

Disfunção Miocárdica na Sepse*

Myocardial Dysfunction in Sepsis

Ludhmila Abrahão Hajjar¹, Constantino José Fernandes Júnior², Erick Sessa Mercon¹,
Aécio Flavio T Góis¹, Elias Knobel², Liliane Kopel³, Silvia Gelas Lage⁴

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Myocardial dysfunction in sepsis occurs in approximately 40% of the patients, and is responsible for significant increase of mortality. The objective of this article is to review myocardial dysfunction in sepsis, regarding its pathogenetic mechanisms and clinical consequences.

CONTENTS: Although its pathogenesis and clinical consequences remain incompletely understood, myocardial dysfunction plays a clear role in human septic shock. Septic myocardial depression in humans has been seen to be characterised by reversible ventricular dilation, decreased systolic function, and decreased response to both fluid resuscitation and catecholamine stimulation, all in the presence of a hyperdynamic circulation. This phenomenon is related to the presence of circulating myocardial depressant factors, like TNF α , IL-1 and nitric oxide.

CONCLUSIONS: Our current approach to cardiac dysfunction in patients with septic shock is still aimed at goals of re-establishing organ and tissue perfusion and oxygen delivery by fluid resuscitation and inotropic or vasopressor therapy. However, as we continue to understand the cellular mechanisms of organ dysfunction, the hope is that there will be exciting new strategies and therapeutic options to reduce mortality of critical patients.

Key Words: Myocardial dysfunction, myocardial depression, sepsis

A sepse é uma entidade complexa definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica à infecção, caracterizada e modulada por vários mediadores inflamatórios e antiinflamatórios^{1,2}. Nos pacientes críticos a sepse é um problema crescente, dada sua alta prevalência e altas taxas de mortalidade, variando de 25% a 70%³. A morbimortalidade da sepse, é em grande parte resultante de distúrbios graves no sistema cardiovascular, com hipotensão arterial refratária e colapso cardiovascular⁴.

Apesar do progresso obtido em monitorização hemodinâmica e cuidados intensivos, a mortalidade atribuída à sepse persiste extremamente elevada. Atualmente, o paciente com sepse não morre da infecção primária e sim de disfunção orgânica progressiva, atribuída em parte ao fenômeno sistêmico de resposta inflamatória⁵.

A depressão miocárdica associada à sepse é uma das manifestações da disfunção orgânica dessa afecção². Estima-se que a disfunção do sistema cardiovascular ocorra em 40% dos pacientes com sepse³. A taxa de mortalidade aumenta de 20% a 30% na sepse sem acometimento cardiovascular para 40% a 70% no choque séptico³. O maior entendimento do acometimento cardiovascular na sepse abre perspectivas na elucidação dos mecanismos envolvidos nessa síndrome e pode orientar estratégias terapêuticas no manuseio do choque séptico.

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 hemorrágico⁶. Nas décadas de 1960 e 1970, estudos experimentais demonstraram evidências de disfunção miocárdica temporária em várias formas de doença crítica, incluindo choque hemorrágico e séptico^{7,8}.

Em 1973, foi publicada uma metanálise de sete estudos correlacionando sobrevida de pacientes sépticos com o índice cardíaco⁹. 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 vivos¹⁰⁻¹². Quase todos os modelos produziam choque caracterizado por débito cardíaco reduzido e resistência vascular sistêmica 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 (PVC) como estimativa do volume diastólico ventricular final. Evidências acumuladas nas últimas quatro décadas sugerem que a PVC tem baixa correlação com a pré-carga do ventrículo esquerdo nos pacientes críticos, particularmente no paciente séptico^{13,14}. Alguns autores propuseram que o déficit de volume circulante seria o responsável pelo débito cardíaco reduzido no choque séptico^{9,12}.

