5 mg/L (Gráfico 21).

Dada a fraca resposta do estado infeccioso ao antibiótico que estava a ser usado, foi adicionada Claritromicina no dia 4.

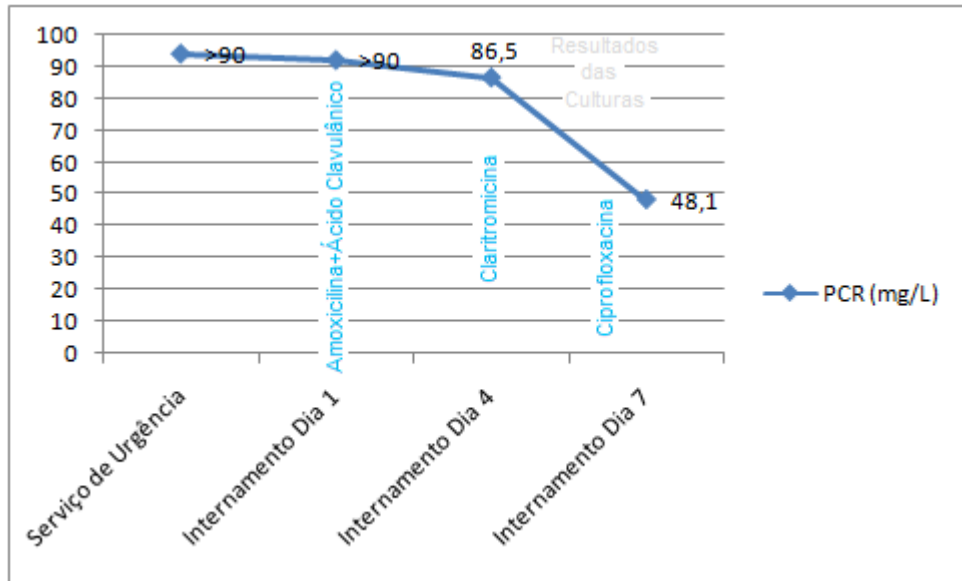


Gráfico 21 - Evolução dos níveis de PCR ao longo do Internamento e sua relação com a Antibioterapia.

Conhecidos os resultados das culturas interrompeu-se a antibioterapia em curso e iniciou-se a administração de Ciprofloxacina. No 7º dia de internamento o valor da PCR era de 48,1 mg/L.

Quanto aos leucócitos, o seu valor desceu de 30.500/ μ L no dia 1, para 13.400/ μ L no dia 7, melhorando a neutrofilia e a linfocitopenia, como é possível observar nos gráficos 22 e 23.

De facto, sabe-se que pacientes sépticos apresentam alterações da apoptose celular, que está significativamente aumentada nos linfócitos e diminuída nos neutrófilos.⁹⁵

A doente manteve-se pirética, com temperatura superior a 38°C, durante todo o internamento (Gráfico 24).

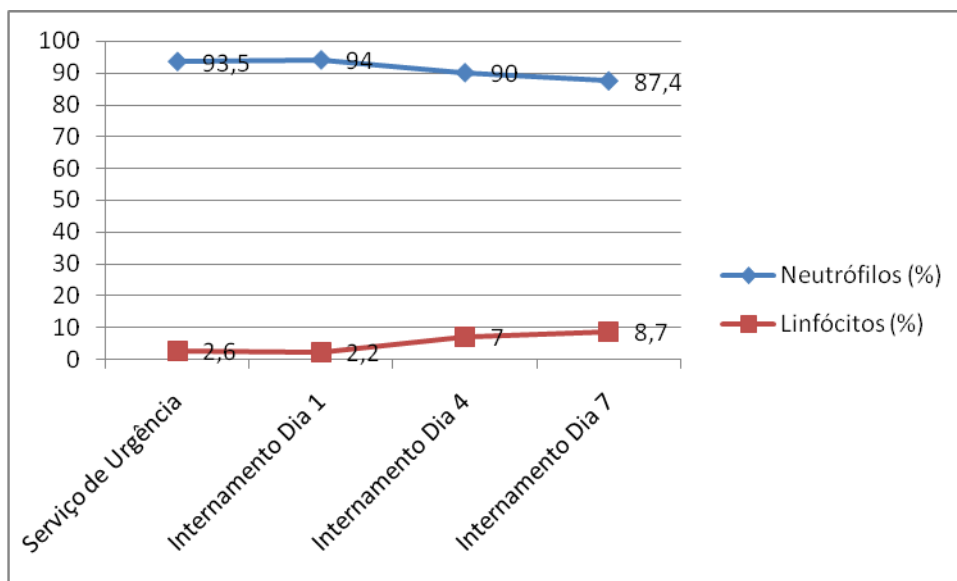


Gráfico 22 - Evolução dos níveis de Neutrófilos e de Linfócitos ao longo do Internamento.

Assim, a antibioterapia empírica administrada inicialmente permitiu iniciar o combate à infecção urinária e à sépsis, mas não surtiu efeito contra o agente causal da pneumonia, uma vez que este não lhe era sensível.

