
DISFUNÇÃO CARDÍACA NA SEPSE

CONSTANTINO JOSÉ FERNANDES JUNIOR¹, MARCOS KNOBEL¹, NELSON AKAMINE¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):224-36
RSCESP (72594)-1779

A ligação entre depressão miocárdica clínica e efeitos de substâncias depressoras do miocárdio, circulantes no soro de pacientes sépticos, já é conhecida desde meados de 1970. Mediadores inflamatórios têm participação nessa patogênese, tais como fator de necrose tumoral e interleucina 1 β (IL-1 β), que, em última análise, induzem a liberação da óxido nítrico sintetase, forma induzida (NOS-2), levando à produção de óxido nítrico e, conseqüentemente, depressão miocárdica. A inibição das citocinas, com anticorpos monoclonais, e do óxido nítrico, com L-NAME e L-NMMA, não reverteu, completamente, a depressão miocárdica experimental. Estudos histopatológicos demonstram evidente miocardite intersticial em 27% de 71 pacientes sépticos submetidos a necropsia. O ventrículo direito é, frequentemente, comprometido, ocorrendo aumento do volume e da pressão diastólica: o formato habitual de meia-lua desaparece e o septo interventricular é desviado para o interior do ventrículo esquerdo, reduzindo seu tamanho e sua complacência. A monitorização hemodinâmica tem limitações, e o diagnóstico da depressão miocárdica pode ser avaliada pela medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, que guarda uma relação prognóstica. Mais recentemente, foi documentada a liberação de troponina I pelos miócitos lesados e sua determinação da troponina tem se mostrado superior à dos demais marcadores de lesão miocárdica para o diagnóstico e o prognóstico da miocardite séptica.

Descritores: Sepsis. Choque séptico. Coração/sepsis. Disfunção cardiocirculatória/sepsis. Miocárdio/sepsis.

CARDIAC DYSFUNCTION IN SEPSIS

Since the ancient Greeks, we have learned that the pathophysiology of the human diseases relies on bloodborne humoral factors. This was the case with sepsis and myocardial depression, whose associated morbidity and mortality remained untouched during the last decades. Despite the growing knowledge of the possible involved mechanisms, our understanding of this serious condition is still in its infancy. Controversies have surrounded the real origin of septic-induced myocardial dysfunction, and it has been ascribed to inflammatory mediators, nitric oxide generation, interstitial myocarditis, coronary ischemia, calcium trafficking, endothelin receptor antagonist, and apoptosis. Although not fully understood, myocardial injury/depression remains a challenge for critical care practitioners.

Key words: Sepsis. Shock, septic. Heart/sepsis. Myocardial dysfunction/sepsis. Myocardium/sepsis.

¹ Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Constantino José Fernandes Junior – Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein – Av. Albert Einstein, 627 – 5^o andar – Morumbi – São Paulo, SP – CEP 05651-901

INTRODUÇÃO

O choque séptico é uma síndrome grave caracterizada por alterações hemodinâmicas e disfunção de um ou vários órgãos, em decorrência da interação de produtos liberados das bactérias com o tecido celular. É uma das principais causas de morte nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Nos Estados Unidos, ocorrem cerca de 751 mil casos de sepse grave, com aproximadamente 215 mil óbitos.¹ Cerca de 50% dos pacientes admitidos em uma UTI com hipotensão resultante de sepse sobrevivem, enquanto os 50% restantes morrem em decorrência de hipotensão refratária ou síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Em 10% a 20% desses pacientes com hipotensão refratária, pode-se constatar quadro de baixo débito cardíaco, decorrente de disfunção miocárdica grave. Essa disfunção, que foi e ainda é motivo de grandes controvérsias, vem sendo objeto de inúmeras pesquisas experimentais e clínicas, com o intuito de evoluir no diagnóstico e na terapêutica dessa síndrome.

HISTÓRICO

Na era moderna, o conceito de depressão ou disfunção miocárdica reversível foi pela primeira vez descrito por Wiggers, em 1947, que postulou a existência de um fator depressor do miocárdio responsável por disfunção miocárdica no choque hemorrágico.² Nas décadas de 60 e 70, estudos experimentais demonstraram evidências de disfunção miocárdica transitória em várias formas de doença crítica, incluindo choque hemorrágico e séptico.^{3,4}

Em 1973, foi publicada uma metanálise de sete estudos correlacionando sobrevida de pacientes sépticos com índice cardíaco. A redução do índice cardíaco correlacionou-se a maiores taxas de mortalidade ($p < 0,02$). Esses estudos foram corroborados por modelos animais de sepse induzida por injeção de endotoxina ou organismos vivos.⁵⁻⁷ Quase todos os modelos produziam choque caracterizado por débito cardíaco reduzido e resistência aumentada. As críticas a esses estudos fundamentam-se na comparação do choque induzido experimental com o choque séptico em humanos, e na utilização das medidas da pressão venosa central como estimativa do volume diastólico ventricular final. Evidências acumuladas nas últimas quatro décadas sugerem que a pressão venosa central tem correlação fraca com a pré-carga do ventrículo esquerdo nos pacientes críticos, particularmente no doente séptico.^{8,9} Alguns autores propuseram que o déficit de volume circulante seria o responsável pelo débito cardíaco reduzido no choque séptico.^{10,11}

Estudos sequenciais demonstraram que pacientes porta-

dores de choque séptico adequadamente ressuscitados tipicamente apresentavam estado circulatório hemodinâmico de alto débito e baixa resistência sistêmica, com depressão miocárdica, apesar do alto débito.¹²⁻¹⁵ Nos pacientes que morriam, esse padrão hemodinâmico persistia até o óbito.

A fase final de entendimento e estudo das manifestações cardiovasculares da sepse e choque séptico teve início com o desenvolvimento das técnicas de cineangiografia de radionuclídeos portátil (ventriculografia radioisotópica) e com a aplicação da ecocardiografia volumétrica no manejo do paciente crítico.

ASPECTOS ANÁTOMO E HISTOPATOLÓGICOS

A avaliação anatomopatológica do coração nos estados de choque data de 1948, quando Moon¹⁶ descreveu alterações miocárdicas degenerativas em 10 pacientes vítimas de graves processos infecciosos. A partir dessa data, muitos estudos documentaram as alterações anatômicas em várias situações fatais, como síndrome da angústia respiratória do adulto e síndrome de Waterhouse-Friederichsen,¹⁷ evidenciando graus variáveis de vasculite e miocardite intersticial. Em 1988, Fernandes Júnior et al.¹⁸ analisaram 10 necropsias de pacientes vítimas de choque séptico, observando presença de miocardite intersticial, vasculite necrotizante e também abscessos miocárdicos, demonstrando que o coração é atingido principalmente pelas endotoxinas e mediadores, e, às vezes, por ação direta das bactérias (Figura 1). Desses 10 pacientes com comprovado comprometimento estrutural do coração, apenas 2 apresentaram evidências clínicas de depressão miocárdica, sugerindo que o envolvimento cardíaco no choque séptico é muito mais frequente do que parece e que não há boa correlação anatomoclínica desse processo. Os mesmos autores¹⁹, em 1994, publicaram outra revisão com os achados histopatológicos do miocárdio em 71 autópsias de pacientes que obedeceram critérios morfológicos de sepse, comparando-os com um grupo controle, observando a presença de miocardite intersticial em 27% da amostra, colonização bacteriana em 11%, necrose de fibras cardíacas em 7%, e edema intersticial em 28%, porém esse último achado não mostrou diferença significativa com o grupo controle.

