CMIB – Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira

EDITOR
Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo

Ano 28 – volume 32 – 2023

Trauma

EDITORAS DO VOLUME
Mirella Cristine de Oliveira
Fernanda Baeumle Reese

AMIB
ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA

Atheneu

Série CMIB - Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira

- Volume Choque Circulatório
- Volume Gestão, Qualidade e Segurança em UTI
- Volume Terapia Nutricional no Paciente Grave
- Volume *Delirium* no Paciente Grave
- Volume Cuidados Perioperatórios no Paciente Cirúrgico de Alto Risco
- Volume Ecografia em Terapia Intensiva e na Medicina de Urgência
- Volume Sepse, 2ª Edição
- Volume Fisiologia e Farmacologia Aplicada à Medicina Intensiva: Estudo Baseado em Casos Clínicos
- Volume Cuidados Paliativos, Comunicação e Humanização em UTI
- Volume Cardiointensivismo
- Volume Doenças Cerebrovasculares
- Volume Ecografia em Terapia Intensiva e na Medicina de Emergência, 2ª Edição
- Volume Gestão, Qualidade e Segurança em UTI, 2ª Edição
- Volume Trauma



CMIB – Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira

EDITOR
Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo

Ano 28 – volume 32 – 2023

Trauma

EDITORAS DO VOLUME
Mirella Cristine de Oliveira
Fernanda Baeumle Reese

AMIB
ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA

Atheneu
Rio de Janeiro • São Paulo
2024

EDITORA ATHENEU

São Paulo — *Rua Maria Paula, 123 – 13° andar – Conjuntos 133 e134*
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — *Rua Bambina, 74*
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Paulo Verardo
PRODUÇÃO EDITORIAL: MWS Design

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

T699

Trauma / editoras Mirella Cristine de Oliveira, Fernanda Baeumle Reese ; Marcos Antonio Cavalcanti Gallindo. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2024.
il. ; 24 cm. (CMIB - Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira)

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-785-5

1. Traumatologia. 2. Tratamento intensivo. I. Oliveira, Mirella Cristine de. II. Reese, Fernanda Baeumle. III. Gallindo, Marcos Antonio Cavalcanti. IV. Série.

23-86272 CDD: 617.1026
CDU: 616-001.1

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

21/09/2023 26/09/2023

Oliveira MC, Reese FB.
Série Clínicas de Medicina Intensiva Brasileira – Trauma

© Direitos reservados à Editora ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2024.

1

Resposta Neuroendócrina e Metabólica ao Trauma

Luana Alves Tannous

O trauma é responsável por 10% dos óbitos e 16% das sequelas ao redor do mundo – percentuais consideravelmente maiores do que a soma da malária, tuberculose e HIV/AIDS. Os acidentes de trânsito são a principal causa, afetando sobretudo os pacientes jovens. Outros tipos de trauma podem afetar indivíduos de todas as faixas etárias.[1-3]

A ação do trauma sobre o organismo provoca efeitos imediatos e tardios. Os primeiros são marcados por lesões teciduais e em órgãos específicos afetados pelo traumatismo.[4,5] Sem assistência médica, a maioria dos pacientes com graves lesões corporais morreria em decorrência do sangramento. No entanto, graças aos avanços dos cuidados médicos nas últimas décadas (incluindo controle cirúrgico do sangramento, uso de hemocomponentes, controle da perfusão e terapias antifibrinolíticas), a hemorragia e a coagulopatia após um trauma significativo passaram a ser mais controladas. Entretanto, a maioria dos sobreviventes de uma hemorragia maciça acaba desenvolvendo falência múltipla de órgãos, frequentemente acompanhada de sepse.[1] Essas complicações decorrem dos efeitos tardios do trauma, que se caracterizam por alterações circulatórias e metabólicas, além do comprometimento de órgãos distantes da região traumatizada.[4]

Em circunstâncias normais, a resposta metabólica à lesão representa uma reação adaptativa e benéfica por parte do hospedeiro, direcionada para a regulação precisa do meio interno. No entanto, se as lesões persistirem ou se um evento secundário ocorrer, a resposta metabólica se torna destrutiva, levando a uma perda maciça de tecido do hospedeiro e comprometimento funcional dos sistemas orgânicos.[4] Além disso, essa resposta sistêmica não apenas intensifica a lesão orgânica inicial causada pelo choque, como enfraquece a capacidade do corpo de combate infecções. Esse processo aumenta o risco de sepse, que, por sua vez, desencadeia um ciclo vicioso de inflamação, imunoparesia, liberação hormonal e infecção (Figura 1.1).

