

# Paralisia imune: uma complicação do paciente crítico. Relato de caso\*

## *Immune paralysis: a complication of the critical ill patient. Case report*

João Gaspar Corrêa Meyer Neto<sup>1</sup>, Guilherme Loures Penna<sup>2</sup>, Luiz Fernando Cezar<sup>3</sup>

\*Recebido do Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro, RJ.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A paralisia imunológica adquirida é fenômeno conhecido acompanhando certas doenças graves, tais como sepse grave, insuficiência hepática e insuficiência respiratória (IR) aguda ou crônica agudizada. Nessas duas últimas situações, é observada nos pacientes que não conseguem se desvincular da assistência ventilatória mecânica devido à persistência do quadro inflamatório pulmonar. Colonização bacteriana persistente, episódios de bacteremia e de translocação intestinal expressam aspectos funcionais defeituosos dos sistemas imunes inatos e adaptativos representados pelos monócitos e linfócitos T, respectivamente. O objetivo deste estudo foi realçar a paralisia do sistema imune como importante causa na dificuldade do processo de desmame ventilatório e de superação final da insuficiência respiratória.

**RELATO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 82 anos, submetida à cirurgia urológica eletiva para remoção de câncer de bexiga mediante cistectomia radical. Desenvolveu pneumonia pós-operatória complicada por IR e sepse recorrente, esta última atribuída ao quadro de paralisia imune, aspectos estes que dificultaram de maneira significativa a sua remoção da prótese ventilatória mecânica e o processo de cura definitiva do seu quadro clínico.

**CONCLUSÃO:** A refratariedade ao tratamento anti-infeccioso em certas doenças críticas pode refletir uma paralisia do sistema imune, gerando uma convivência anormal e persistente entre agentes agressores e o hospedeiro comprometido, o que estabelece um desequilíbrio crônico da homeostase e dependência prolongada de sistemas artificiais de suporte orgânico.

**Descritores:** Choque séptico, Paralisia imune, Sepse.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Acquired immune paralysis is a known phenomenon that follows some critical diseases such as severe sepsis, hepatic failure, acute respiratory failure and acute exacerbation of chronic respiratory failure. In these two last conditions, it's being observed in patients not able to wean from mechanical ventilation due to a persistent inflammatory lung reaction. Bacterial colonization, episodes of bacteremia and intestinal translocation highlight some defective functional aspects of the innate and adaptive immune systems represented by monocytes and T lymphocytes cells, respectively. The aim of this study was to highlight the immune paralysis as an important cause of weaning failure and final resolution of the respiratory distress.

**CASE REPORT:** Female patient, 82 year-old, submitted to an elective radical cystectomy due to bladder cancer, with postoperative pneumonia complicated by respiratory failure and recurrent sepsis, this last situation attributable to an immune paralysis, both these aspects creating significant difficulties to wean from mechanical ventilation and to reach the definitive cure of her clinical condition.

**CONCLUSION:** The refractoriness to the anti-infective treatment in some critical diseases may reflect a paralysis of the immune system, which produces an abnormal and continuous interaction between causative agents and the compromised host, so establishing a chronic homeostatic disequilibrium and a prolonged dependence of artificial organs support.

**Keywords:** Immune paralysis, Sepsis, Septic shock.

1. Internista do Hospital de Ipanema. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
2. Médico da Casa de Saúde São José; Mestre em Medicina Interna pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil
3. Residente do Serviço de Clínica Médica do Hospital de Ipanema. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Apresentado em 07 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 16 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. João Gaspar Corrêa Meyer Neto

Rua Bambina, 56/203 – Botafogo

22251-050 Rio de Janeiro, RJ.

