Choque cardiogênico: disfunção mecânica e inflamatória

Elias Knobel[1, 2], José Marconi Almeida de Sousa[1, 3], Carlos Gun[3, 4]

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(2):237-42
RSCESP (72594)-1780

O choque cardiogênico é caracterizado como um estado de hipoperfusão sistêmica secundária a disfunção cardíaca grave. Clinicamente é definido como pressão sistólica abaixo de 90 mmHg ou queda da pressão arterial média de 30 mmHg em relação ao basal. Em termos hemodinâmicos, é definido como índice cardíaco menor que 1,8 l/min/m² sem suporte ou entre 2,0 l/min/m² e 2,2 l/min/m² com suporte, além de pressão capilar pulmonar elevada em, pelo menos, 15 mmHg. Sua principal etiologia é o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST. Estudos recentes têm demonstrado que cerca de 20% dos pacientes com choque cardiogênico evoluem com características clínicas e hemodinâmicas de resposta inflamatória sistêmica caracterizada por febre, leucocitose e diminuição da resistência vascular sistêmica. Neste artigo discutiremos esses aspectos e as implicações dessa apresentação.

Descritores: Choque cardiogênico. Inflamação. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Sepse.

Cardiogenic shock: a mechanical and inflammatory dysfunction

Cardiogenic shock is a state of inadequate tissue perfusion due to cardiac dysfunction. It is defined as a systolic blood pressure < 80 mmHg to 90 mmHg or mean blood pressure 30 mmHg lower than baseline or, according with hemodynamic criteria, a cardiac index < 1.8 l/min/m² without support or < 2.0 l/min/m² to 2.2 l/min/m² with support and adequate or elevated filling pressure (e.g., pulmonary capillary wedge pressure of at least 15 mmHg). The most common etiology is an acute myocardial infarction with left ventricular failure. Recent research has suggested that the peripheral vasculature and cytokine systems play a role in the pathogenesis and persistence of cardiogenic shock with 20% of patients with low systemic vascular resistance. These findings are consistent with the observation that myocardial infarction can cause the systemic inflammatory response syndrome and suggest that inappropriate vasodilation results in impaired perfusion of the intestinal tract, which enables transmigration of bacteria and sepsis. We will discuss these relationships in this chapter.

Key words: Shock, cardiogenic. Inflammation. Systemic inflammatory response syndrome. Sepsis.

[1] Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.
[2] Departamento de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo, SP.
[3] Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro – UNISA – São Paulo, SP.
[4] Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo, SP.
Endereço para correspondência:
Elias Knobel – Centro de Terapia Intensiva – Hospital Israelita Albert Einstein –
Av. Albert Einstein, 627 – 5º andar – Morumbi – São Paulo, SP – CEP 05651-901

INTRODUÇÃO

O choque cardiogênico é a complicação mais grave do infarto agudo do miocárdio, com altas taxas de mortalidade. Nessa situação, ocorre hipoperfusão tecidual resultante do comprometimento da função cardíaca, com consequente débito inadequado às necessidades do organismo. O choque cardiogênico pode decorrer de várias situações clínicas, como depressão miocárdica por sepse ou pancreatite, ruptura de cordoalha ou valva secundária a endocardite, complicações mecânicas após infarto, miocardites, rejeição após transplante cardíaco, ruptura ou trombose de prótese valvar, arritmias ventriculares ou supraventriculares, e, também, na cardiomiopatia hipertrófica. No entanto, sua principal etiologia é a perda de músculo cardíaco secundário a insuficiência coronária aguda: angina instável ou infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento de ST.[1,2] Nos pacientes com síndrome coronária sem supradesnivelamento de ST o choque é mais tardio, ocorrendo de 3 a 4 dias após o evento inicial.

O choque cardiogênico incide em 5% a 10% dos casos de infarto agudo do miocárdio,[3,4] e a maioria (75%) se desenvolve, principalmente, após a internação nas primeiras 24 horas.[5] No estudo *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO IIb)[6], a prevalência de choque cardiogênico em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST foi de 4,2% vs. 2,5% em pacientes sem supradesnivelamento do segmento ST.

Estima-se que seja necessária perda de no mínimo 40% da massa ventricular esquerda para que o choque se instale. A perda de massa ventricular pode ser consequência de um grande infarto em pacientes previamente hígidos, de pequenas perdas em pacientes com infarto prévio ou de grandes áreas de isquemia com pouca necrose em pacientes com doença aterosclerótica coronária multiarterial grave. As taxas de mortalidade são superiores a 70% quando apenas o tratamento clínico medicamentoso é realizado.