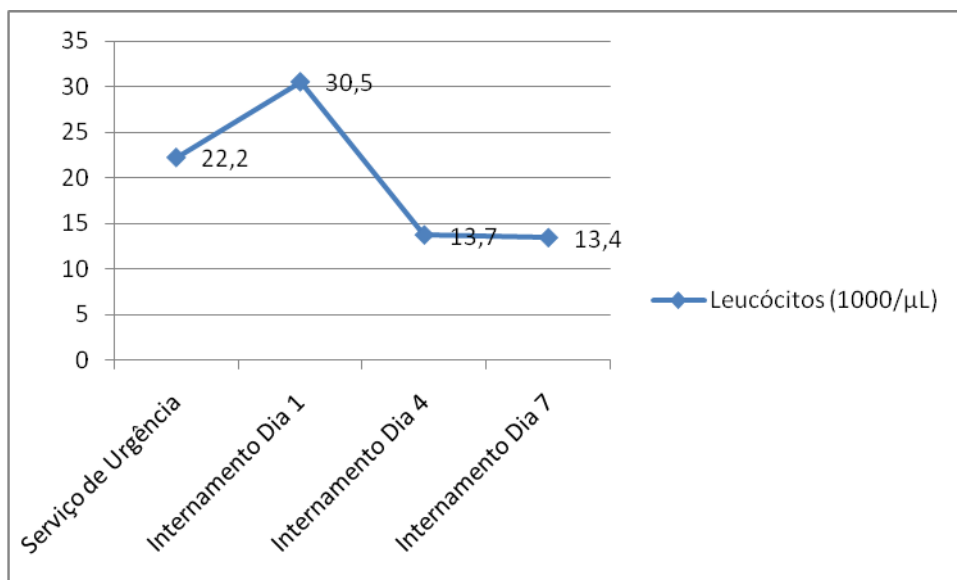


Gráfico 23 - Evolução dos níveis de Leucócitos durante a Estadia no Hospital.

O teste de sensibilidade antibiótica indicava a Ciprofloxacina como antibiótico eficaz contra ambos os microrganismos identificados nas culturas e, deste modo, iniciou-se a sua administração ao 6º dia.

Apesar da evolução laboratorial positiva ao longo do internamento, a doente continuou com febre até à data da morte, sugerindo que o estado infeccioso se manteve.

Provavelmente a infecção urinária e a sépsis encontravam-se em processo de resolução enquanto a pneumonia progrediu até à administração da Ciprofloxacina.

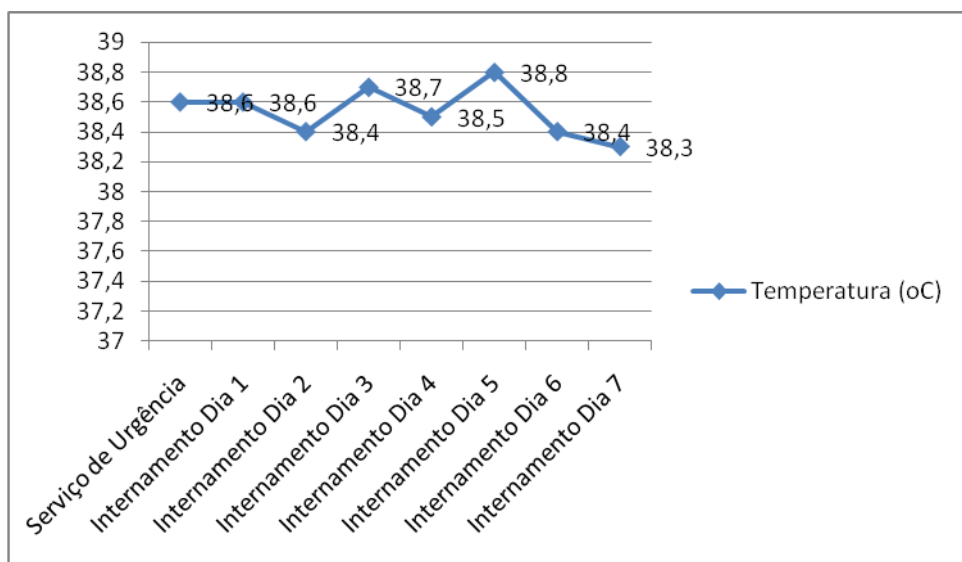


Gráfico 24 - Evolução da Temperatura durante a Estadia no Hospital.

O atraso no controlo da infecção pulmonar, ao dificultar a oxigenação sanguínea, poderá ter contribuído para a morte desta doente.

Eventual Causa de Morte

Às 6 horas da manhã do oitavo dia de internamento a doente foi encontrada morta. Não foi realizada autópsia e deste modo desconhece-se o motivo do falecimento.

A análise da evolução clínica e laboratorial até ao último dia de vida revela-nos que a doente recuperou completamente as funções renal e hepática. Do ponto de vista cardiocirculatório, a doente manteve a arritmia mas elevou os níveis de pressão arterial, que eram normais no dia 7 de internamento. Nessa altura continuava com disfunção respiratória e conseqüente hipoxémia, disfunção cerebral no estado estuporoso, e disfunção hematológica com anemia e trombocitopenia. Hidroelectroliticamente, como já foi discutido, durante o internamento tiveram início e agravaram-se progressivamente hipernatrémia e hipocaliémia.

Tomando em consideração o quadro clínico-laboratorial, serão discutidas seguidamente eventuais causas explicativas de morte nesta doente.

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é uma complicação frequentemente fatal de trombose venosa (TV), sendo uma das causas mais comuns de morte súbita.^{96,97}

A trombose das veias é desencadeada por estase venosa, hipercoagulabilidade e inflamação da parede dos vasos, que em conjunto se denominam tríade de *Virchow*.⁹⁸

Evidências crescentes sugerem que a TV profunda espontânea e o TEP quase sempre estão relacionados com um estado de hipercoagulabilidade.⁹⁷ A este propósito convém lembrar que, como já discutido anteriormente, a sépsis está associada à activação da cascata da coagulação.