Fone: (21) 2286-1797 - Fax (21) 2266-3673

E-mail: jgcmn@veloxmail.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## INTRODUÇÃO

Com a crescente sofisticação das diversas metodologias de suporte fisiológico dos órgãos vitais, cada vez mais os profissionais envolvidos no manuseio de pacientes criticamente enfermos se deparam com esta entidade de difícil controle, a paralisia das defesas imunológicas, fenômeno observado em alguns pacientes que não atingem o patamar normal esperado de reversão completa dos diversos desvios da homeostase no transcurso do tratamento de doenças críticas. Um ciclo vicioso se estabelece entre sua condição mórbida e a eclosão recorrente de infecções nosocomiais, usualmente por germes Gram-negativos, fato que praticamente inviabiliza a sua recuperação definitiva.

O objetivo deste estudo foi realçar a paralisia do sistema imune, como importante causa na dificuldade do processo de desmame ventilatório e de superação final da insuficiência respiratória.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, branca, 82 anos de idade, internada para tratamento cirúrgico eletivo de câncer de bexiga no hospital Copa D'Or, submetida à cistectomia radical com coinfeção cirúrgica de bexiga ileal. Desenvolveu pneumonia no pós-operatório imediato, evoluindo, subsequentemente, com insuficiência respiratória aguda, necessitando intubação traqueal e ventilação mecânica artificial. Após alguns dias houve resolução do evento infeccioso, inclusive com desmame da prótese ventilatória, porém com episódios infecciosos posteriores diversos, incluindo traqueobronquite, pneumonia, infecção urinária, sepse relacionada ao cateter, bacteremias e translocação bacteriana intestinal. Em vários episódios observou-se instabilidade hemodinâmica significativa com padrão de choque séptico e insuficiência renal necessitando de tratamento dialítico. Estado epiléptico não convulsivo acometeu a paciente por muitas semanas, determinando a necessidade de sedação e ventilação mecânica artificial prolongada. Administrou-se terapia nutricional por via nasoenteral inicialmente, e alimentação via gastrostomia endoscópica posteriormente, foi em alguns momentos pontuada por síndrome diarréica, íleo paralítico, ou mesmo obstrução intestinal por fecaloma. A análise bacteriológica de muito desses eventos sépticos demonstrou presença dominante de bactérias aeróbias Gram-negativas, sendo digno de nota o aspecto recorrente de infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*, apesar de tratamento com antibiótico guiado por antibiograma, tempo adequado de utilização e eventual sinergismo antibiótico (Figura 1). O diagnóstico de paralisia imune foi então considerado. A paciente veio a falecer com quadro de choque séptico refratário seis meses após a cirurgia.

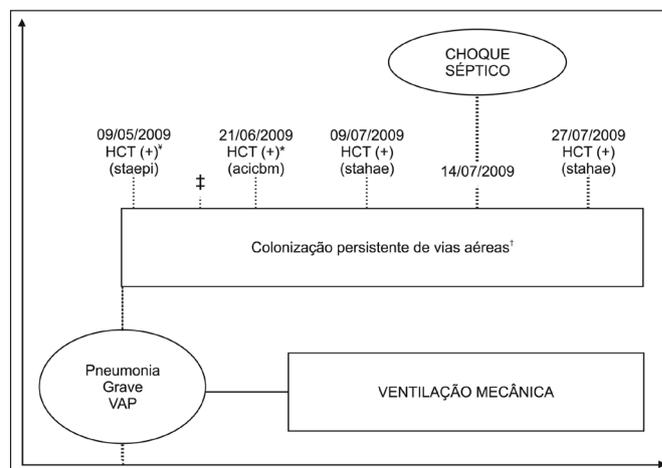


Figura 1 – Relação da evolução clínica da paciente com dados microbiológicos.

\* Hemocultura positiva para *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* (acicbm);

† Colonização persistente: *Stenotrophomonas maltophilia* (psemal), *Pseudomonas aeruginosa* (pseae) e *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* (acicbm);

‡ *Pseudomonas aeruginosa* presente desde 29/05/2009;

§ Hemoculturas positivas para *Staphylococcus epidermidis* (staepti);

staepti = *Staphylococcus epidermidis*; acicbm = *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*; stahae = *Staphylococcus haemolyticus*.