FISIOPATOLOGIA

As discussões sobre o real envolvimento cardíaco na sepse e no choque séptico, independentemente das condições hemodinâmicas, datam do início dos anos 60²⁰, quando alguns estudos já utilizavam modelos de choque endotóxico em ani-

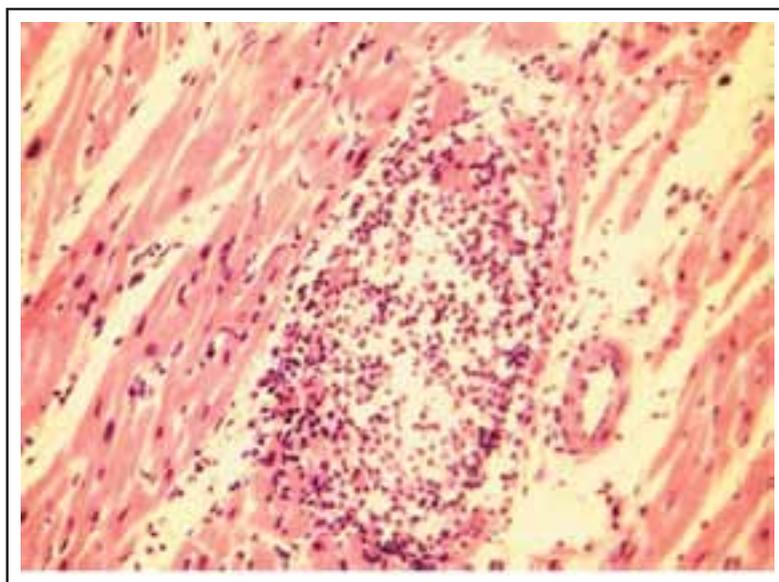


Figura 1. Miocardite intersticial e microabscesso evidenciado pela coloração hematoxilina-eosina.

mais. Nos anos 80, Parker et al.¹⁴ demonstraram, por meio de técnicas de medicina nuclear, a diminuição da fração de ejeção biventricular nesses pacientes sépticos. No entanto, a etiologia dessa disfunção permanecia duvidosa, havendo duas teorias para explicar tal fenômeno. A primeira sugeria o comprometimento isquêmico desses pacientes resultante de uma hipoperfusão coronária. Vários estudos, porém, dentre eles o de Cunnion et al., em 1986,²¹ provaram, por meio de cateterismo do seio coronário, que esse fluxo era igual ou maior nos pacientes com choque séptico quando comparados com indivíduos normais, e que produção de ácido láctico no local era normal. A segunda teoria se baseava na proposta de Wiggers et al., em 1947,² sobre a presença de um fator depressor do miocárdio obtido em modelo experimental de choque hemorrágico. Nos anos 60, muitos autores descreveram substâncias similares responsáveis pela depressão miocárdica. Em meados dos anos 70, Lefer e Martin²⁰ documentaram a existência de um fator depressor do miocárdio no sangue de cães induzidos a choque endotóxico com padrão hipodinâmico, sugerindo ser um peptídeo entre 800 e 1.000 dáltons originado no pâncreas. McConn et al.²², para demonstrar a existência da substância depressora do miocárdio, infundiram plasma de pacientes sépticos no óstio das artérias coronárias de cães *in vivo*, demonstrando a presença de duas moléculas com atividade depressora. A primeira fração com peso menor que 1 kD apresentava efeito depressor imediato, enquanto a segunda, com peso entre 1 kD e 10 kD, mostrava ação depressora tardia. Outros estudos subsequentes caracteriza-

ram substâncias similares à encontrada por Lefer e Martin, porém esta não chegou a ser isolada.

A ligação entre a depressão miocárdica clínica e os efeitos das substâncias depressoras do miocárdio foi descrita por Parillo et al.²³, no fim da década de 80, através da dosagem no soro desses pacientes durante a fase séptica. Os autores inicialmente identificaram uma subpopulação de pacientes com choque séptico e depressão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (média = 33%) por meio de ventriculografia radioisotópica. Paralelamente, prepararam uma cultura de células miocárdicas de ratos, usando microscopia de contraste e um detector eletrônico da área de contração celular, com o objetivo de documentar o grau de encurtamento da célula. O soro desses pacientes foi introduzido nesse meio de células, observando significativa queda no grau e na velocidade do encurtamento dessas células, quando comparadas com o grupo controle (33% e 25%, respectivamente). Esse estudo estabeleceu

forte elo entre as observações *in vivo* e *in vitro* da função cardíaca e da atividade de substâncias depressoras miocárdicas no choque séptico.

Abrangendo os estudos que investigaram a atividade das substâncias depressoras do miocárdio, concluímos que essa atividade está presente em duas frações: 0,5-5 kD e > 10 kD. Essa substância é solúvel em água, mas não no etilacetato, e é lábil com o calor, características consistentes com polipeptídeos ou proteínas.²⁴

Por mais que esses estudos tenham demonstrado algumas características das substâncias depressoras do miocárdio, sua estrutura molecular continua ainda pouco esclarecida. A partir daí, iniciou-se a investigação de fatores circulantes já conhecidos por estarem elevados na sepse e que poderiam contribuir para o melhor conhecimento das substâncias depressoras do miocárdio. Esses fatores são os mediadores da depressão miocárdica na sepse.

O modelo mais conhecido é o da endotoxina, componente da parede das bactérias gram-negativas. Muitos estudos simularam choque séptico com infusão de endotoxina, obtendo os mesmos achados hemodinâmicos comumente observados em choque séptico espontâneo de humanos. Estudos *in vitro* não demonstraram grande comprometimento contrátil após a injeção isolada de endotoxina no músculo atrial de porcos, enquanto a infusão de quantidades muito menores de endotoxina em porcos *in vivo* produziu depressão miocárdica significativa, sugerindo que fatores endógenos mediam, *in vivo*, a resposta à endotoxina. Demonstrou-se que a

incubação de endotoxina com macrófagos ativados produziu um sobrenadante com atividade depressora vascular e miocárdica. Dentre os principais mediadores inflamatórios que contribuem para a depressão miocárdica na sepse estão: interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10), interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β).

A ação da IL-2 no choque séptico não está bem estabelecida, provavelmente mediando a liberação de TNF- α e IL-1. A IL-4, a IL-8 e a IL-10, apesar de apresentarem características descritas anteriormente como substâncias depressoras do miocárdio, não causaram alterações hemodinâmicas significativas quando injetadas em modelos experimentais. Nenhuma das três citocinas demonstrou causar depressão miocárdica quando testada *in vitro*. A IL-6 representa mais um marcador que um mediador na sepse, sendo bom preditor de mortalidade no choque séptico¹⁷. Sua ação como depressor miocárdico é controversa, não apresentando sinais de instabilidade hemodinâmica nos modelos animais, enquanto os estudos *in vitro* demonstraram tal efeito sobre o tecido cardíaco.^{24,25}

O IFN- γ apresenta discreta ação depressora quando atua isoladamente, porém tanto *in vivo* como *in vitro* atua em sinergismo com endotoxinas, TNF- α , IL-1 e outros fatores inflamatórios, potencializando seus efeitos.^{26,27}

As duas citocinas que apresentam o maior efeito cardiovascular nos animais e nos humanos são: TNF- α e IL-1 β . Quando injetada pequena quantidade de endotoxina em humanos, foi constatado aumento dos níveis de TNF- α ,^{28,29} enquanto a administração de TNF- α recombinante em modelos animais levou ao aparecimento de febre, acidose láctica, alterações hemodinâmicas e até morte.³⁰ Muitos estudos utilizando anticorpos anti-TNF- α , tanto em humanos como em animais, demonstraram rápida melhora nos parâmetros cardiovasculares, sem diminuição da mortalidade.^{28,30} A administração de IL-1 em animais também reproduziu efeitos hemodinâmicos encontrados no choque séptico. Um dado muito importante a se ressaltar é que, em doses baixas, muitas vezes nem o TNF- α nem a IL-1 produziram, experimentalmente, depressão miocárdica quando administradas separadamente, porém sua administração em conjunto e nas mesmas doses produziu sinergismo entre as duas citocinas, levando ao efeito depressor.