São múltiplas as condições que estão relacionadas com TV e TEP. Alguns desses factores de risco estavam presentes nesta doente e incluíam idade avançada, ICC, AVC e imobilização no leito que se prolongou durante uma semana.⁹⁹

Um estudo realizado em 2000 revela que pacientes institucionalizados não submetidos a cirurgia têm uma probabilidade de padecerem de TV profunda ou TEP cerca de 8 vezes maior que pacientes não institucionalizados. O mesmo estudo afirma que pacientes com doença neurológica com parésia das extremidades têm um risco aumentado de cerca de 3 vezes de tromboembolismo venoso.¹⁰⁰ Esta doente encontrava-se hemiparética.

Após a admissão no internamento foi iniciada a administração de Enoxaparina. A terapia anticoagulante utilizada profilaticamente demonstrou reduzir a incidência de TEP.¹⁰¹ No entanto, o facto de estar a ser utilizada nesta doente não impede que TEP possa ter ocorrido. Acresce o facto de, como já referido, as análises efectuadas mostrarem uma diminuição dos TP e TTPA durante o internamento, e não um aumento como seria expectável tomando em consideração que estava a ser administrada Enoxaparina.¹⁰²

Assim, pelos motivos avançados, TEP secundário a TV profunda poderá ter causado a morte da doente.

A morte cardíaca súbita (MCS) é uma morte inesperada devida a causas cardíacas, ocorrendo num curto período de tempo numa pessoa com doença cardíaca conhecida ou desconhecida, na qual nenhuma condição fatal diagnosticada previamente é aparente.

A maior parte dos casos de MCS está relacionada com arritmias cardíacas e os mecanismos electrofisiológicos mais comuns são as taquiarritmias como a fibrilhação ventricular (FV) e a taquicardia ventricular (TV).

A fisiopatologia subjacente à MCS envolve a interacção complexa entre factores estruturais e funcionais.¹⁰³ Factores estruturais incluem doença das artérias coronárias, cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada, distúrbios inflamatórios ou infiltrativos e anormalidades electrofisiológicas estruturais. Factores funcionais constituem-se como alterações do fluxo sanguíneo coronário, estados de débito cardíaco diminuído, anormalidades metabólicas sistémicas, distúrbios neurofisiológicos e resposta a tóxicos ou fármacos.¹⁰³

Apesar de um único mecanismo poder não ser suficiente para desencadear MCS, uma combinação de factores pode levar o coração a atingir o limiar de FV ou TV.

A doente deste caso tinha antecedentes de cardiopatia isquémica e de hipertensão, e o Rx mostrava aumento do índice cardio-torácico. Doença aguda das artérias coronárias é causa frequente de MCS provocada por FV e TV¹⁰⁴ e mais uma vez é importante referir que existe uma relação próxima entre a presença de citocinas inflamatórias e um estado pró-coagulante em pacientes

com sépsis severa¹⁰⁵, estado este que pode conduzir a enfarto do miocárdio.¹⁰⁶ Existia também bloqueio completo de ramo esquerdo que, raramente, pode levar a bloqueio cardíaco completo.¹⁰⁷ Por outro lado, antes do internamento a doente estava medicada com Digoxina para tratamento de FA e a auscultação durante o internamento revelava arritmia condicente com a irregularidade da resposta ventricular típica de FA.¹⁰⁸ À chegada ao SU já estava presente a arritmia pelo que, supondo que esta estava controlada pela terapêutica, a FA poderá ter sido precipitada pelas infecções.¹⁰⁹ Observações indicam que a FA facilita a indução de arritmias ventriculares.¹¹⁰

Funcionalmente, a doente provavelmente apresentava algum grau de descompensação aguda da ICC crónica, que clinicamente se evidenciava por edema ligeiro, e que se gerou pelos motivos já explicados e porque foi interrompida a terapêutica para a ICC. Os outros factores presentes eram a hipoxémia, a hipocaliémia e a hipocalcémia, todos conhecidos pelas suas propriedades arritmogénicas. Quanto ao uso de fármacos, a hipocaliémia pode também potenciar as arritmias induzidas por digitálicos⁸⁵, mas a administração de Digoxina foi interrompida após a chegada ao Hospital. Para além dos fármacos utilizados para terapêutica de problemas cardíacos, outros fármacos, como a Claritromicina utilizada nesta doente, podem prolongar o intervalo QT e assim aumentar o risco de MCS.¹¹¹ No entanto, a Claritromicina só foi utilizada entre os 4º e o 6º dias de internamento.

Concluindo, esta doente reunia um conjunto de factores estruturais e funcionais que poderiam conduzi-la a MCS.

Como já referido, a doente chegou ao Hospital com AVC isquémico que poderá ter sido desencadeado pelas alterações hematológicas decorrentes do estado séptico, e que só se confirmou radiologicamente ao 4º dia de internamento.

A isquémia provocada por AVC resulta em edema cerebral. O edema cerebral severo está associado a elevação da pressão intracraniana que pode conduzir a herniação cerebral.^{112,113,114}

Num estudo publicado em 2001 a taxa de mortalidade 30 dias após AVC isquémico foi de 5.3% e a herniação cerebral causou morte precoce em 52%.¹¹⁵

Assim, progressão de edema cerebral provocado pelo AVC isquémico poderá ter resultado em morte devido a herniação cerebral.