## DISCUSSÃO

Nas décadas de 1960 e 1970 o conceito de paralisia imune estava predominantemente ligado aos quadros de desnutrição e infecções concomitantes que acompanhavam diversas doenças graves, cirúrgicas, traumáticas e não cirúrgicas. Desnutrição alterando desfavoravelmente a resistência do paciente à infecção, e esta exacerbando a primeira, foram e são inter-relações bem estabelecidas<sup>1</sup>. Diversos estudos experimentais e relatos clínicos também realçavam sinergismos entre a deficiência de vitaminas e minerais e a eclosão de quadros infecciosos por bactérias, rickettsias, protozoários e helmintos intestinais. Além disso, a taxa aumentada de catabolismo protéico, acompanhada de redução de anabolismo, são efeitos metabólicos adversos conhecidos na maioria das doenças febris, bem como o aumento das necessidades nutricionais e diminuição do consumo de alimentos em quadros infecciosos, que também eram fatos conhecidos no estudo de morbimortalidade de doenças infecciosas específicas em diversos grupos populacionais<sup>2</sup>. Com o maior desenvolvimento da imunologia, a importância da imunidade celular na resistência às infecções por organismos intracelulares e às células estranhas oriundas de transplantes de tecidos e de tumores malignos, na atividade fagocítica, na síntese de interferon e de outros fatores de defesa inespecíficos tornou-se patente. Desnutrição intensa, doença maligna avançada, radioterapia, quimioterapia e uso de corticosteroides induzem perda significativa

da imunidade celular em muitos pacientes<sup>3</sup>. Entretanto, a restauração do estado nutricional por meio de hiperalimentação parenteral pode trazer significativa melhora na imunidade celular<sup>4</sup>. *Kwashiorkor* e marasmo, formas extremas de desnutrição, podem também alterar a função dos neutrófilos polimorfonucleares determinando grave prejuízo na atividade microbicida. Portanto, um balanço delicado nas funções da imunidade celular e humoral é essencial, para resposta imunológica plena contra patógenos microbianos invasivos. Qualquer alteração na regulação imune torna o hospedeiro suscetível às infecções recorrentes ou críticas. Daí, ser de extremo significado clínico o entendimento dos mecanismos funcionais específicos envolvidos na produção, ativação e migração de leucócitos, bem como a regulação imune envolvida na destruição por citotoxicidade dos agentes invasores, ao se avaliar pacientes suspeitos de imunodeficiência. Anormalidades nos leucócitos devem ser suspeitadas nas seguintes condições: frequentes infecções, comparados com pacientes de idade semelhante e mesmo grau de exposição a riscos; infecções, produzidas por germes comuns, frequentemente não patogênicos ou pouco virulentos, são mais graves do que normalmente seriam esperadas; infecções de longa duração e exigem terapia antimicrobiana prolongada, frequentemente com resolução incompleta entre os episódios, ou necessitando de intervenções cirúrgicas; múltiplas infecções complicadas, envolvendo diferentes órgãos e sistemas e infecções com germes pouco usuais ou oportunistas.

Os diversos componentes da resposta imune são excessivamente complexos e exigem íntima cooperação de uma variedade de elementos celulares, aqui incluídos linfócitos T e B, fagócitos e células *killer* naturais, assim como de fatores humorais variados que abrangem imunoglobulinas, linfocinas, monocinas, interferons, reagentes de fase aguda e os diversos componentes do sistema do complemento. Os defeitos na resposta imune leucocitária podem ser categorizados em quatro sistemas funcionais: 1. defeitos no sistema do linfócito T (incluindo células T e linfocinas); 2. defeitos no sistema do linfócito B (incluindo células B e imunoglobulinas secretórias); 3. defeitos no sistema do fagócito (incluindo neutrófilos, monócitos e macrófagos) e 4. defeitos no sistema do complemento.