Os pacientes que desenvolvem choque cardiogênico são, em geral, mais idosos, do sexo feminino e com história de infarto no passado. Na maioria dos casos esses pacientes apresentam níveis elevados de CK-MB e infarto de parede anterior, além de apresentarem, mais frequentemente, lesões multiarteriais e de tronco de artéria coronária esquerda.

No estudo *Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size* (MILIS), idade superior a 65 anos, fração de ejeção menor que 35%, pico de CK-MB maior que 160 UI/l, diabetes melito e infarto prévio foram variáveis preditivas independentes para o desenvolvimento de choque cardiogênico.[7] A presença de todos esses fatores determinou uma probabilidade de se desenvolver choque cardiogênico de 54%. Nos estudos GUSTO I e GUSTO III, idade, pressão sistólica abaixo de 90 mmHg, frequência cardíaca acima de 100 bpm e classe de Killip foram os maiores preditores de choque cardiogênico, respondendo por cerca de 95% do valor preditivo quando analisados com outras variáveis.[5,8,9] Esses fatores são de extrema importância porque alertam o médico imediatamente para a possibilidade de desenvolvimento de choque cardiogênico em paciente que se apresente ainda em fase inicial, com vigilância acentuada nesse direcionamento, o que chamamos de "horas decisivas" (Figura 1).

Outro aspecto mais recentemente observado no choque cardiogênico foi a presença de alterações clínicas e sistêmicas compatíveis com um processo inflamatório. Cerca de 20% a 30% dos pacientes com choque cardiogênico desenvolvem variáveis hemodinâmicas, principalmente resistência vascular sistêmica baixa, que corroboram a presença de vasodilatação. Esse aspecto pode ser apenas secundário ao desencadeamento de inflamação pela hipoperfusão, podendo também estar associado a infecção, com prognóstico progressivamente pior. No estudo SHOCK[10], 20% dos pacientes apresentaram características de inflamação, como febre, leucocitose, padrão hiperdinâmico de circulação sistêmica e queda da resistência vascular periférica.

FISIOPATOLOGIA

A depressão da função sistólica cardíaca resulta em um círculo vicioso, caracterizado por redução de débito cardíaco com consequente hipotensão, o que piora ainda mais a isquemia coronária e acentua a disfunção contrátil, levando, portanto, a queda ainda maior do débito cardíaco. Essa espiral desencadeia mecanismos compensatórios, como a ativação do sistema nervoso autônomo e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que promovem aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição reflexa com aumento da resistência sistêmica, retenção de sódio e água, e elevação do consumo miocárdico de oxigênio.

A persistência da situação de baixo débito tecidual acaba por acentuar a hipóxia, com acúmulo de metabólitos, acidose e dano tanto endotelial como celular. O desenvolvimento de insuficiência de múltiplos órgãos é a via final desse processo se não for quebrada essa espiral. Além disso, arritmias podem agravar a situação de má-perfusão miocárdica e ser o evento final que leva ao óbito (Figura 2).

Apesar desse paradigma da fisiopatologia do choque cardiogênico, sabe-se, hoje, que a média da fração de ejeção nesses pacientes é de cerca de 30%, com uma variação ampla