A hemorragia intracerebral (HIC) espontânea define-se como um coágulo sanguíneo que se origina no parênquima cerebral na ausência de trauma ou cirurgia.¹¹⁶ Pode classificar-se em primária ou secundária dependendo da causa subjacente da hemorragia. A HIC primária deve-se a ruptura espontânea de pequenos vasos danificados por hipertensão arterial ou angiopatía amilóide. A HIC secundária está associada com várias condições congénitas e adquiridas como anomalias vasculares, coagulopatias, tumores e diversas terapias farmacológicas.¹¹⁷

O dano cerebrovascular de pequenas artérias e arteríolas devido a hipertensão crónica é a causa mais significativa de HIC primária.¹¹⁶ A doente

tinha antecedentes de hipertensão e teve picos elevados de pressão arterial durante o internamento (Gráfico 1).

Por outro lado, pacientes com coagulopatia, seja ela adquirida ou congénita, também têm um maior risco de HIC.

A terapêutica anticoagulante é um factor de risco bem estabelecido para HIC, especialmente em pacientes idosos.¹¹⁸ Esta doente recebeu Enoxaparina desde o início do internamento. Ainda assim, como já foi discutido, os TP e TTPA mantiveram-se sempre dentro dos limites da normalidade.

A trombocitopenia, presente durante todo o internamento neste caso, está relacionada com um risco aumentado de hemorragia e pacientes severamente trombocitopénicos com contagens plaquetares inferiores a $50 \times 10^9/L$ têm um risco de hemorragia 4 a 5 vezes maior que aqueles com contagens plaquetares superiores, sendo que 88% dos pacientes com HIC têm contagens plaquetares abaixo de $100 \times 10^9/L$.¹¹⁹

A sépsis também é um factor que foi associado a HIC não hipertensiva.¹²⁰

Finalmente, enfarto cerebral passado, cuja sequela neurológica era evidente nesta doente, parece associar-se a risco aumentado de HIC.¹²¹

Também poderá pensar-se na possibilidade de transformação hemorrágica do AVC isquémico.

O enfarto hemorrágico define-se como um enfarto isquémico em que existe uma área de sangramento no tecido cerebral isquémico, e que pode incluir pequenas hemorragias mas também grandes áreas envolvendo lesões corticais e profundas.¹²²

Ocorre hemorragia numa área de enfarto isquémico quando o sangue extravasa através das paredes dos vasos sanguíneos danificados pela isquémia, situação que requer dano isquémico de severidade e duração suficientes para alterar a integridade e a permeabilidade da parede dos vasos, e reperfusão adequada, directa ou colateral, do tecido isquémico.¹²³

A transformação hemorrágica de AVC isquémico é frequente, 43% no estudo prospectivo de *Hornig et al*¹²⁴, e a administração de Heparina, como se verificou neste caso, aumenta ainda mais a sua probabilidade.^{125,126}

Adicionalmente, a doente recebeu Aspirina até ao dia da ida ao SU. As alterações induzidas pela Aspirina nas plaquetas não podem ser reparadas durante o seu tempo de vida, que é de aproximadamente 8 a 10 dias, e estes efeitos prolongados combinados com o anticoagulante poderão ter potenciado a conversão do AVC isquémico em AVC hemorrágico.^{127,128}

Transformação hemorrágica clinicamente significativa acontece mais frequentemente nos primeiros dias após o início de AVC isquémico. No entanto esta também ocorre mais tarde. O estudo de *Hornig et al*, referido anteriormente, demonstrou 39% de ocorrências na primeira semana, 54% na segunda semana e 7% na terceira semana, sendo que só se verificou deterioração clínica em 3 pacientes, todos na primeira semana.¹²⁴

A segunda TAC-CE, realizada no 4º dia de internamento, não evidenciava sinais de AVC hemorrágico, mas é possível que um possa ter ocorrido após esta data. O facto de se terem iniciado períodos de apneia na última noite de internamento é sugestivo desta possibilidade.

Em conclusão, antecedentes de hipertensão arterial e de AVC isquémico passado, juntamente com trombocitopenia severa e sépsis, ou alternativamente transformação hemorrágica do AVC isquémico recente, podem ter provocado HIC. Uma grande hemorragia pode aumentar a pressão intracraniana até ao nível da pressão sanguínea e, dependendo da localização do coágulo, isto pode resultar em herniação cerebral, compressão do tronco cerebral e morte.

Conclusão

A sépsis é um processo clínico-patológico contínuo que em casos graves pode progredir para sépsis severa e disfunção multi-orgânica.

A doente deste caso desenvolveu uma resposta inflamatória sistémica a infecção por *Escherichia coli* que progrediu para a corrente sanguínea, provavelmente, a partir de um foco no tracto urinário. Simultaneamente ocorreram pneumonia e AVC isquémico.

Os mediadores da sépsis resultaram em sépsis severa e disfunção multi-orgânica. A hipotensão associada à sépsis que se registava à chegada ao SU resultou em hipoperfusão orgânica, nomeadamente hepática, renal e cerebral. Adicionalmente observaram-se disfunção respiratória, disfunção hematológica, disfunção cerebral e alterações metabólicas. Factores iatrogénicos contribuíram para as alterações hidroelectrolíticas e do pH sanguíneo verificadas.

A interacção complexa entre os condicionalismos estruturais e funcionais presentes, pré-existentes e que evoluíram durante a sépsis, originou um quadro clínico que teve a morte como desfecho final. Neste sentido, MCS, TEP e herniação cerebral decorrente de AVC são causas possíveis de morte.