Resposta neuroendócrina ao trauma

A resposta orgânica ao trauma, seja esse cirúrgico ou acidental, inclui a ação de hormônios como catecolaminas, corticosteroides e glucagon (Tabela 1.1). Logo após a lesão, ocorre a liberação hormonal para manter a estabilidade hemodinâmica, regular a pressão arterial e o fluxo sanguíneo, além de restaurar a homeostasia (Figura 1.2).[5]

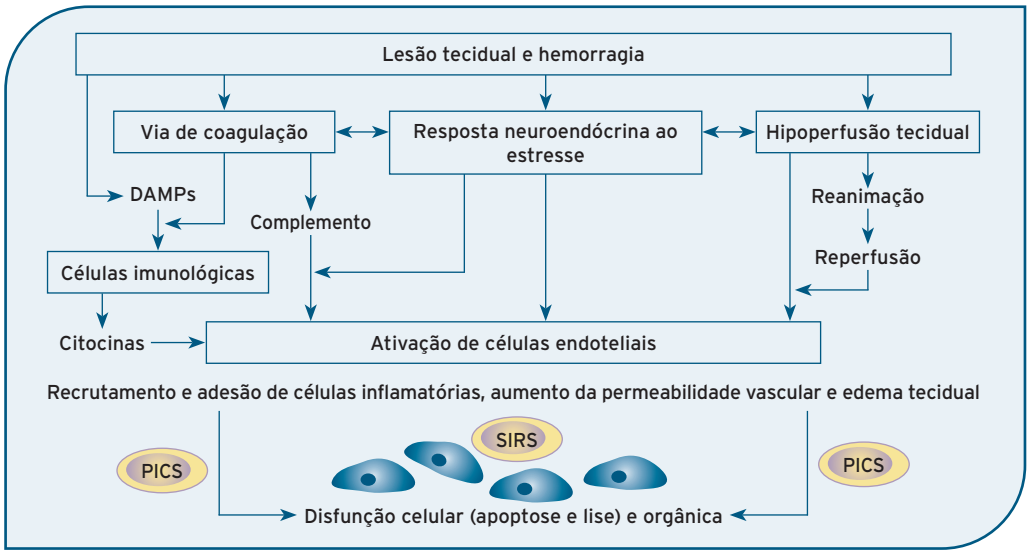


Figura 1.1. Vias de lesão tecidual e dano orgânico após o trauma. Lesão tecidual e hemorragia podem levar à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que, se persistente, pode levar à falência múltipla de órgãos. A perda da integridade endotelial pode resultar em hipoperfusão, ativação da coagulação e vias neuroendócrinas, com alteração de fatores humorais e celulares em sítios distantes do local original da lesão. DAMPs = moléculas associadas ao dano; PICS = inflamação persistente, imunossupressão e síndrome catabólica. (Fonte: Adaptada de Lancet 2014;384:1455-65.)