Apenas o TNF- α e a IL-1 apresentaram comprometimento da contração da célula cardíaca quando injetados *in vitro* e observados por microscopia eletrônica, fato que não ocorreu com as outras citocinas.

O óxido nítrico apresenta um papel já bem estabelecido na vasculatura intrínseca. Em situações normais, no endotélio vascular, por meio de cálcio e nicotinamida-adenina di-

nucleotídeo fosfato (NADPH), a óxido nítrico sintetase constitutiva (NOSc) converte a L-arginina em óxido nítrico em resposta ao estímulo endotelial por estresse ou mediadores vasodilatadores, como acetilcolina, bradicinina ou histamina. O óxido nítrico possui meia vida curta (entre 6 e 10 segundos), mas com grande potencial de difusão, entrando no citosol da célula muscular lisa adjacente onde vai ativar o guanilatociclase solúvel, produzindo o monofosfato de guanosina cíclica (GMPc). Este, por sua vez, promove o sequestro de cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático através dos canais de cálcio do tipo L, o que resulta no decréscimo do cálcio citoplasmático, levando então ao relaxamento da musculatura lisa e à consequente vasodilatação.³¹ Esse processo ocorre também na célula cardíaca, resultando na diminuição da contração dos miócitos.

Na sepse, há produção aumentada de fator ativador plaquetário, tromboxano e prostaciclina, o que se associa a maior mortalidade. O aumento do nível desses prostanoídeos relaciona-se ao aumento da expressão da ciclooxigenase-2 nas células endoteliais, nas células musculares lisas e nas células do endocárdio. Essa enzima poderia alterar a autorregulação vascular coronária, a ativação leucocitária e a função endotelial, com implicações na disfunção miocárdica.

Outras substâncias recentemente apontadas como mediadoras da depressão miocárdica na sepse são as caspases, proteases intracelulares da cisteína que participam da ativação de citocinas inflamatórias e da apoptose celular. Algumas isoformas das caspases são conhecidas, como a m-calpaína e a d-calpaína. Ativação excessiva das calpaínas tem sido implicada na fisiopatologia de inflamação, trauma e isquemia/reperfusão.³¹ Tissier et al.³² demonstraram que o tratamento com inibidores da calpaína melhorou a disfunção miocárdica e a inflamação induzida pela endotoxina em ratos.

Outra molécula ultimamente discutida como possivelmente relacionada à depressão cardíaca da sepse é a esfingosina.³³ A produção celular da esfingosina poderia inibir a liberação sarcoplasmática de cálcio e reduzir o cálcio do miócito, resultando em disfunção contrátil.³⁴

Charpentier et al.³⁵ ilustraram o provável papel do peptídeo natriurético cerebral como marcador de disfunção sistólica da sepse, representando um fator de mau prognóstico nesses pacientes. Knuefermann et al.³⁶ têm defendido o papel dos receptores *toll-like* na mediação inflamatória da sepse com possível efeito no colapso cardiovascular da sepse.

QUADRO CLÍNICO

Disfunção cardíaca ocorre em associação com sepse em aproximadamente 40% dos casos. É um evento precoce e

contribui de maneira significativa para a morbidade e a mortalidade dessa condição, provavelmente por limitar o aporte adequado de oxigênio aos tecidos.

A frequente redução da pós-carga, aliada à intensa ativação simpatomimética, contribui para mascarar uma eventual disfunção miocárdica, ocorrendo em meio a franco estado hiperdinâmico. Mais além, a utilização de pressões de enchimento para construção de curvas de Starling não é adequada, pois não leva em conta as frequentes alterações de complacência ventricular do paciente séptico.³⁷ Por outro lado, a determinação tanto cintilográfica como ecocardiográfica dos volumes diastólicos finais, de forma seriada, é pouco acessível e de alto custo. A bioimpedância elétrica transtorácica tem subestimado avaliações do débito cardíaco em alguns pacientes sépticos, quando comparada ao método de aferição por termodiluição. Parece-nos que qualquer método, quando utilizado de forma isolada, tem risco significativamente maior de erro que uma associação de dois ou três métodos.

Considerando que a manutenção de elevados níveis de transporte de oxigênio é obtida por meio de ofertas progressivas de volume, a resposta desproporcional da pressão capilar pulmonar a essas manobras obriga a instituição de suporte inotrópico como forma de maximizar o débito cardíaco com segurança.

Na fase inicial da sepse, a hipovolemia está quase sempre presente em decorrência de vasodilatação arterial e venosa, além da passagem de fluido para o espaço extravascular. A reposição volêmica adequada, em mais de 90% desses pacientes, acarreta, nessa fase inicial, um quadro hiperdinâmico caracterizado por queda da resistência vascular sistêmica, débito cardíaco normal ou elevado, e taquicardia. Nessas situações, existe má distribuição do fluxo sanguíneo para os diversos tecidos, caracterizando choque distributivo.

Mesmo apresentando débito cardíaco normal ou elevado, esses pacientes com certa frequência têm função ventricular anormal. Variações na pré e/ou na pós-carga alteram o volume sistólico e, conseqüentemente, o débito cardíaco. Da mesma forma, o débito cardíaco pode estar alto em decorrência da elevação da frequência cardíaca, tão comum nos pacientes sépticos. O trabalho sistólico ventricular, outro parâmetro utilizado nas avaliações hemodinâmicas, é o produto do volume sistólico pela pressão arterial média. Este se apresenta usualmente rebaixado no choque séptico, em decorrência da hipotensão arterial existente.³

A fração de ejeção, que corresponde à porcentagem do volume diastólico final ejetado em cada batimento, tem sido útil na avaliação do desempenho ventricular nos pacientes sépticos. Em uma situação em que o volume diastólico final

é de 200 ml e o volume sistólico final é de 150 ml, o volume de sangue ejetado será de 50 ml. Esse mesmo volume (50 ml) será ejetado em outra situação em que o volume diastólico final seja de 100 ml e o volume sistólico final, de 50 ml. Em ambos os casos, se a frequência cardíaca for de 100 bpm, o débito cardíaco será o mesmo, ou seja, $50 \times 100 = 5.000$ ml (débito cardíaco = volume sistólico \times frequência cardíaca), não diferenciando, portanto, uma situação de outra. No entanto, o cálculo da fração de ejeção $[(\text{volume diastólico final} - \text{volume sistólico final})/\text{volume diastólico final}]$ demonstra nítida diferença: na primeira condição, a fração de ejeção é de 25% $[(200 - 150)/200]$, ao passo que na segunda é de 50% $[(100 - 50)/100]$, ou seja, o dobro da primeira (Figura 2).