A compreensão da progressão dos processos clínico-patológicos globais que caracterizaram este caso permite perspectivar planos de actuação terapêutica no paciente séptico, de modo a melhorar o prognóstico da sépsis.

Bibliografia

- ¹ Hotchkiss R. S. & Karl I. E. 2003, “The Pathophysiology and Treatment of Sepsis”, *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 2, pp. 138-150.
- ² Paterson R. L. & Webster N. R. 2000, “Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome”, *Journal of the Royal College of Surgeons*, vol. 45, no.3, pp. 178-182.
- ³ Calandra T. & Cohen J. 2005, “The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit”, *Critical Care Medicine*, vol. 33, no. 7, pp. 1538-1548.
- ⁴ Macfarlane J. T., Boswell T., Douglas G., Finch R., et al. 2001 “BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults”, *Thorax*, 56, (suppl. IV): iv1-iv64.
- ⁵ Froes F. & Vicência R. 1999, “Pneumonia da Comunidade em Portugal Continental - Internamentos Hospitalares em 1997”, *Revista Portuguesa Pneumologia*, 5:477-485.
- ⁶ Froes F. 2003, “Pneumonia da Comunidade no Adulto em Portugal Continental - Incidência e Mortalidade dos Internamentos Hospitalares nos anos de 1998 a 2000”, *Revista Portuguesa Pneumologia*, 3:187-194.
- ⁷ Cunha B. A. 2007, “Pneumonia, Community-Acquired”, *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPIC3162.HTM>
- ⁸ Mandell L. A. et al 2003, “Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults”, *Clinical Infectious Diseases*, 37:1405–1433.
- ⁹ Fraser S. L. 2007, “Enterobacter Infections”, *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPIC678.HTM>
- ¹⁰ Janssens J. P. 2005, “Pneumonia in the elderly (geriatric) population”, *Current opinion in pulmonary medicine*, vol. 11, no. 3, 226-230.

-
- ¹¹ Vourganti S. 2008, "Hydronephrosis and Hydroureter ", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic1055.htm>
- ¹² Cunha B. A. 2006, "Sepsis, Bacterial", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPI3163.HTM>
- ¹³ Beers M. H. 2005, "Urinary Tract Infections", *The Merck Manual of Health and Aging*, [Online] Available at: http://www.merck.com/pubs/mmanual_ha/sec3/ch56/ch56a.html
- ¹⁴ Shoff W. H. 2007, "Pyelonephritis, Acute", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPI2843.HTM>
- ¹⁵ Ronald A. 2002, "The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens", *The American Journal of Medicine*, Volume 113, Issue 1, pp. 14-19.
- ¹⁶ Eleftherios Mylonakis 2007, "Escherichia Coli Infections", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPI734.HTM>
- ¹⁷ Bone R. C., Sibbald W. J. and Sprung C. L. 1992, "The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure", *Chest*, 101: 1481-1483.
- ¹⁸ Sharma S. 2006, "Multisystem Organ Failure of Sepsis", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPI3372.HTM>
- ¹⁹ Beal A. L. and Cerra F. B. 1994, "Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction", *The Journal of the American Medical Association*, vol. 271, no. 3, pp. 226-233.
- ²⁰ Cavazoni S. L. Z. and Dellinger R. P. 2006, "Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion", *Critical Care* 2006, vol. 10 (Suppl. 3): S2.
- ²¹ Rees D. D., Monkhouse J. E., Cambridge D., Moncada S. 1995, "The role of nitric oxide in a conscious mouse model of endo-toxin shock", *British Journal of Pharmacology*, 114: 123P.

-
- ²² Grover R, Lopez A, Lorente J. 1999, "Multi-center, randomized, placebo-controlled, double blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock", *Critical Care Medicine*, 27: A33.
- ²³ Nootboom A., van der Linden C. J. and Hendriks T. 2005, "Whole blood-mediated endothelial permeability and adhesion molecule expression: a model study into the effects of bacteria and antibiotics", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55, pp. 150–156.
- ²⁴ Grocott-Masson R. M., Shah A.M. 1998, "Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications" *Intensive Care Medicine*, 24: pp. 286-295.
- ²⁵ YAMASAKI N. 2003, "Heart Failure in the Elderly", *Internal Medicine*, vol. 42, no. 5, pp. 383-388.
- ²⁶ Tsuyuki R. T. [et al] 2001, "Acute Precipitants of Congestive Heart Failure Exacerbations", *Arch Intern Med.*, vol. 161, no. 19, pp. 2337-2342.
- ²⁷ Wedzicha D. 1993, "Hypoxia and the heart", *British Heart Journal*, 69: 3-5.
- ²⁸ CUNHA B. A. 2005, "Severe Community-Acquired Pneumonia: Determinants of Severity and Approach to Therapy", *Infections in medicine*, vol. 22, no. 2, pp. 53-58.
- ²⁹ Mancebo J. 2001, "Acute respiratory distress syndrome", *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, vol. 48, no. 10, pp. 465-470.
- ³⁰ Abraham E. 2001, "Managing Acute Respiratory Distress Syndrome: A New Approach in Which Less Achieves More", *Medscape*, [Online] Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/413116_1
- ³¹ LaRosa S. P. 2002, "Sepsis", *The Cleveland Clinic Center for Continuing Education*, [Online] Available at: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/infectiousdisease/sepsis/sepsis.htm>
- ³² Schrier R. W. and Wang W. 2004, "Acute Renal Failure and Sepsis", *The New England Journal of Medicine*, Volume 351, no 2, pp. 159-169.