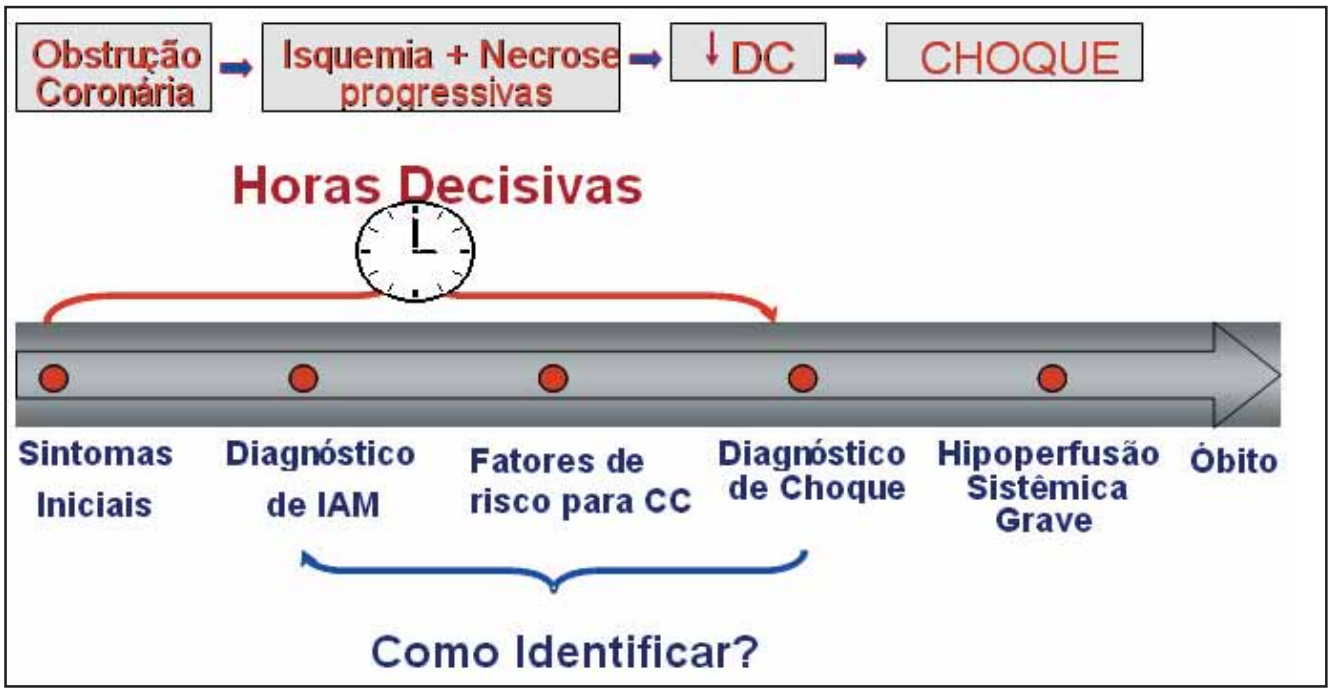

Figura 1. Horas decisivas para o diagnóstico de choque cardiogênico. CC = choque cardiogênico; DC = débito cardíaco; IAM = infarto agudo do miocárdio.