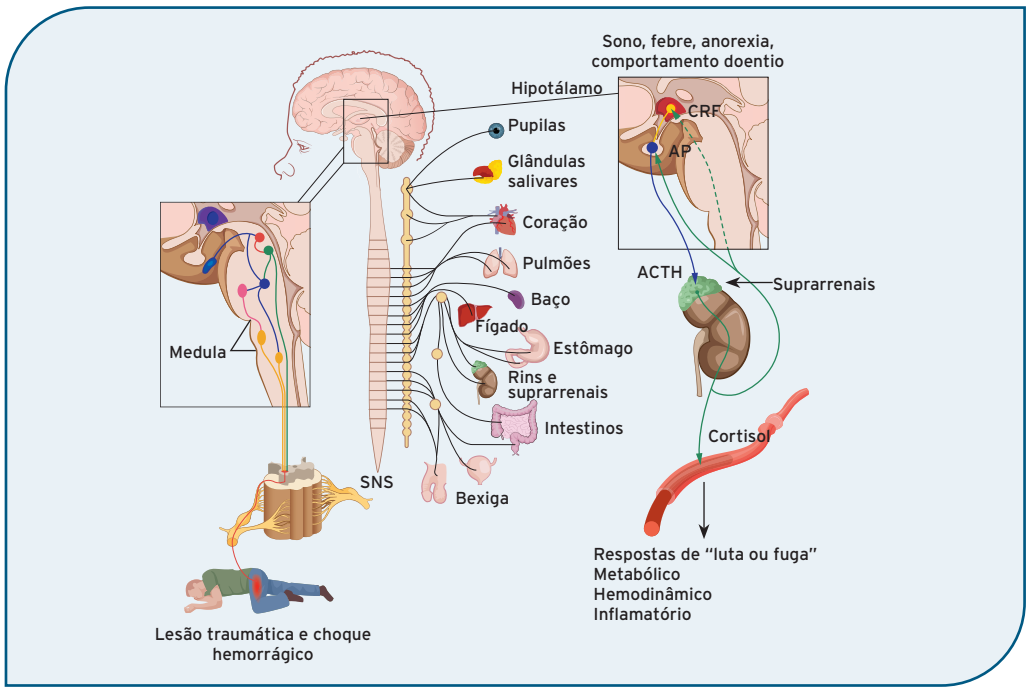


Figura 1.2. Resposta neuroendócrina. (Fonte: Desenvolvida por autoria.)

TABELA 1.1 PARTICIPAÇÃO DOS HORMÔNIOS NA RESPOSTA DO TRAUMA

Catecolaminas	Cortisol	Glucagon	Insulina	Aldosterona	Hormônio antidiurético	Hormônio do crescimento
Estimula: • Produção de lactato • Glicólise • Glicogenólise • Glicogênese • Liberação de aminoácidos • Liberação de ácidos graxos • Hipófise produz mais ACTH • Contratilidade cardíaca • Vasoconstrição • Broncodilatação Inibe: • Síntese proteica • Secreção de insulina	• Mobiliza aminoácidos dos músculos • Estimula glicogênese • Inibe síntese proteica • Inibe lipogênese	Estimula: • Glicogenólise • Glicogênese • Lipólise • Hiperglicemia • Vasodilatação • Débito cardíaco Inibe: • Insulina	• Secreção e ação inibidas pelas catecolaminas • Aumenta excreção urinária • Meia-vida diminuída	Estimula: • Eliminação de potássio • Retenção de sódio • Retenção de água • Aumento de volemia • Reabsorção de bicarbonato	Secreção elevasse 50 × Estimula: • Reabsorção de água • Vasoconstrição esplâcnica • Gliconeogênese hepática	• Inibição de insulina • Aumento da glicemia • Estimulação da lipólise • Potenciação das catecolaminas • Acúmulo de nitrogênio • Anabolismo proteico • Catabolismo lipídico e glicídico

Fonte: Autoria própria.

A prioridade é a manutenção da perfusão orgânica e o suprimento energético aos órgãos vitais. Para isso, o foco é na mobilização de fontes energéticas, conservação do volume intravascular e minimização das perdas sanguíneas.[6]

Cortisol

O cortisol é um hormônio com ação sistêmica que age na mobilização de estoques de energia.[6] Estimula a proteólise a partir do músculo esquelético, além da gliconeogênese hepática. Enquanto há inibição da captação de aminoácidos e síntese proteica.[5]

Há elevação da concentração sanguínea do cortisol logo após lesão por trauma, acompanhado do aumento do hormônio corticotrófico (ACTH) por ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, além de uma redução da quebra do cortisol mediada por enzimas metabolizadoras, com pico entre 4 e 12 horas. Conforme o grau de extensão da lesão, maior será o nível sanguíneo e o período em que permanecerá elevado.[5-7]

Em pacientes com uso crônico de corticosteroides não é observado aumento do nível sérico desses hormônios em casos de trauma; nesse caso, frequentemente, apresentam quadro clínico de hipotensão e choque.[5]