Esse exemplo demonstra como é importante a determinação da fração de ejeção na avaliação inicial da função ventricular e durante o tratamento do paciente séptico. Embora o método radioisotópico seja mais preciso, necessita de uma tecnologia mais sofisticada, não sendo disponível atualmente na maioria dos centros de terapia intensiva. Em resumo, observamos, nos pacientes com choque séptico, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, e volume ejetado normal. A frequência cardíaca e o débito cardíaco estão habitualmente elevados e a resistência vascular sistêmica, diminuída. A redução da fração de ejeção e a dilatação biventricular ocorrem 24 a 48 horas após o início do processo séptico. Naqueles que sobrevivem, essas alterações se reverterem após 5 a 10 dias.

O reconhecimento precoce e a intervenção agressiva, associados a uma equipe bem treinada numa UTI, propiciaram redução da mortalidade no choque séptico de 74% para 57% e de 92% para 61%, conforme relatos.^{1,4} A reposição volêmica é a primeira medida terapêutica a ser adotada no choque séptico. Após reposição volêmica adequada, deve-se seguir a terapêutica com drogas inotrópicas e vasoconstritoras. A dopamina deve ser utilizada para manter pressão arterial média de, no mínimo, 60 mmHg. Caso sejam necessárias doses superiores a 10 mg/kg/min para essa finalidade, deve-se dar preferência à noradrenalina e associar dopamina, numa dose pequena e adequada, para manutenção de fluxo renal e esplâncnico. A dobutamina tem emprego quase que obrigatório, aumentando o transporte de oxigênio e a perfusão tissular no choque séptico.

Nessa grave condição, as desigualdades entre o funcionamento dos dois ventrículos se acentuam: ao direito, com frequência, se oferece pós-carga elevada, em função da frequente hipertensão pulmonar da sepse, enquanto ao ventrículo esquerdo, com maior massa muscular, oferece-se pós-carga muito baixa, em função da vasodilatação sistêmica.

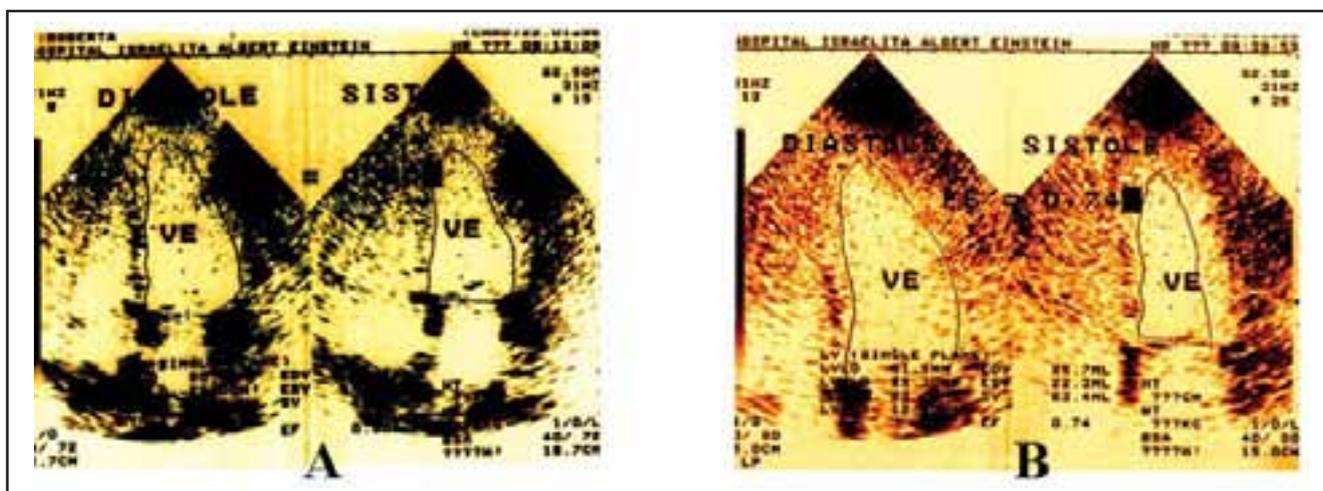


Figura 2. Em A, fração de ejeção = 0,30 em paciente séptico no início da internação. Em B, 8 dias depois do tratamento, observa-se melhora clínica e da fração de ejeção (fração de ejeção = 0,74).

DIAGNÓSTICO

Mais recentemente, foi documentada a liberação de macromoléculas, como a troponina I, pelos miócitos lesados. Não se trata de isquemia, mas de uma ação citotóxica.³⁸ Observa-se, com frequência, a redução da pós-carga na sepse, mascarando eventual disfunção miocárdica.

A mensuração do débito cardíaco torna-se muito pouco sensível para detectar depressão miocárdica. A própria utilização da mensuração das pressões de enchimento, para construção de curvas de Starling, é inadequada, pelas frequentes alterações de complacência ventricular do paciente séptico. Dessa forma, as pressões de enchimento não refletem, via de regra, a pré-carga ventricular. A intensa estimulação catecolaminérgica, dando suporte a um franco estado hiperdinâmico, tende a ocultar função ventricular deprimida.

MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA

A monitorização hemodinâmica tem sido questionada, recentemente, pelo seu baixo poder discriminatório no diagnóstico dessa condição clínica. A determinação do trabalho sistólico tanto do ventrículo esquerdo como do ventrículo direito apresenta baixa especificidade para o diagnóstico de depressão miocárdica na sepse. Não se deve esperar queda do débito cardíaco, pois a pós-carga do ventrículo esquerdo costuma estar baixa, mascarando o diagnóstico. Pressões de enchimento dos átrios costumam estar elevadas quando há adequada reposição volêmica para o estado de vasodilatação séptica.

Com essas limitações, o diagnóstico da depressão miocárdica, à beira do leito, fica baseado na determinação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL

Pode ser considerado padrão para o diagnóstico dessa condição clínica, junto com a ventriculografia radioisotópica.

A avaliação da fração de ejeção é importante, principalmente nas fases iniciais do choque séptico, pois guarda relação prognóstica.

A queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo para menos de 50%, com hipocinesia global dos ventrículos, caracteriza o acometimento do coração na sepse, em um paciente previamente saudável.

A elevação da fração de ejeção, inicialmente rebaixada, no contexto séptico, é indicativa de bom prognóstico (Figura 3). Contudo, o achado de uma fração de ejeção normal não afasta o comprometimento do coração na sepse.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

A necessidade de um exame de acurácia superior se impõe, mas os marcadores CK-MB e mioglobina mostraram-se insensíveis e inespecíficos. A troponina, como já comentado, tem se mostrado superior aos demais no diagnóstico da lesão miocárdica isquêmica, e, recentemente, tornou-se útil também para o diagnóstico e o prognóstico da miocardite séptica, exibindo acurácia semelhante à do ecocardiograma.³⁸ Concentrações de troponina I $\geq 1,0 \mu\text{g/l}$ guardam direta rela-