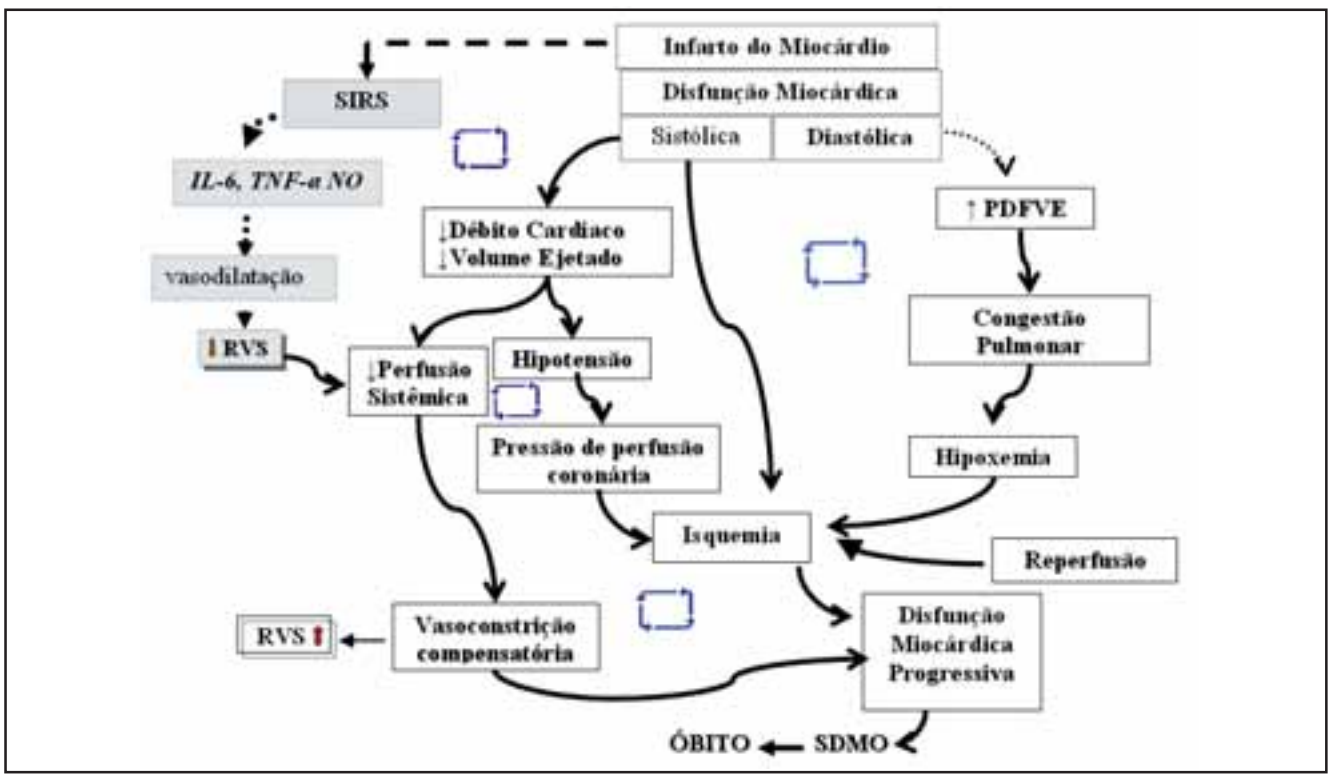

Figura 2. Choque cardiogênico: fisiopatologia. IL-6 = interleucina-6; NO = óxido nítrico; PDFVE = pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; RVS = resistência vascular sistêmica; SDMO = síndrome de disfunção de múltiplos órgãos; SIRS = síndrome de resposta inflamatória sistêmica; TNF-α = fator de necrose tumoral alfa.

dessa variável e do tamanho ventricular, além de muitos casos apresentarem resistência sistêmica baixa com evidência clínica e hemodinâmica de resposta inflamatória sistêmica.[9,10] Outro fator importante é que pacientes com sinais de hipoperfusão podem não ter hipotensão à custa de resistência sistêmica elevada, e esse grupo apresenta melhor prognóstico, como demonstraram Menon et al.[11]

A observação das curvas de Frank-Starling nos pacientes com choque cardiogênico revela que, para pressões de enchimento do ventrículo esquerdo semelhantes, o índice cardíaco desenvolvido é muito menor que nos pacientes sem perda de massa ventricular. Além disso, a complacência ventricular é menor, de tal maneira que pequenas elevações do volume diastólico do ventrículo esquerdo produzem grande aumento da pressão diastólica final, extravasamento de líquido para o interstício pulmonar e pequeno aumento do índice cardíaco.

CHOQUE CARDIOGÊNICO E INFLAMAÇÃO

O endotélio vascular produz substâncias vasoativas potentes que, em condições normais, mantêm o balanço adequado entre a vasoconstrição e a vasodilatação. O principal responsável pela vasoconstrição é a endotelina, que ainda apresenta propriedades proliferativas e pró-trombóticas. As substâncias vasodilatadoras, por sua vez, estão representadas pelo óxido nítrico (antigo fator de relaxamento derivado do endotélio) e pela prostaciclina[12,13], que, além dessa ação, são também antiproliferativas e antitrombóticas. Possivelmente o óxido nítrico desempenha papel muito importante em pacientes que se apresentam com choque cardiogênico de uma maneira geral, mas principalmente naqueles com resposta clínica e hemodinâmica de inflamação sistêmica.

O óxido nítrico é um gás solúvel, com meia-vida curta, de menos de 30 segundos, em razão de sua conversão em nitrito e nitrato. Ele age por meio da ativação da guanilato ciclase com consequente aumento do monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que funciona como segundo mensageiro.

É sintetizado a partir do aminoácido L-arginina por meio da enzima sintetase do óxido nítrico, que se apresenta em três isoformas: neuronal, endotelial e induzida por citocinas.[14,15] As formas neuronal e endotelial são expressas em condições normais, enquanto a forma induzida se expressa na vigência de infecção ou inflamação. Normalmente, a isoforma endotelial é a mais importante na regulação do tônus vasomotor coronário.

Dois inibidores da sintetase do óxido nítrico são conhecidos: dimetilarginina assimétrico (ADMA), endógeno, e N-mono metil L-arginina (L-NMMA), inibidor competitivo da síntese do óxido nítrico.