Catecolaminas

Um estímulo hipotalâmico resulta em um aumento do disparo do sistema nervoso simpático, resultando na liberação de norepinefrina – 20% e epinefrina – 80%, as catecolaminas endógenas, na corrente sanguínea. São os hormônios de ação do sistema nervoso simpático, levando o organismo a uma "reação de alerta" a estímulos como, por exemplo, o trauma.[4,6]

Causam diversos efeitos sistêmicos e hemodinâmicos no metabolismo. Do ponto de vista metabólico, sob a influência de catecolaminas, há estímulo a glicólise hepática, glicogenólise e gliconeogênese, além do aumento da produção de lactato. Por ação desses hormônios, há liberação de aminoácidos do tecido muscular, aumento da lipólise e liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea. Ocorre também a depressão de secreção de insulina e aumento dos níveis de ACTH.

Hemodinamicamente, por ação em receptores alfa e beta, há estímulo cardíaco e vasoconstrição como consequência.[5,6]

Glucagon

Liberado pelas células alfa do pâncreas, tem sua secreção estimulada por estímulo do sistema nervoso simpático e hipoglicemia. Na fase aguda do trauma, tem ação na glicogenólise e gliconeogênese hepática, além de estímulo à lipólise, que gera a liberação de ácidos graxos livres e glicerol.[5,8]

Insulina

Liberada pelas células beta do pâncreas, sofre inibição da sua ação por efeito das catecolaminas. Há aumento da excreção urinária, causando mais perda do que degradação desse hormônio.[5]

A hipoinsulinemia leva a uma tendência à manutenção de elevada glicemia em pacientes traumatizados, levando a uma condição semelhante a diabetes, ou na piora do quadro naqueles previamente diabéticos.[5]

Após o período agudo, a redução da insulina, associada à alteração dos demais hormônios, leva à mobilização e ao aumento dos níveis plasmáticos de glicose, aminoácidos e proteínas.[5,6]

Aldosterona

Como consequência da perda volêmica, diversos mecanismos compensatórios são ativados, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e liberação de ADH pela hipófise posterior.[6]

Liberada pelo córtex da suprarrenal, sua ação no sistema renal leva à reabsorção de sódio que contribui para a retenção hídrica, aumentando a volemia. Também contribui para a redução dos níveis plasmáticos de potássio e hidrogênio, e reabsorção de bicarbonato.[5,6]

Hormônio antidiurético (HAD)

Liberado pela neuro-hipófise, ou hipófise posterior,[6] tem ação osmorreguladora que promove a reabsorção de líquido livre nos túbulos distais e coletores renais, além de ação vasoativa promovendo vasoconstrição esplâncnica e metabólica estimulando gliconeogênese hepática.[5,6]

Hormônio do crescimento

A hipoglicemia decorrente de jejum, a redução de ácidos graxos e os aminoácidos e níveis aumentados de ACTH pós-trauma levam a um aumento da secreção do hormônio de crescimento. Sob ação desse há aumento da glicemia, elevação de ácidos graxos séricos, aumento da lipólise, potenciação das catecolaminas e acúmulo de nitrogênio. No metabolismo proteico, estimula a síntese, por outro lado, promove a quebra de carboidratos e lipídios.[8]

Hormônios tireoidianos

A lesão decorrente de um trauma provoca um aumento dos níveis séricos de T3, uma ação metabólica capaz de gerar aumento no consumo de oxigênio e na produção de calor. Isso ocorre por causa do aumento na oxigenação da glicólise, gliconeogênese, glicogenólise, proteólise e lipólise.[5,9,10]

Sob ação desses hormônios, a taxa metabólica e a temperatura corporal estão aumentadas, além do estímulo à absorção de carboidratos no intestino, estímulo ao sistema nervoso central e periférico. Também aumentam o número e a afinidade de receptores beta-adrenérgicos, levando a aumento da sensibilidade às catecolaminas no coração.[8]

Resposta inflamatória ao trauma

A resposta imunológica ao trauma começa 30 minutos após a agressão e é caracterizada pela ativação imediata dos monócitos, com o consequente encadeamento da cascata de complemento, ativando neutrófilos e macrófagos. Essa ativação provoca o aumento da síntese e a liberação de vários mediadores inflamatórios, chamados citocinas (Figura 1.3).[1,11,14]

Citocinas são um grupo de proteínas de baixo peso molecular que incluem interleucinas e interferons. São produzidas tanto pelas células endoteliais do local da lesão quanto por diversas células imunes do organismo, exercendo importantes efeitos na resposta ao trauma.