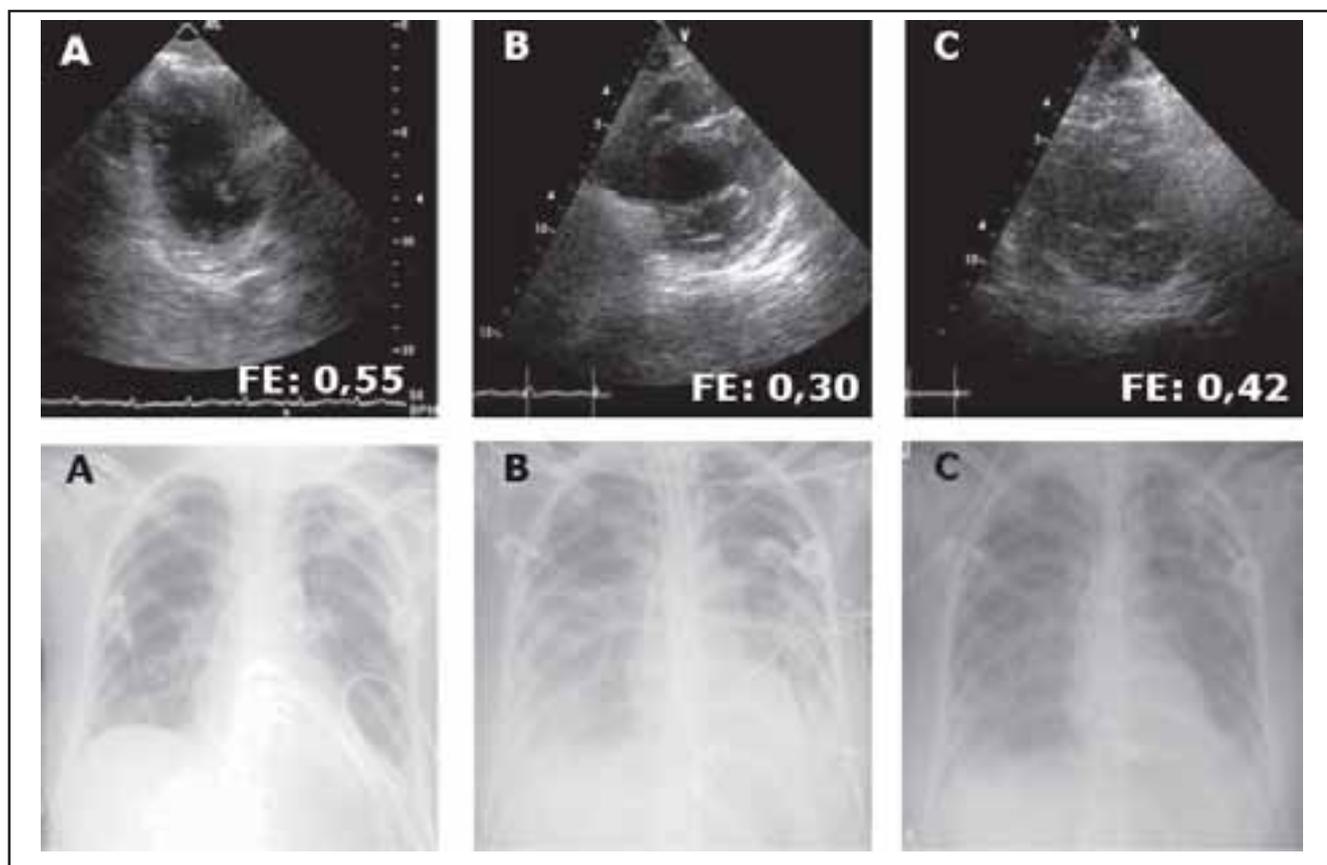


Figura 3. Alterações na fração de ejeção (FE) na fase aguda da sepse (depressão miocárdica). Em A, avaliação inicial: radiografia de tórax (área cardíaca normal) e ecocardiograma – FE = 0,55. Em B, após instalação do quadro de sepse: radiografia de tórax (área cardíaca aumentada e congestão pulmonar) e ecocardiograma – FE = 0,30. Em C, melhora do quadro clínico: radiografia de tórax (área cardíaca normal) e ecocardiograma – FE = 0,42.

ção com menores índices de trabalho ventricular e maior mortalidade.

Recentemente o peptídeo natriurético cerebral mostrou-se capaz de detectar depressão miocárdica e prognosticar morte com 60% de sensibilidade quando acima de 190 pg/ml (Figura 4)³⁵.

O diagnóstico do comprometimento do miocárdio na sepse pode ser obtido por meio de um algoritmo simplificado, apresentado na Figura 5.

TRATAMENTO

Até o momento, o melhor tratamento para essa condição é a adequada abordagem do quadro séptico.

Medidas teoricamente mais específicas, como o uso de inibidores de óxido nítrico sintetase e anticorpos anticitocinas, tiveram resultados até o momento desapontadores.

A manipulação imediata do paciente em choque séptico

envolve agressiva reposição de fluidos, para se restaurar a volemia relativa ao continente vascular e permitir que se tenha um enchimento ventricular adequado, otimizando paulatinamente as pressões de átrio direito e de oclusão da artéria pulmonar em relação ao débito cardíaco e à extração tecidual de oxigênio. Frequentemente são necessárias pressões de oclusão da artéria pulmonar supranormais (15 mmHg a 18 mmHg). Não existem evidências, nessa situação, de que o uso de coloides seja superior ao de cristaloides.

A sequência lógica de tratamento envolve a manutenção da pressão de perfusão tecidual, ou seja, pressão arterial. Nesse sentido, estão indicados os vasopressores. Na tentativa de se melhorar o débito cardíaco e de se otimizar perfusão esplâncnica, adicionam-se inotrópicos:

Inotrópicos

Dobutamina

Representa o inotrópico de eleição para maximizar o dé-

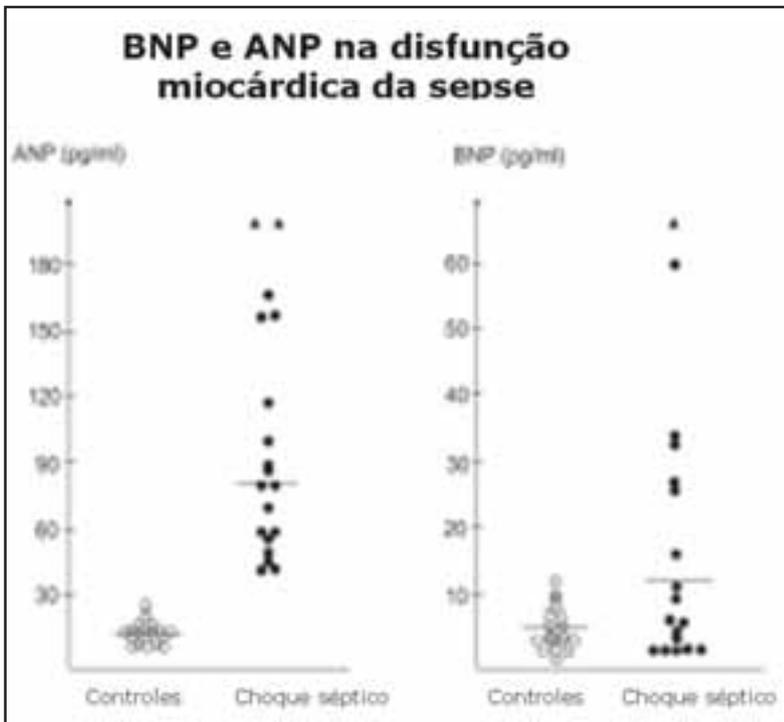


Figura 4. Cultura de miócitos produz peptídeo natriurético cerebral (BNP) quando tratados com citocinas inflamatórias (IL-6). Witthaut et al.³⁹ demonstraram níveis altos de peptídeo natriurético atrial (ANP) e BNP em pacientes com choque séptico e baixo *Left Ventricular Stroke Work Index* (LVSWI).