Os estímulos mais importantes para secreção de óxido nítrico são estresse de cisalhamento, assim como uma série de agonistas, como acetilcolina, histamina, trombina, serotonina, difosfato de adenosina (ADP), bradicinina e norepinefrina (Figura 3).[16-19]

Em condições normais, apenas as isoformas neuronal e endotelial mantêm-se atuantes; entretanto, em situações patológicas, a síntese de óxido nítrico também ocorre por meio da isoforma induzida por citocinas, com produção exacerbada e descontrolada e consequente vasodilatação sistêmica. Esse fator parece estar envolvido na gênese do choque cardiogênico refratário, assim como nas situações que cursam com resistência sistêmica baixa.[20]

CHOQUE CARDIOGÊNICO E INFECÇÃO

Pacientes com choque cardiogênico podem desenvolver processo infeccioso a partir de vários sítios; entretanto, translocação bacteriana secundária a hipoperfusão gastrointestinal é também um mecanismo importante de sepse e inflamação nesses casos. Quando isso ocorre, o processo inflamatório daí decorrente determina a mudança na apresentação clínica, na hemodinâmica e também na mortalidade desses pacientes. O processo inflamatório aparece dois a quatro dias após o início do quadro. De acordo com dados do SHOCK[21], 54 dos 302 pacientes envolvidos no estudo apresentavam febre e leucocitose, 40 dos quais apresentaram cultura positiva. Um aspecto interessante foi que quanto mais baixa a resistência vascular periférica maior a chance de positividade na hemocultura. Nesses casos, com hemocultura positiva, a mortalidade foi a mais elevada de todos os cenários. É necessário, portanto, estar atento a esse processo, fazendo diagnóstico precoce com coletas de cultura, principalmente hemocultura. Associado a isso é também muito importante a profilaxia de infecções, como aquelas secundárias ao cateter venoso central e à pneumonia associada a ventilação mecânica, duas condições que podem acometer esses pacientes e piorar seu prognóstico, além do custo hospitalar.