As citocinas têm um papel importante na mediação da inflamação e da imunidade. Facilitam a ativação e a proliferação de polimorfonucleares, promovendo assim a secreção de outras citocinas:

- À citocinas de ação pró-inflamatória: IL-1, IL-6, IL-8 e o fator de necrose tumoral α (TNF-α).
- À citocinas anti-inflamatórias: IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, fator de crescimento transformador.

As que desempenham os papéis mais importantes na regulação da resposta metabólica ao trauma são: TNF-α, interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6) e interferon (IFN). Esses polipeptídios produzidos pelo organismo em resposta ao trauma ou à necrose tecidual, bacteriemia ou endotoxemia induzem respostas adaptativas e respostas adversas, consequentemente, há uma regulação positiva de outras proteínas de fase aguda, incluindo fibrinogênio, radicais livres de oxigênio e proteases, bem como metabólitos do ácido araquidônico, incluindo tromboxanos e prostaglandinas.

O resultado dessa primeira fase do trauma tecidual é a formação de trombos, acúmulo de neutrófilos no local da lesão e ativação de

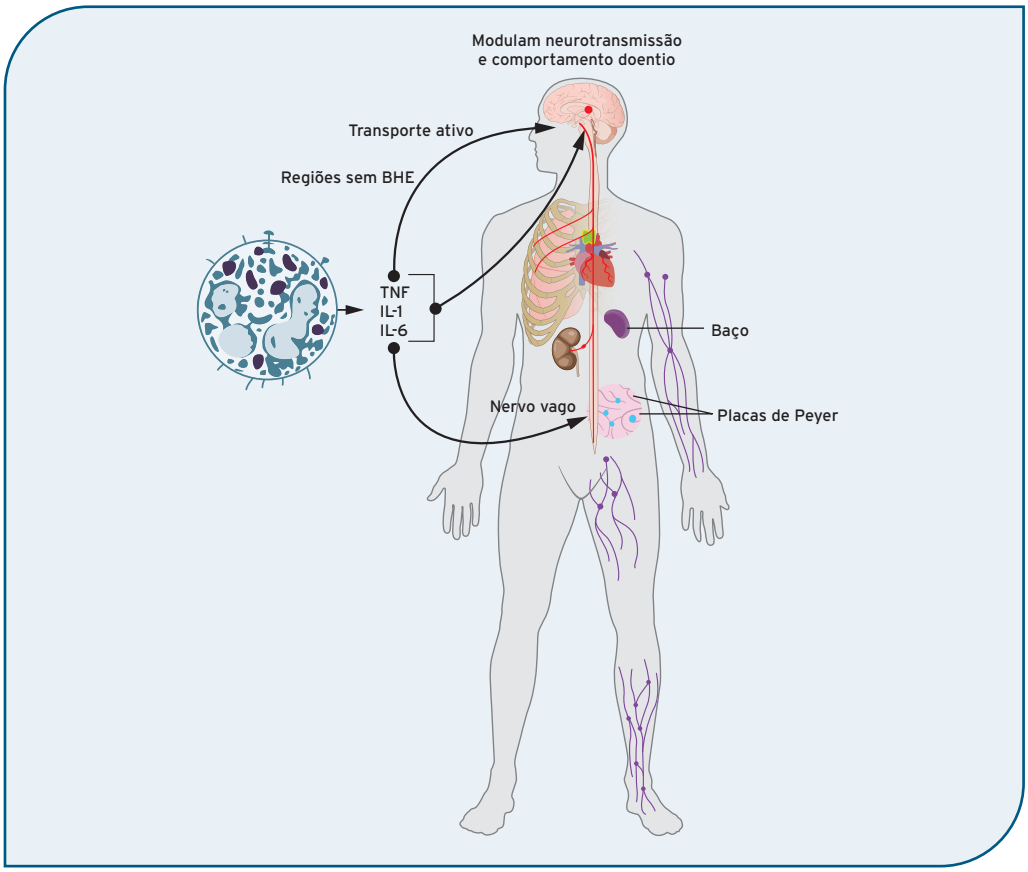


Figura 1.3. Resposta neuroendócrina e inflamatória. (Fonte: Desenvolvida por autoria.)