-
- ³³ Langenberg C. [et al] 2005, "Renal blood flow in sepsis", *Critical Care*, 9:R363-R374.
- ³⁴ Agraharkar M. 2007, " Acute Renal Failure", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic1595.htm>
- ³⁵ Aird W. C. 2003, "The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome", *Blood*, vol. 101, no. 10, pp. 3765-3777.
- ³⁶ Pustavoitau A. and Stevens R. D. 2008, "Mechanisms of Neurologic Failure in Critical Illness", *Critical Care Clinics*, vol. 24, no. 1, pp. 1–24.
- ³⁷ Green R., Scott L. K., Minagar A. and Conrad S. 2004, "Sepsis associated encephalopathy (SAE): a review", *Frontiers in bioscience*, 9: 1637-1641.
- ³⁸ Maramattom B. V. 2007, "Sepsis associated encephalopathy", *Neurological Research*, vol. 29, no. 7, pp. 643-646.
- ³⁹ Consales G., De Gaudio A. R. 2005, "Sepsis associated encephalopathy", *Minerva Anestesiologica*, 71 (1-2): 39-52.
- ⁴⁰ Leon A., Lepousé C., Floch T. and Graftieaux J.P. 2006, "Brain injury during severe sepsis", *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, vol. 25, no. 8, pp. 863-867.
- ⁴¹ Braunwald E. et al 2001, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, USA, p. 1636.
- ⁴² Sharshar T., Hopkinson N. S., Orlikowski D., Annane D. 2005, "Science review: The brain in sepsis—culprit and victim", *Critical Care*, 9:37-44.
- ⁴³ Braunwald E. et al 2001, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, USA, p. 1632.
- ⁴⁴ Braunwald E. et al 2001, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, USA, p. 209.
- ⁴⁵ Braunwald E. et al 2001, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, USA, p. 210.

-
- ⁴⁶ Braunwald E. et al 2001, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, USA, p. 1635.
- ⁴⁷ Braunwald E. et al 2001, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, USA, p. 1867.
- ⁴⁸ Braunwald E. et al 2001, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, USA, p. 1868.
- ⁴⁹ Yaseen S. 2007, "Metabolic Alkalosis", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPIC1459.HTM>
- ⁵⁰ Chassagne P. et al 2006, "Clinical presentation of hypernatremia in elderly patients: a case control study", *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 54, no. 8, pp. 1225-1230.
- ⁵¹ Tierney L. M. Jr. et al 2006, *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*, Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, p. 1231.
- ⁵² Tintinalli J. E. et al 2004, *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, MacGraw-Hill, USA, p. 235.
- ⁵³ Tierney L. M. Jr. et al 2006, *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*, Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, p. 1423.
- ⁵⁴ Levi M. 2006, "Disseminated Intravascular Coagulation", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic577.htm>
- ⁵⁵ Taylor F. B. Jr. 2001, "Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation", *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 86, no. 5, pp. 1327-1330.
- ⁵⁶ Favara B. 1992, " Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a hemophagocytic syndrome", *Seminars in Diagnostic Pathology*, vol. 9, no. 1, pp. 63-74.
- ⁵⁷ Fisman D. N. 2000, "Hemophagocytic syndromes and infection", *Emerging Infectious Diseases*, vol. 6, no. 6, pp. 601-608.

-
- ⁵⁸ Stéphan F., Thiolière B., Verdy E. and Tulliez M. 1997, "Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock", *Clinical Infectious Diseases*, vol. 25, no. 5, pp. 1159-1164.
- ⁵⁹ François B., Trimoreau F., Vignon P., Fixe P., Praloran V. and Gastinne H. 1997, "Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor", *American Journal of Medicine*, vol. 103, no. 2, pp. 114-120.
- ⁶⁰ Taniguchi T. et al 1990, "Platelet size and function in septic rats: changes in the adenylate pool", *The Journal of Surgical Research*, vol. 49, no. 5, pp. 400-407.
- ⁶¹ PIAGNERELLI M. [et al] 2007, "Anemia in sepsis: the importance of red blood cell membrane changes", *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 9: 143-149.
- ⁶² Piagnerelli M. [et al] 2006, "Iron Administration in the Critically Ill", *Seminars in Hematology*, 43 (suppl .6): S23-S27.
- ⁶³ Simchon S., Jan K. M. and Chien S. 1988, "Studies on sequestration of neuraminidase-treated red blood cells", *American Journal of Physiology*, 254: H1167–1171.
- ⁶⁴ Piagnerelli M., Boudjeltia K. Z., Vanhaeverbeek M. and Vincent J. L. 2003, "Red blood cell rheology in sepsis", *Intensive Care Medicine*, vol. 29, no. 7, pp. 1052-1061.
- ⁶⁵ Guyton and Hall 2002, *Tratado de Fisiologia Médica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 394-400.
- ⁶⁶ Liolios A. 2002, "Researchers Look at the Coagulation Pathways for Their Next Treatment for Severe Sepsis", *Medscape*, [Online] Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/443579>
- ⁶⁷ EBERT E. C. 2006, "Hypoxic Liver Injury", *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 81, no. 9, pp. 1232-1236.