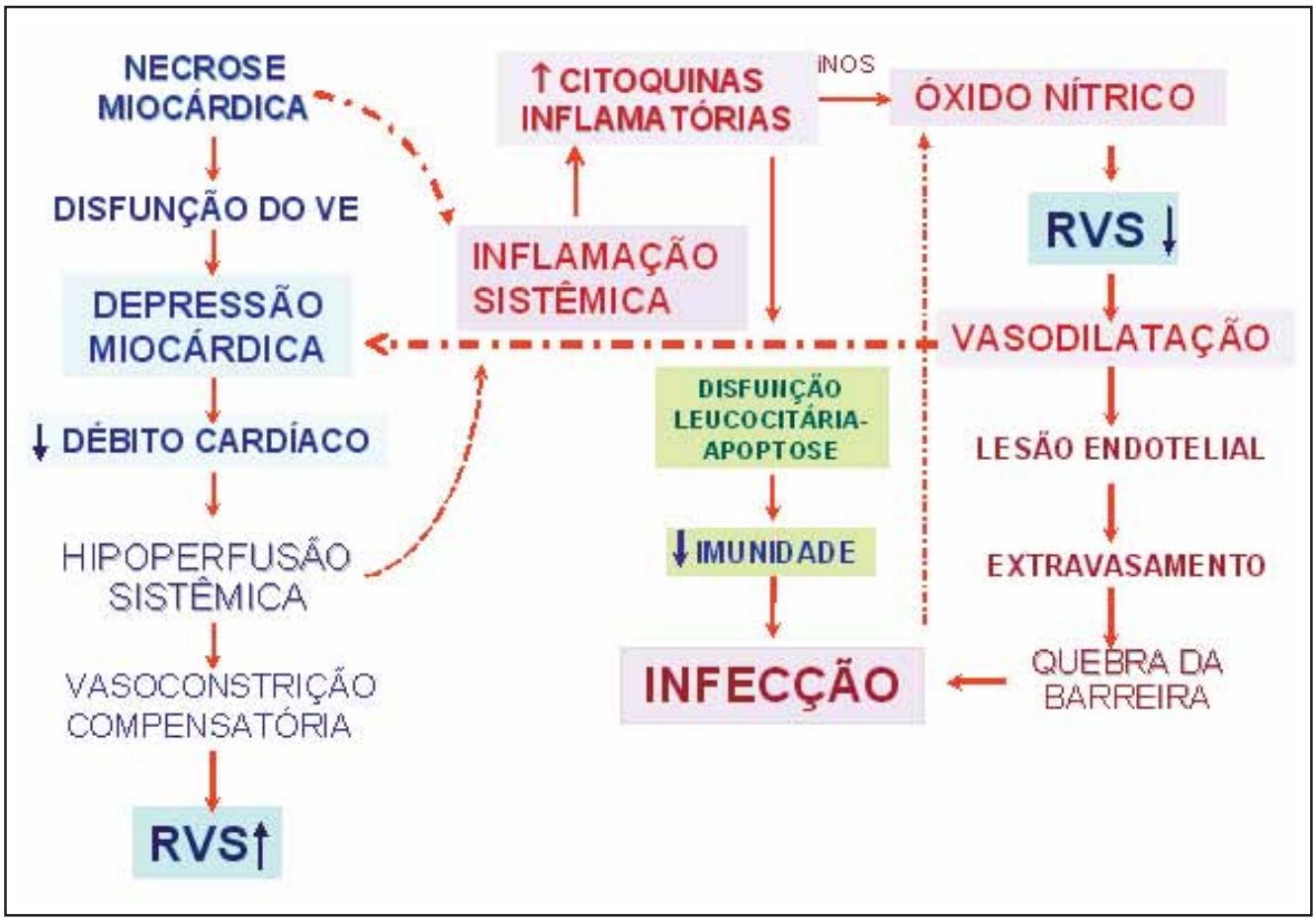

Figura 3: Inflamação sistêmica no choque cardiogênico
iNOS = óxido nítrico sintase induzível (*inductible nitric oxide synthase*); RVS = resistência vascular sistêmica; VE = ventrículo esquerdo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J, et al. Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality: results of an international registry. Circulation. 1995;91:873-81.
2. Hollenberg SM. Cardiogenic shock. Crit Care Clin. 2001;17:391-410.
3. Goldberg RJ, Gore JM, Thompson CA, Gurwitz JH. Recent magnitude of and temporal trends (19941997) in the incidence and hospital death rates of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the second National Registry of Myocardial Infarction. Am Heart J. 2001;141:65-72.
4. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, Davies G, Stone PH, Parker C, et al. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. J Am Coll Cardiol. 1989;14:40-6.
5. Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman JS, Granger CB, Thompson TD, Califf RM, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. Circulation. 1999;100:2067-73.
6. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol. 1995;26:668-74.
7. Muller JE, Rude RE, Braunwald E, Hartwell TD, Roberts R, Sobel BE, et al. Myocardial infarct extension:

occurrence, outcome, and risk factors in the Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size. Ann Intern Med. 1988;108(1):1-6.

8. Hasdai D, Holmes DR Jr, Topol EJ, Berger PB, Criger DA, Hochman JS, et al. Frequency and clinical outcome of cardiogenic shock during acute myocardial infarction among patients receiving retepla-se or alteplase. Results from GUSTO-III. Eur Heart J. 1999;20:128-35.
9. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, et al. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. Circulation. 2003;107:279-84.
10. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: overall findings of the SHOCK Trial Registry. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1063-70.
11. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by syste-mic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. Am J Med. 2000;108:374-80.
12. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M, Beltrame J, Fang JC, Creager MA. Role of endothelin-1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. Circulation. 2001;104:1114-8.
13. Palmer RM, Ferige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biologic activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987;327:524-6.
14. Förstermann U, Closs EI, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. Hypertension. 1994;23:1121-31.
15. Xu W, Charles IG, Moncada S, Gorman P, Sheer D, Liu L, et al. Mapping of the genes encoding human inducible and endothelial nitric oxide synthase (NOS2 and NOS3) to the pericentric region of chromos-me 17 and to chromosome 7, respectively. Genomics. 1994;21:419-22.
16. Uematsu M, Ohara Y, Navas JP, Nishida K, Murphy TJ, Alexander RW, et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. Am J Physiol. 1995;269:C1371-9.
17. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for atherosclerosis. J Clin Invest. 1995;95:1747-55.
18. Thiele H, Schuler G. Cardiogenic shock: to pump or not to pump? Eur Heart J. 2009;30:389-90.
19. Akkus MN, Polat G, Yurtdas M, Akcay B, Ercetin N, Cicek D, et al. Admission levels of C-reactive protein and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction with and without cardiogenic shock or heart failure on admission. Int Heart J. 2009;50:33-45.
20. Knobel E, Bastos JF. Choque e síndromes de baixo débito pós-infarto do miocárdio. In: Knobel E. Condutas em Terapia Intensiva Cardiológica. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 74-89.
21. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Arch Intern Med. 2005;165:1643-50.