células mediadas e vias imunológicas humorais. Esses processos visam limitar mais danos aos tecidos e promover reparos, havendo um delicado equilíbrio entre essas vias. Quanto maior a lesão produzida pelo trauma, maior a produção de citocinas. Respostas adversas como hipotensão e disfunção de órgãos também podem ocorrer. Lesões teciduais e necrose produzidas por alta concentração de TNF-α ocorrem por seus efeitos na microcirculação, que produzem intensa inflamação, isquemia e necrose hemorrágica. O TNF-α é considerado o mediador primário dos efeitos sistêmicos da endotoxina, produzindo anorexia, febre, taquipneia, taquicardia e hipotensão.[1,11,14]

Uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) geralmente segue a lesão traumática e é o resultado da ativação deste sistema imunológico inato. O propósito dessa resposta inflamatória é limitar mais danos, limpar detritos e promover a cura; porém, segundo alguns trabalhos, a presença de uma resposta inflamatória sistêmica importante na admissão está associada a prognóstico ruim após o trauma.[13]

O grau de ativação do sistema imunológico está relacionado com a concentração de citocinas produzidas. A concentração de citocinas é aumentada logo após a agressão e pode permanecer elevada por vários dias. Níveis elevados de citocinas em pacientes feridos também estão associados à maior taxa de mortalidade, um aumento da incidência de síndrome de disfunção de múltiplos

órgãos e taxas mais altas de sepse. Essas condições são responsáveis por muitas das mortes tardias que ocorrem após o trauma, e a incidência de disfunção de múltiplos órgãos pós-traumática foi relatada em 61%, sendo considerada a maior complicação do trauma. A base fisiopatológica para essas condições é atribuída à disfunção imune.[11]

No pós-operatório e em decorrência do trauma acidental, fraturas e choque hemorrágico, podem acontecer algumas alterações das funções imunológicas, como linfopenia, diminuição da proliferação das células B e T, diminuição da atividade das células natural *killer*, aumento da IL-6, aumentando assim o risco de complicações sépticas após o choque que se segue.[12]

A ativação da imunidade inata é o resultado do dano tecidual. Tecidos lesionados liberam moléculas endógenas, chamadas alarminas, que interagem com células imunes para iniciar a resposta inflamatória tanto inata quanto adaptativa. Essas moléculas podem ser liberadas quando a célula morre, ou por células sentinelas estimuladas.[11,14]

As alarminas são multifuncionais e apresentam potente atividade antimicrobiana. Elas podem recrutar e ativar células do sistema imune inato e, indiretamente, promover respostas imunes adquiridas. Muitas moléculas com composição diferente podem funcionar como alarminas, podendo-se citar como exemplo as defensinas, catelicidinas, a neuritixima (derivada de eosinófilos), e a proteína HMGB1, além de outras moléculas como quimiocinas, e citocinas. Todas elas são liberadas em resposta ao dano tecidual e desempenham papel importante na imunidade inata e reparação tecidual.[11,14]

Atualmente, a HMGB1 (Proteína do Grupo 1 de Alta Mobilidade – *High Mobility Group Box* 1) é a única molécula alarmina com robustas evidências pré-clínicas de liberação após lesão e um *link* direto com a inflamação. Também tem sido implicada no desenvolvimento de sequelas na forma de lesão intestinal, pulmonar e hepática. Agentes terapêuticos para bloquear o receptor HMGB1 e suas interações estão atualmente em desenvolvimento.[11,15] Outra molécula estudada é o mtDNA considerado uma alarmina. Níveis elevados de mtDNA plasmáticos foram relatados após o trauma, porém a relação com carga de lesão, resultado clínico e inflamação ainda não foi demonstrada. A identificação de alarminas do trauma e das vias moleculares que desencadeiam a resposta imune podem proporcionar oportunidades para o desenvolvimento de agentes terapêuticos capazes de modular a resposta e melhorar os resultados.[11,15]

