

Os principais aspectos da imunopatologia celular e molecular da sepse foram recentemente revisados^{29,30}. O desenvolvimento de sepse após lesão orgânica ou infecção é determinado não só pelo agente agressor, virulência do patógeno, mas, sobretudo, por caracteres genéticos do indivíduo³¹. O somatório destes fatores combinados desencadeia uma série de eventos imunológicos, metabólicos e hemodinâmicos que culmina com o estado que tem sido chamado de sepse. A quebra de barreiras anatômicas, lesão orgânica ou a simples redução da competência imunológica de um indivíduo possibilitam a invasão microbiana de tecidos. Cada micro-organismo tem um caráter molecular próprio, como os lipopolissacarídeos de membrana das bactérias Gram-negativas, açúcares da parede celular de fungos, etc. Esse caráter é denominado de Padrão Molecular Associado ao Patógeno (PAMPS). Uma vez que invadem e multiplicam-se nos tecidos, esses patógenos são identificados por elementos do sistema imune inato através destes padrões moleculares. As células do sistema imune inato como macrófagos, neutrófilos, linfócitos T.γδ, reconhecem elementos moleculares através de receptores que reconhecem padrões moleculares chamados Toll-Like receptors ou TLRs³². Macrófagos e células dendríticas, uma vez ativadas, produzem grandes quantidades de citocinas (TNF, IL1β, IL6, IL2) capazes de promover inflamação tecidual. Na sepse grandes quantidades de fator de necrose tumoral (TNF) levam à sintomas sistêmicos, aumento do metabolismo, hipotensão arterial e trombofilia. Além disso, a explosão respiratória (respiratory burst), no interior de macrófagos e neutrófilos ativados, é responsável pela liberação de óxido nítrico, cujo efeito vasodilatador e hipotensor irá contribuir para o choque séptico. A lesão celular e tecidual produz liberação de moléculas endógenas, conhecidas como Danger Associated Molecular Patterns (DAMPs) que são capazes de ativar a resposta imune, de forma independente dos patógenos e exercem papel de relevância na sepse. Entre estas se destacam Heat Shock Proteins, HSP70, heparan sulfato, fibrinogênio, entre outras. A interação do sistema imune com as DAMPs constitui a base molecular da SIRS²⁹. Em conjunto, haverá uma sequência de eventos genéticos, bioquímicos e clínicos: haverá febre, adinamia, bem como sintomas gerais de inflamação/infecção (por ação das citocinas sobre o hipotálamo), elevação da proteína C-reativa e complemento (por ação de citocinas sobre o fígado), ativação endotelial com disfunção microcirculatória, aumento da permeabilidade vascular, ativação da cascata das cininas, microtrombose e redução da resistência vascular sistêmica. Além disto, um aumento significativo da taxa metabólica em seis a sete vezes, com balanço nitrogenado negativo, favorece a perda progressiva de massa leve. Um indivíduo com sepse pode perder cerca de 10% do peso corporal em poucas semanas de doença. A redução do retorno venoso, hipotensão e redução do débito cardíaco, além da trombose microvascular associados produzem menor oferta de oxigênio aos tecidos (DO₂) e anaerobiose, com aumento progressivo da lactacidemia. A elevação do lactato sérico é indício de baixa perfusão tecidual e esta associada à alta mortalidade na sepse. O lactato sérico, portanto, pode ser usado como marcador de gravidade bem como no manejo clínico da sepse, dado que medidas terapêuticas instituídas para promover a depuração de lactato sérico precocemente, estão associadas a melhor prognóstico do paciente séptico¹⁵⁻¹⁷. Uma modificação do controle genético na cadeia oxidativa mitocondrial estabelece redução do aproveitamento de oxigênio

ofertado aos tecidos, fenômeno conhecido como hipóxia citopática³³. A redução da DO₂ tecidual é um fator fortemente associado às disfunções orgânicas da sepse e, quando otimizada precocemente, há significativa redução da morbimortalidade da sepse grave e choque séptico. Mas aumentos supranormais da DO₂ não produzem incrementos maiores na sobrevida, nem tão pouco, maiores efeitos sobre o aspecto hemodinâmico em função da hipóxia citopática.

MASTOSITOS: POSSUEM GRANULOS COM HISTAMINA E HEPARINA, QUE QUANDO LIBERADOS CAUSAM A VASODILATAÇÃO. (atuando jundo com a bradicinina que vai esta na corrente sanguínea)

MACROFAGO TECIDUAL (MASTOCITO NA COORENTE SANGUINEA): òxido nítrico - vasodilatador

NEUTROFILO:

Sirs ocorre quando o processo infklamatorio demora para resolver o problema, regrutando ainda mais células para combater o agente, liberando assim citocinas que vão causar danos ao tecido. O agente infeccioso que n esta sendo combatido como deveria , pode cair na corrente sanguínea e assim causar foco inflamatório em todos os locais do corpo