-
- ⁶⁸ Dahn M. S., Wilson R. F., Lange P., Stone A. and Jacobs L. A. 1990, "Hepatic parenchymal oxygen tension following injury and sepsis", *Archives of Surgery*, Vol. 125, No. 4, pp. 441-443.
- ⁶⁹ Trauner M., Fickert P. and Stauber R. E. 1999, "Inflammation-induced cholestasis", *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 14, no. 10, pp. 946–959.
- ⁷⁰ Longmore M. 2007, *Oxford Handbook of Clinical Medicine*, Oxford University Press, New York, p. 678.
- ⁷¹ Peralta R. 2006, "Hypoalbuminemia", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/Med/topic1116.htm>
- ⁷² VINCENT J. L. & WEBB A. R. 2003, "Albumin", *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, vol. 5, no. 1, pp. 16-19.
- ⁷³ VINCENT J. L. 2003, "Should Albumin Be Used to Correct Hypoalbuminemia in the Critically Ill? Yes", *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, vol. 5, no. 4, pp. 397-400.
- ⁷⁴ Ruot B. [et al] 2003, "Increased albumin plasma efflux contributes to hypoalbuminemia only during early phase of sepsis in rats", *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 284, no. 3, pp. 707-713.
- ⁷⁵ Maier K. P., "Protein metabolism and urea synthesis", in: Holm E. & Kasper H. 1985, *Metabolism and Nutrition in Liver Disease*, Springer, Lancaster, p. 31, Google Books, [Online] Available at: http://books.google.com/books?id=cTYdulV0n5UC&pg=PT53&hl=pt-PT&source=gbs_toc_r&cad=0_0&sig=YNmG7Q96RZ-Z6Ti6a3YZrMrexKc
- ⁷⁶ Hayes J. A. 2005, "Respiratory Alkalosis", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPIC2009.HTM>
- ⁷⁷ Bret A. N. 2008, "Lactic Acidosis", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/TOPIC291.HTM>

-
- ⁷⁸ Pham T. Q. 2007, "Hypernatremia", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/topic1089.htm>
- ⁷⁹ Beers M. H. 2006-2008, "Hypernatremia", *The Merck Manual Medical Library*, [Online] Available at: <http://www.merck.com/mmpe/sec12/ch156/ch156e.html>
- ⁸⁰ Stephanides S. L. 2007, "Hypernatremia", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/topic263.htm>
- ⁸¹ Walker H. K., Hall W. D. and Hurst J. W. 1990, *Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations*, Butterworth Publishers, Stoneham.
- ⁸² Guyton and Hall 2002, *Tratado de Fisiología Médica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 252-260
- ⁸³ Guyton & Hall 2002, *Tratado de Fisiología Médica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 306
- ⁸⁴ Perera G. 2ª edición, *Cirugía de Urgencia*, Panamericana, Buenos Aires.
- ⁸⁵ Garth D. 2007, "Hypokalemia", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/topic273.htm>
- ⁸⁶ Plavinik F. L. 1992, "Hypokalemia, glucose intolerance, and hyperinsulinemia during diuretic therapy", *Hypertension*, vol. 19, no.2, pp. 26-29
- ⁸⁷ Marik P. E. & Raghavan M. 2004, "Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis", *Intensive Care Medicine*, vol. 30, no.5, pp. 748-756.
- ⁸⁸ Capes S. E. et al 2001, "Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview", *Stroke*, vol. 32, no. 10, pp. 2426-2432.
- ⁸⁹ Fauci A. S. et al 2008, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, USA, cap. 47.

-
- ⁹⁰ Tierney L. M. Jr. et al 2006, *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*, Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, p. 876.
- ⁹¹ Tierney L. M. Jr. et al 2006, *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*, Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, p. 877.
- ⁹² Tierney L. M. Jr. et al 2006, *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*, Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA, p. 878.
- ⁹³ Müller B. 2000, "Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors", *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 30, no. 9, pp. 823-831.
- ⁹⁴ Chernow B. 1982, "Hypocalcemia in critically ill patients", *Critical Care Medicine*, vol. 10, no. 12, pp. 848-851.
- ⁹⁵ Remick D. G. 2007, "Pathophysiology of Sepsis", *The American Journal of Pathology*, vol. 170, no. 5, pp. 1435-1444.
- ⁹⁶ Sharma S. 2006, "Pulmonary Embolism", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPI1958.HTM>
- ⁹⁷ Feied C. F. 2006, "Pulmonary Embolism", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/TOPI490.HTM>
- ⁹⁸ Pereira C. A. 1999, *Cirurgia – Patologia e Clínica*, MCGRAW-HILL, Lisboa.
- ⁹⁹ George R. B. 2005, *Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine*, Lippincott Williams & Wilkins.
- ¹⁰⁰ Heit J. A. [et al] 2000, "Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study", *Archives of Internal Medicine*, 160:809-815.
- ¹⁰¹ Hull R. D. and Graham F. P. 1998, "Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Recommendations", *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 4, no. 2, pp. 96-104.

¹⁰² MGH Pathology Service 2007, *Prothrombin Time*, Available at: <http://www.massgeneral.org/pathology/coagbook/CO004400.htm>

¹⁰³ Myerburg R. J. and Castellanos A., "Cardiovascular collapse, cardiac arrest, and sudden cardiac death", in: Braunwald E., Fauci A. S. and Kasper D. L. 1998, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, pp. 228-233.

¹⁰⁴ Young J. B. 2004, "Sudden Cardiac Death in Heart Failure: Managing the "Wild Card" of Cardiovascular Disease", *Medscape*, [Online] Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/477730>

¹⁰⁵ Bernard G. R. [et al] 2001, "Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis", *The New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 10, pp. 699-709.