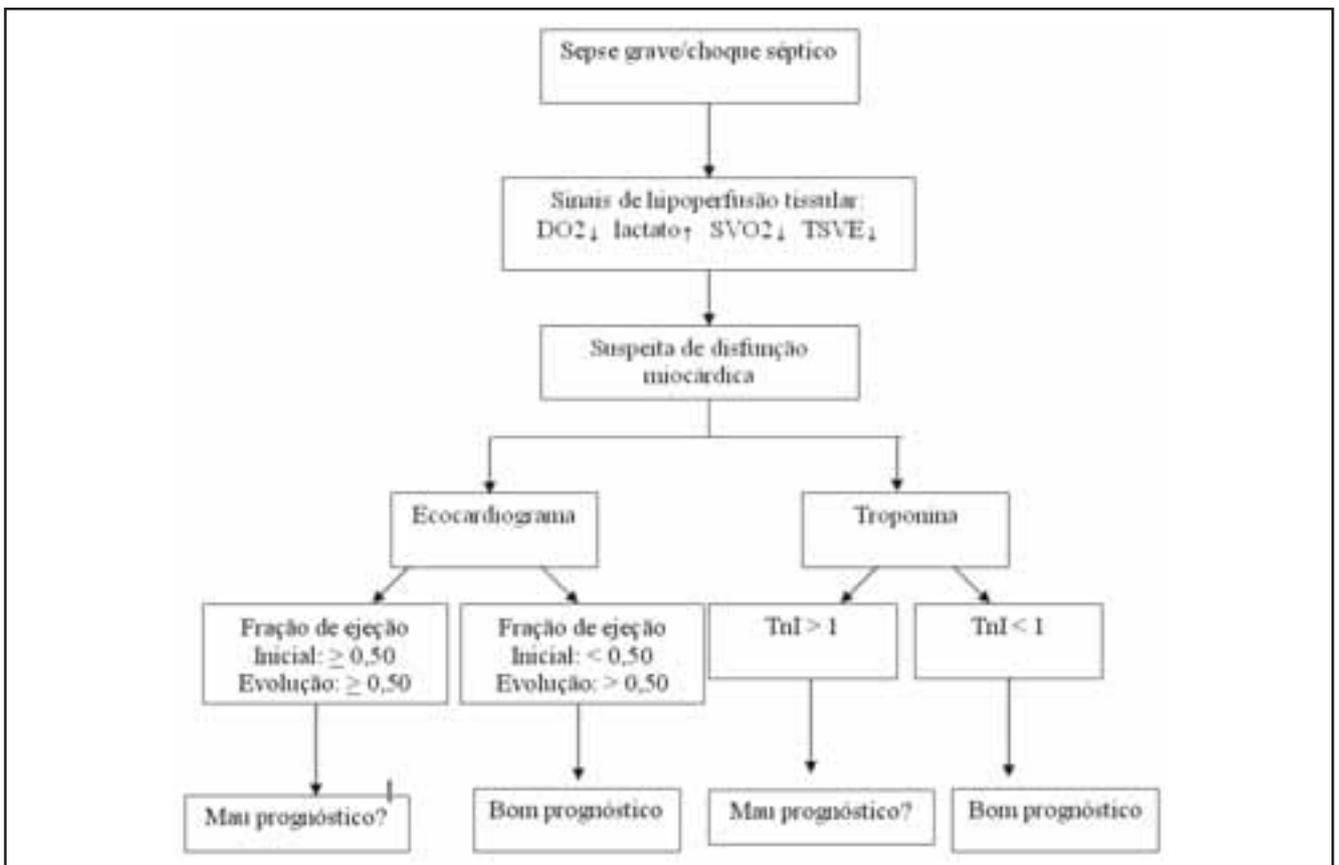


Figura 5. Algoritmo demonstrando a sequência diagnóstica na depressão miocárdica na sepse.

bito cardíaco, não reduzindo a complacência ventricular. A resposta inotrópica com dobutamina é altamente preditiva de sobrevida.

Existem evidências de melhora efetiva da perfusão esplâncica em modelos animais e humanos sépticos, com queda do PCO_2 -gap após adição de dobutamina ao regime de noradrenalina. Pode ser usada em doses elevadas (acima de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), pois na sepse ocorre hiporresponsividade dos receptores beta, mas o ideal é que a dose seja cuidadosamente titulada até seu melhor efeito.

Dopamina

Não apresenta vantagens sobre a dobutamina, sendo mais taquicardizante e arritmogênica que a dobutamina, além de reduzir a complacência ventricular.

Levosimendan

A dessensibilização ao cálcio tem importante papel na fisiopatologia da depressão miocárdica associada à sepse. Estudos dos mecanismos potenciais da cardiomiopatia sepse-induzida demonstram que a fosforilação dos miofilamentos cardíacos diminui a sensibilidade das miofibrilas ao cálcio, o que, possivelmente, contribui para diminuição da contratilidade cardíaca via modulação da ação regulatória da troponina I na troponina C. Dessa forma, um agente que melhore a resposta dos miofilamentos ao cálcio poderia melhorar a hipocontratilidade miocárdica.⁴⁰

O levosimendan é usado para pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e seus efeitos são mediados por ligações dependentes de cálcio com a troponina C, a qual produz aumento da força de contração dos cardiomiócitos sem aumentar a concentração de cálcio intracelular, com pouco ou nenhum aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio.

O uso de levosimendan foi testado em um estudo prospectivo, randomizado e controlado em 28 pacientes com disfunção cardíaca relacionada à sepse, definida como disfunção ventricular esquerda persistente, após 48 horas de tratamento convencional com dobutamina (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Os dados obtidos antes e depois da infusão por 24 horas de levosimendan demonstraram diminuição da pressão de oclusão da artéria pulmonar e aumento do índice cardíaco, diminuição do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, além de diminuição dos níveis de lactato, melhora do fluxo da mucosa gástrica e *clearance* de creatinina. Esses dados corroboram seu uso como alternativa ao aumento da dose de dobutamina

em pacientes sem resposta clínica adequada, por seus efeitos benéficos na hemodinâmica sistêmica e nos parâmetros de perfusão tecidual. Seu uso foi limitado pela tendência de reduzir a resistência vascular sistêmica e, conseqüentemente, implicar mais hipotensão no séptico.^{41,42}

Casos de reversão de choque séptico refratário a outras medidas têm sido descritos, e estudos experimentais com levosimendan demonstram atenuação da disfunção cardíaca na endotoxemia em modelos experimentais.

Inibidores da fosfodiesterase

Utilizados para o suporte inotrópico de pacientes com insuficiência cardíaca grave e em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Apresentam a vantagem de não depender de receptores adrenérgicos para exercer sua função, porém não existem evidências científicas de que seu uso seja benéfico em pacientes sépticos.

Proteína C-ativada

A proteína C-ativada é o primeiro agente anti-inflamatório em que se demonstrou efetividade no tratamento da sepse. Sua administração resultou em 19,4% de redução do risco relativo de morte e em 6,1% do risco absoluto.⁴³

Suas principais ações são anticoagulantes e anti-inflamatórias, por meio da inibição da geração de trombina e do bloqueio da produção de citocinas.

Seu uso está particularmente indicado em pacientes com graves comprometimentos orgânicos e alto risco de morte. Na Figura 6, podem ser observadas imagens ecocardiográficas (modo M), demonstrando reversão rápida da função contratil do coração na sepse após o uso de drotrecogina alfa (proteína C-ativada).⁴⁴

Insulinoterapia intensiva

O efeito protetor da insulina na sepse é desconhecido. Sabe-se que a hiperglicemia prejudica a função fagocítica dos neutrófilos e sua correção implica melhor clareamento bacteriano. Outro mecanismo potencial reside no seu efeito antiapoptótico. Na Figura 7, pode-se observar a apoptose e sua participação na gênese da depressão miocárdica na sepse.³¹ Esforços devem ser feitos para a manutenção estrita da euglicemia (< 150 mg).