O sistema imunológico contém uma série de *feedback loops* para restaurar a homeostase. A SIRS está associada a uma resposta anti-inflamatória compensatória caracterizada por níveis elevados de citocinas anti-inflamatórias (p. ex., interleucina 10 e fator de crescimento transformador-β) e antagonistas de citocinas (p. ex., interleucina 1Ra). Dependendo do saldo entre fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, a resposta pode retornar à linha de base ou progredir, gerando uma inflamação persistente, imunossupressão e síndrome do catabolismo (PICS) com risco aumentado de disfunção multiorgânica e sepse. O risco de tal resposta inflamatória sustentada aumenta com a idade para uma determinada gravidade de trauma.

Paradoxalmente, a imunidade inespecífica aumentada na SIRS é acompanhada pela supressão da capacidade do corpo para estruturar uma defesa contra patógenos invasores. O resultado é um aumento da suscetibilidade a infecções e sepse, com os microrganismos invasores estimulando ainda mais a imunidade celular via padrões moleculares associados a patógenos (p. ex., lipopolissacarídio). Um ciclo vicioso se inicia, com SIRS resultando em inflamação e imunoparesia, o que, por sua vez, leva à sepse com mais inflamação e risco de disfunção múltipla de órgãos (Figura 1.4).[12,13] A resposta inflamatória também inclui a ativação rápida do sistema complemento – a

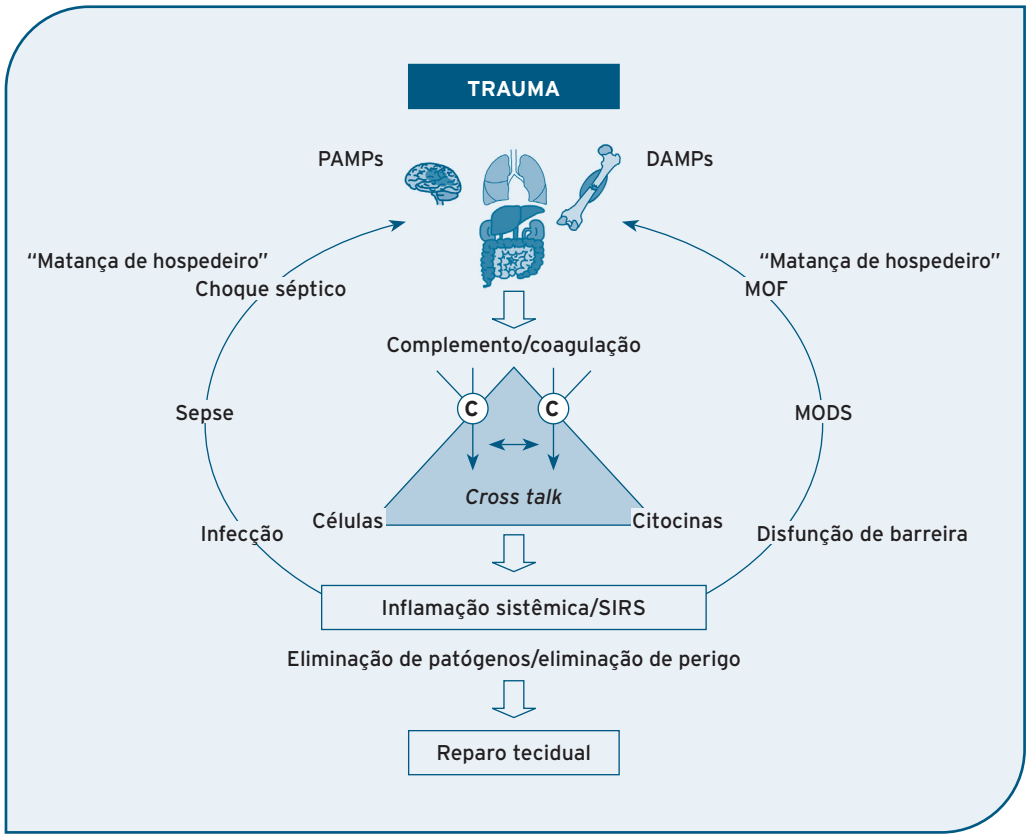


Figura 1.4. Ativação precoce induzida por trauma do sistema de complemento e coagulação e sistemas de *crosstalking*, resultando na "morte" de patógenos e na eliminação de moléculas perigosas. PAMPs = padrões moleculares associados a patógenos; DAMPs = padrões moleculares associados ao perigo; SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica; MODS = síndrome de disfunção de múltiplos órgãos; MOF = falência múltipla de órgãos.[12]