A paciente em questão, de 82 anos de idade, não relatava nenhuma história pregressa de infecções recorrentes, o que inviabilizou, na análise presente, uma relação dos seus quadros infecciosos com os modelos tradicionais explicativos de predisposição a eventos infecciosos relacionados às imunodeficiências primárias. A paralisia do sistema imunológico, ou estado de imunossupressão adquirida se caracteriza, ou por dificuldade em superar uma infecção bacteriana primária, ou por uma nítida diminuição da resistência imunológica às infecções nosocomiais secundá-

rias. Portanto, terapias imunoestimuladoras dos sistemas imunes inatos e adaptativos são vistas atualmente como potenciais estratégias no manuseio da sepse<sup>5</sup>. Embora as bases moleculares e mecanismos envolvidos no aparecimento da imunossupressão induzida por sepse não sejam ainda integralmente compreendidas, vários aspectos da paralisia imune são agora conhecidos, destacando-se a disfunção do monócito e do linfócito T, células representativas do sistema imune inato e adaptativo, respectivamente<sup>6</sup>. Um grande leque de evidências permite supor que muitos pacientes com sepse grave apresentam características compatíveis com estado de imunossupressão, ressaltando-se o aumento de interleucina 10 (IL-10)<sup>7</sup>, a intensificação do processo de apoptose do monócito e do macrófago, ambas decorrentes da ativação da trilha do receptor de morte e da trilha mitocondrial vinculadas à ativação das proteases caspases 8 e 9, respectivamente<sup>8</sup>, e o comportamento disfuncional da resposta imune mediada pelo linfócito<sup>9</sup>. O aumento da IL-10 tem se mostrado capaz de prever mortalidade, além de ser supressor de várias citocinas pró-inflamatórias e de poder aumentar a suscetibilidade às infecções microbianas secundárias<sup>10</sup>. Sepse é a situação clínica mais expressiva em que a apoptose pode ocorrer, sendo já bem conhecido o fato da apoptose maciça das células efetoras imunes e das células epiteliais do trato gastrointestinal se desenvolver nesta situação<sup>8,11,12</sup>. A perda dessas células efetoras imunes na sepse gera uma inibição na habilidade do sistema imunológico para a erradicação da lesão infecciosa primária e torna o paciente suscetível às infecções nosocomiais. Vários estudos em animais têm demonstrado o papel da apoptose no agravamento dos quadros infecciosos e que a eventual prevenção da apoptose induzida pela sepse melhora a sua sobrevivência<sup>13</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Gontzea I. The effects of underfeeding (undernutrition). In: Gontzea I, Jantea FR, (editors). Nutrition and anti-infectious defence, 2<sup>nd</sup> ed. Bucharest Bases: Karger; 1974. p. 20-55.
2. Scrimshaw, NS, Taylor CE, Gordon JE. The American Journal of the Medical Sciences, Volume 237, 1959: Interactions of Nutrition and Infection. Nutr Rev 1990;48(11):420-5.
3. Edelman R. Cell-mediated immune response in protein-calorie malnutrition - a review. In: Suskind RM, (editor). Malnutrition and the immune response, New York: Raven Press; 1977. p. 47-75.
4. Souchon EA, Copeland EM, Watson P, et al. Intravenous hyperalimentation as an adjunct to cancer chemotherapy with 5-fluorouracil. J Surg Res 1975;18(4):451-4.
5. Monneret G, Venet F, Pachot A, et al. Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. Mol Med 2008;14(1-2):64-78.
6. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment

- of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138-50.
7. Monneret G, Finck ME, Venet F, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett* 2004;95(2):193-8.
  8. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell death. *N Engl J Med* 2009;361(16):1570-83.
  9. Venet F, Chung CS, Monneret G, et al. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J Leukoc Biol* 2008;83(3):523-35.
  10. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002;30(1 Suppl):S58-63.
  11. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27(7):1230-51.
  12. Hotchkiss RS, Schmiege RE Jr, Swanson PE, et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Crit Care Med* 2000;28(9):3207-17.
  13. Ayala A, Perl M, Venet F, et al. Apoptosis in sepsis: mechanisms, clinical impact and potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des* 2008;14(19):1853-9.