Tomando como base essas considerações, propomos um algoritmo de conduta na depressão miocárdica da sepse (Figura 8).³⁷

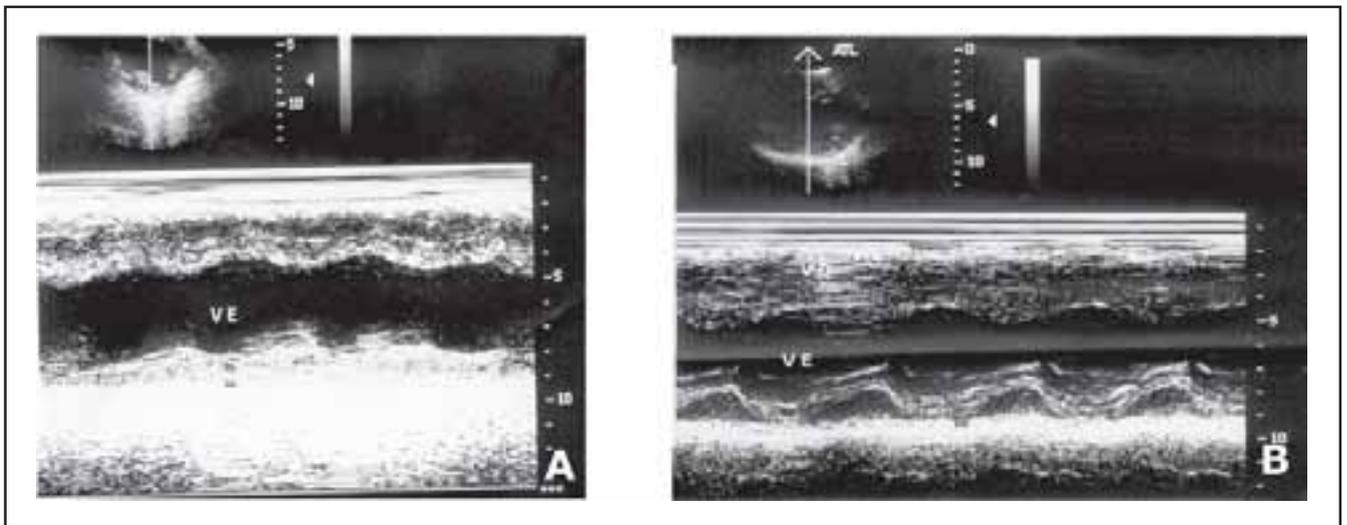


Figura 6. Em A, ecocardiograma modo M demonstrando redução da contratilidade. Em B, reversão completa da disfunção após infusão de drotrecogina alfa.

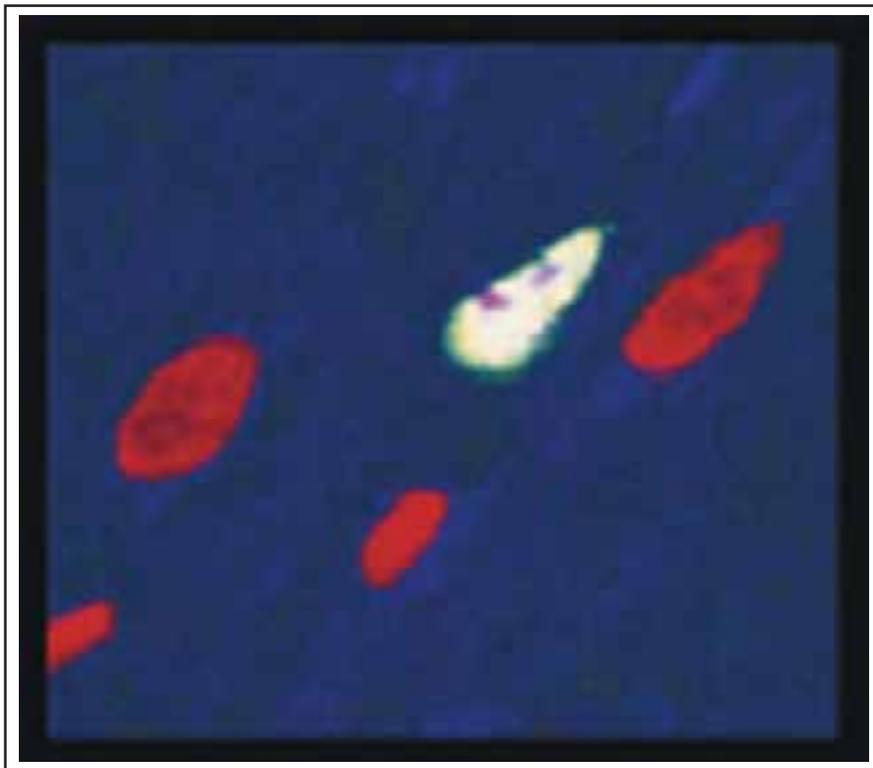


Figura 7. Núcleo do miócito apresentando método de TUNEL positivo. Ativação de caspases sugere presença de apoptose. Não se pode excluir ação das caspases em outros mecanismos distintos da apoptose. O uso de inibidores das caspases pode prevenir a disfunção miocárdica induzida por endotoxina.³¹