ativação inicial é seguida pelo consumo e um desequilíbrio subsequente nos componentes da cascata de complemento, um dos muitos fatores que reduzem a capacidade do corpo em se defender contra microrganismos.[1,12]

Hemostasia e inflamação

De acordo com a teoria da coagulação baseada em células, plaquetas ativadas fornecem uma superfície que promove interação de fatores de coagulação no desenvolvimento de um coágulo. Plaquetas ativadas por trauma e coagulação liberam mediadores pró-inflamatórios que estimulam o sistema imunológico, promovendo, assim, SIRS. A ativação do sistema imunológico aumenta a atividade plaquetária, gerando um ciclo de autoperpetuação. As plaquetas formam agregados plaquetários que são ativadores potentes das células imunes e causam danos às células endoteliais.

As plaquetas e neutrófilos também são as principais fontes de microvesículas e exossomos, que expressam marcadores de superfície e podem conter várias moléculas (incluindo citocinas, miRNA, metabólitos e lipídios) que propagam a SIRS. Essas moléculas podem ser alvos úteis para o tratamento.

Os elementos humorais das vias de coagulação e complemento atuam juntos, iniciando a resposta inflamatória com C3a, C5a e fibrina, todos conhecidos por serem quimioatraentes de neutrófilos.

A plasmina, uma importante molécula antifibrinolítica, também estimula a cascata de complemento.[1,12]

Conclusão

A resposta do organismo ao trauma é complexa, abrangendo mecanismos imunológicos e hormonais, em um processo de tentativa de hemostasia e defesa. Dependendo, possivelmente, de determinação genética, isso pode evoluir para um processo inflamatório prolongado, resultando em lesões nos órgãos e tecidos que poderão ocasionar falência múltipla e óbito.

Referências bibliográficas

1. Lord MJ et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. Lancet 2014;384:1455-65.
2. WHO. Global health estimates 2014 summary tables: deaths by cause, age and sex, 2000-2012. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
3. WHO. Violence and injuries: the facts. Geneva, Switzerland: World. Health Organization, 2010.
4. Melo REVA, Victor CMA, Silva MBL, Luna LA, Firmo ACB, Melo MMVA. Resposta hormonal no paciente politraumatizado. International Journal of Dentistry 2005;4(1):31-6.
5. Medeiros AC, Dantas-Filho AMD. Resposta metabólica ao trauma. J Surg Cl Res 2017;8(1):56-76.
6. Hastings J, Krepska A, Rodenburg O. The metabolic and endocrine response to trauma. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 2014 Sep.;15(9):432-5.
7. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med 2013 Apr.; 368(16):1477-88. DOI: 10.1056/NEJMoa1214969.
8. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. British Journal of Anaesthesia 2000;85(1):109-17.
9. Filho AB, Suen VMM, Martins MA, Coletto FA, Marson F. Monitorização da resposta orgânica ao trauma e à sepse. Medicina Ribeirão Preto. 2001;34:5-17.
10. Desborough JP. Physiological responses to surgery and trauma. In: Hemmings HC Jr, Hopkins PM, eds. Foundations of anaesthesia. London: Mosby, 1999. p. 713-20.
11. Manson J, Thiemermann C and Brohi K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation. British Journal of Surgery 2012;99(Suppl 1):12-20.
12. Lang MH, Kovtun A, Ignatius A. The role of complement in trauma and fracture healing. Semin Immunol 2013 Feb.;25(1):73-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2013.05.006 Open access under CC BY-NC-ND license.
13. Bochicchio et al. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. J Trauma. 2001;50:817-20.
14. Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. Annals of Intensive Care 2012;2:27.
15. Scaffi di P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. Nature 2002;418:191-5.