¹⁰⁶ Maeder M. 2006, "Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction - Diagnostic and Prognostic Impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides", *Chest*, 129:1349-1366.

¹⁰⁷ Mart C. 2006, "Bundle Branch Block, Left", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/ped/topic2501.htm#target1S>

¹⁰⁸ Simpson C. S. 2001, "Safety and Feasibility of a Novel Rate-Smoothed Ventricular Pacing Algorithm for Atrial Fibrillation", *American Heart Journal*, vol. 142, no.2, pp. 294-300.

¹⁰⁹ Lazar J. 2007, "Atrial Fibrillation", *eMedicine*, [Online] Available at: <http://www.emedicine.com/emerg/TOPIC46.HTM>

¹¹⁰ Pedersen O. D. [et al] 2006, "Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction", *European Heart Journal*, vol. 27, no. 3, pp. 290-295.

¹¹¹ Straus S.M.J.M. 2005, "Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death", *European Heart Journal*, vol. 26, no. 19, pp. 2007-2012.

¹¹² Moore A. J. & Newell D. W. 2005, *Neurosurgery: Principles and Practice*, Springer, Stoodleigh, p. 657, *Google Books*, [Online] Available at: <http://books.google.com/books?id=soFste2casQC&pg=RA1-PA657&dq=CEREBRAL+HERNIATION+EDEMA+ISCHEMIC+STROKE&lr=&hl=pt-PT&output=html&sig=zjhDkgePiGbnKJOICFJ7vt6LGEY>

¹¹³ Vinken P. J. et al 1988, *Vascular Diseases*, Elsevier Science B. V., Amsterdam, p. 135, *Google Books*, [Online] Available at: <http://books.google.com/books?id=lpAuYtjYtiYC&pg=PA135&dq=CEREBRAL+HERNIATION+EDEMA+ISCHEMIC+STROKE&lr=&hl=pt-PT&output=html&sig=HnnbDwl05EQ-yNeLVal0Tbu5dbU>

¹¹⁴ Mills V. M. et al 1998, *Neurologic Rehabilitation: A Guide to Diagnosis, Prognosis, and Treatment Planning*, Blackwell Science, USA, p. 62, *Google Books*, [Online] Available at: http://books.google.com/books?id=pOJtonEcDykC&pg=PA62&dq=CEREBRAL+HERNIATION+EDEMA+ISCHEMIC+STROKE&lr=&hl=pt-PT&output=html&sig=4YZRXVVJXjQlxxuLUN1nK5_NMCo

¹¹⁵ Lee B. I. 2001, "Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions", *Cerebrovascular Diseases*, vol. 12, no. 3, pp. 145-151.

¹¹⁶ Fewel M. E. et al 2003, "Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Review", *Neurosurgical Focus*, vol. 15, no. 4, pp. 1-16.

¹¹⁷ Quinones-Hinojosa A. et al 2003, "Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Due to Coagulation Disorders", *Neurosurgical Focus*, vol. 15, no. 4, pp. 1-17.

¹¹⁸ Fogelholm R. et al 1992, "Anticoagulant treatment as a risk factor for primary intracerebral haemorrhage", *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 55, no. 12, pp. 1121-1124.

-
- ¹¹⁹ Levi M. & Opal S. M. 2006, "Coagulation abnormalities in critically ill patients", *Critical Care*, vol. 10, no. 4, pp. 222.
- ¹²⁰ Oppenheim-Eden A. 1999, "Spontaneous intracerebral hemorrhage in critically ill patients: incidence over six years and associated factors", *Intensive Care Medicine*, vol. 25, no. 1, pp. 63-67.
- ¹²¹ Saloheimo P. 2005, "Risk factors and outcome of primary intracerebral hemorrhage with special reference to aspirin", *University of Oulu*, [Online] Available at: <http://herkules.oulu.fi/isbn9514278798/index.html?lang=en>
- ¹²² Kitagawa Y. 2001, "Pathogenesis of Hemorrhagic Cerebral Infarction", *Internal Medicine*, vol. 40, no. 7, pp. 559-560.
- ¹²³ Caplan L. R. 1999, "Hemorrhage into Embolic Brain Infarcts", *Pharmacotherapy*, vol. 19, no.2, pp. 125-127.
- ¹²⁴ Hornig C. R. et al 1986, "Hemorrhagic cerebral infarction –A prospective study", *Stroke*, vol. 17, no. 2, pp. 179-185.
- ¹²⁵ Cerebral Embolism Study Group 1984, "Immediate Anticoagulation of Embolic Stroke: Brain Hemorrhage and Management Options", *Stroke*, vol 15, no 5, pp. 779-789.
- ¹²⁶ Drake M. E. Jr. & Shin C. 1983, "Conversion of ischemic to hemorrhagic infarction by anticoagulant administration. Report of two cases with evidence from serial computed tomographic brain scans", *Archives of Neurology*, vol. 40, no. 1, pp. 44-46.
- ¹²⁷ Patrono C. 1994, " Aspirin as an Antiplatelet Drug", *The New England Journal of Medicine*, vol. 330, no. 18, pp. 1287-1294.
- ¹²⁸ Fisher M. 1986, "Aspirin, anticoagulants, and hemorrhagic conversion of ischemic infarction: hypothesis and implications", *Bulletin of Clinical Neurosciences*, vol. 51, pp. 68-72.