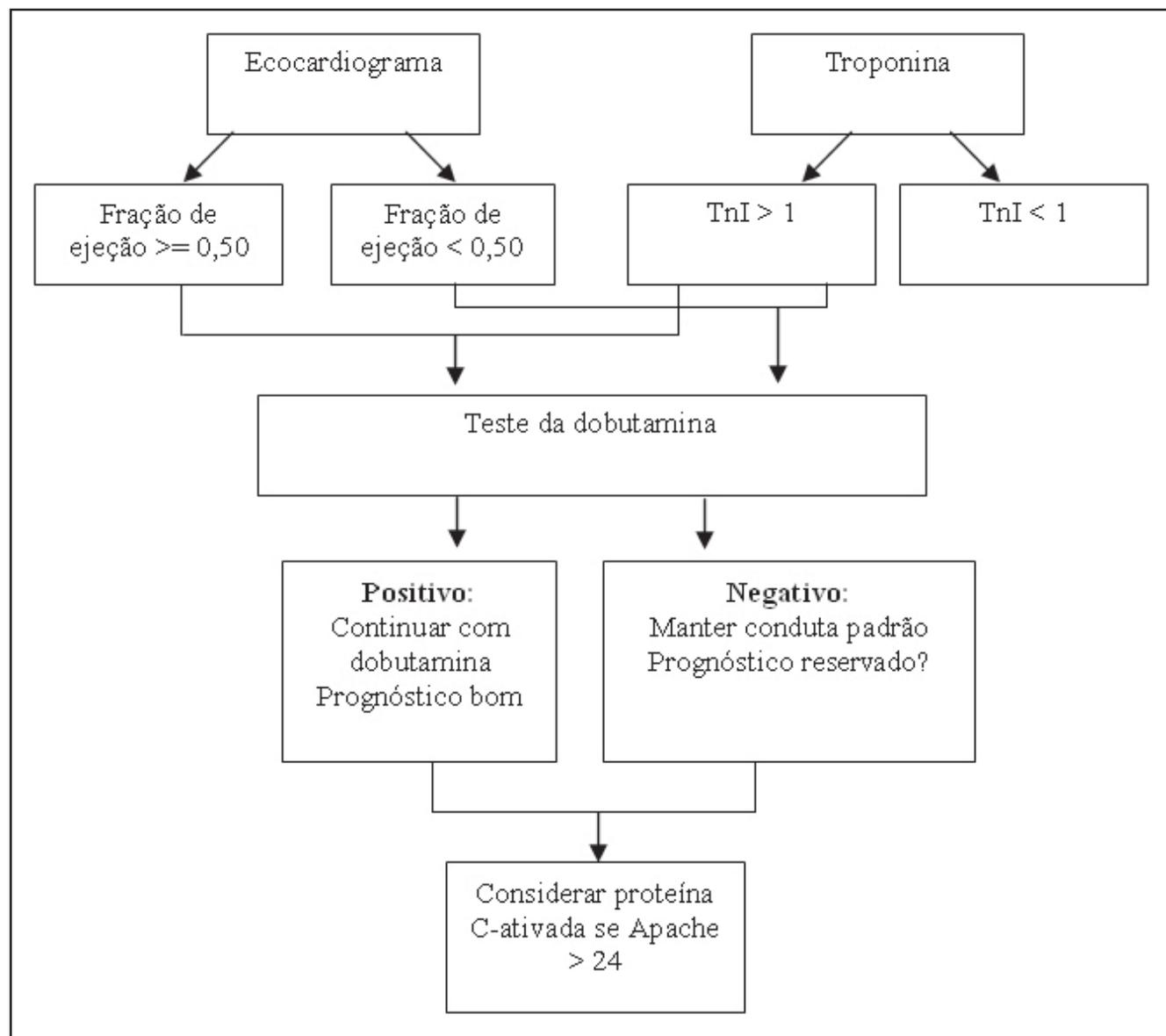


Figura 8. Algoritmo de conduta na depressão miocárdica da sepse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
2. Wiggers CJ. Myocardial depression in shock. A survey of cardiodynamic studies. *Am Heart J*. 1947;33:633-50.
3. Weil MH, MacLean LD, Visscher MD, Spink W. Studies on circulatory changes in the dog produced by endotoxin from gram-negative microorganisms. *J Clin Invest*. 1956;35(11):1191-8.
4. Solis RT, Downing SE. Effects of *E. coli* endotoxemia on ventricular performance. *Am J Physiol*. 1966;211(2):307-13.
5. Parker JL, Adams HR. Myocardial effects of endotoxin shock: characterization of an isolated heart muscle model. *Adv Shock Res*. 1979;2:163-75.
6. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, Eichacker PQ, Hoffman WD, Kuo GC, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovas-

- cular profile of human septic shock. *J Exp Med*. 1989;169(3):823-32.
7. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*. 1986;320(6063):584-6.
 8. Knobel E, Akamine N, Fernandes Júnior CJ, Plastino FR, Kasinski N, Andrei AM. Reliability of right atrial pressure monitoring to assess left ventricular preload in critically ill septic patients. *Crit Care Med*. 1985;17(12):1344-5.
 9. Knobel E, Fernandes Jr CJ, Akamine N, Andrei AM, Plastino FR, Kasinski N, et al. Right ventricular influence on left ventricular performance in septic patients. *Crit Care Med*. 1987;15(12):1158-9.
 10. Porembka DT. Cardiovascular abnormalities in sepsis. *New Horiz*. 1993;1(2):324-41.
 11. Parillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1471-7.
 12. Vincent JL, De Backer D. Inotrope/vasopressor support in sepsis-induced organ hypoperfusion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(1):61-74.
 13. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, Berman DS, Maddahi J, Swan HJ, et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J*. 1985;110(2):402-9.
 14. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100(4):483-90.
 15. Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, Parker MM, Shelhamer JH, Parrillo JE. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest*. 1989;95(5):1072-80.
 16. Moon VH. The pathology of secondary shock. *Am J Pathol*. 1948;24(2):235-73.
 17. Böhm N. Adrenal, cutaneous and myocardial lesions in fulminating endotoxemia (Waterhouse-Fridericksen syndrome). *Pathol Res Pract*. 1982;174(1-2):92-105.
 18. Fernandes Júnior CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E, Sustovici DR. The myocardium in sepsis: anathomo-pathologic aspects. *Arq Bras Cardiol*. 1988;50(3):175-8.
 19. Fernandes Júnior CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E. Interstitial myocarditis in sepsis. *Am J Cardiol*. 1994;74(9):958.
 20. Lefer AM, Martin J. Origin of myocardial depressant factor in shock. *Am J Physiol*. 1970;218(5):1423-7.
 21. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986;73(4):637-44.
 22. McConnell R, Greineder JK, Wasserman F, Clowes GH Jr. Is there a humoral factor that depresses ventricular function in sepsis? *Circ Shock*. 1979;Suppl 1:9-22.
 23. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1539-53.
 24. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1996;183(3):949-58.
 25. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med*. 1993;119(8):771-8.
 26. Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest*. 1991;21(6):559-73.
 27. Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N Engl J Med*. 1988;319(7):397-400.
 28. Vincent JL, Bakker J, Marécaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. *Chest*. 1992;101(3):810-5.
 29. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med*. 1988;318(23):1481-6.
 30. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA*. 1995;273(12):934-41.
 31. Nevière R, Fauvel H, Chopin C, Formstecher P, Marchetti P. Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):218-25.
 32. Tissier S, Lancel S, Marechal X, Mordon S, Depontieu F, Scherpereel A, et al. Calpain inhibitors improve myocardial dysfunction and inflammation induced by endotoxin in rats. *Shock*. 2004;21(4):352-7.

33. Favory R, Lancel S, Marchetti P, Mordon S, Chopin C, Formstecher P, et al. Endotoxin-induced myocardial dysfunction: evidence for a role of sphingosine production. *Crit Care Med.* 2004;32(4):495-501.
34. Friedrichs GS, Swillo RE, Jow B, Bridal T, Numann R, Warner LM, et al. Sphingosine modulates myocyte electrophysiology, induces negative inotropy, and decreases survival after myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(1):18-28.
35. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32(3):660-5.
36. Knuefermann P, Nemoto S, Baumgarten G, Misra A, Sivasubramanian N, Carabello BA, et al. Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock: is there a role for toll-like receptors? *Chest.* 2002;121(4):1329-36.
37. Fernandes Jr CJ, Knobel E. Alterações cardiocirculatórias na sepse. In: Knobel E, editor. *Conduitas em Terapia Intensiva Cardiológica.* São Paulo: Atheneu; 2008. p. 491-7.
38. Fernandes Jr CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 1999;25(10):1165-8.
39. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med.* 2003 Oct;29(10):1696-702. Epub 2003 Aug 12.
40. Fernandes Jr CJ, Campos AH. Sepsis-induced myocardial depression and calcium mishandling: an acceptable unifying theory? *Crit Care Med.* 2008;36(9):2695-6.
41. Oldner A, Konrad D, Weitzberg E, Rudehill A, Rossi P, Wanecek M. Effects of levosimendan, a novel inotropic calcium-sensitizing drug, in experimental septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2185-93.
42. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med.* 2005;31(5):638-44.
43. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med.* 2003;31(3):834-40.
44. Fernandes Jr CJ. Can troponin identify those critically ill septic patients who would benefit most from APC treatment? *Crit Care Med.* In press 2008.