Estudos seqüenciais mostraram que os pacientes portadores de choque séptico adequadamente reanimados, tipicamente apresentavam um estado circulatório hemodinâmico de alto débito e baixa resistência sistêmica, com depressão miocárdica, apesar do alto débito¹⁴⁻¹⁸. Nos pacientes que morriam, esse padrão hemodinâmico persistia até o óbito.

1. Médicos Cardiologistas do Instituto do Coração – HCFMUSP, Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB.

2. Médicos Intensivistas da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein

3. Médicos Cardiologistas do Instituto do Coração – HCFMUSP

4. Médica Diretora da Unidade de Terapia Intensiva Clínica do Instituto do Coração – HCFMUSP

*Recebido do Instituto do Coração – HCFMUSP/Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP

Apresentado em 15 de julho de 2004. - Aceito para publicação em 24 de agosto de 2004

Endereço para correspondência: Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-000 São Paulo, SP - E-mail: ludhmila@terra.com.br - Fones (11) 11 - 9937 2144/11- 30810609 11- 30695651

A fase mais recente do entendimento e estudo das manifestações cardiovasculares da sepse e choque séptico deu início com o desenvolvimento das técnicas de cineangiografia de radionuclídeos portáteis (ventriculografia radioisotópica) e com a aplicação da ecocardiografia volumétrica no manuseio do paciente crítico.

AValiação DA DISFUNÇÃO VENTRICULAR NOS PACIENTES COM SEPSE

Estudos experimentais em animais têm demonstrado que a sepse claramente altera a contratilidade miocárdica *in vitro* e *in vivo*¹⁹. No homem, pelo fato do débito cardíaco encontrar-se normal ou elevado após a reanimação volêmica, a disfunção ventricular tem sido de difícil avaliação através de estudos hemodinâmicos^{4,13,19}. Com o uso da cintilografia radioisotópica e medidas hemodinâmicas de termodiluição, tem sido demonstrado redução da fração de ejeção no choque séptico¹⁹. De acordo com uma série de estudos clínicos e experimentais, a redução na fração de ejeção ocorre entre 24 e 48 horas após o início da sepse, e é reversível nos pacientes que sobrevivem, em 5 a 10 dias após o surgimento^{5,20,21}. A combinação de fração de ejeção reduzida em pacientes com resistência sistêmica diminuída sugere a presença de depressão miocárdica intrínseca.

A análise hemodinâmica com o cateter de Swan-Ganz permite o diagnóstico de uma pequena proporção de pacientes que se apresenta com disfunção miocárdica grave, caracterizada por débito cardíaco reduzido, saturação venosa mista baixa e/ou resposta alterada a volume. Frequentemente a monitorização hemodinâmica mostra-se insensível para o diagnóstico desta grave condição, visto que não é incomum encontrar débitos cardíacos elevados associados a baixos índices de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo em pacientes sépticos, independentemente da associação com disfunção miocárdica definida pelo encontro de níveis elevados de troponina I sérica²². Estudos recentes mostraram que a ecocardiografia bidimensional é ferramenta valiosa no diagnóstico da disfunção miocárdica da sepse^{2,19}. Polaert e col.²¹ mostraram que a ecocardiografia transesofágica bidimensional com Doppler identifica vários subgrupos de pacientes de acordo com sua função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Esse estudo sugeriu que a disfunção cardíaca no choque séptico tem caráter espectral, variando de disfunção diastólica isolada até a falência ventricular²¹.

Alguns autores sugerem que a ventriculografia radioisotópica tem o poder de superestimar o volume ventricular e a ecocardiografia de subestimar, resultando em avaliações conflitantes da função miocárdica. Uma moderada dilatação ventricular esquerda tem sido observada com qualquer método nos pacientes com choque séptico^{2,3,23}. Tem sido postulada a utilização da ecocardiografia com estresse como um método de avaliação de reserva miocárdica na sepse^{19,24}.

Atualmente, um dos métodos sugeridos como avaliação do comprometimento da função miocárdica na sepse é a medida dos níveis séricos da troponina I cardíaca. A troponina I é um indicador altamente específico de lesão do cardiomiócito. Estudos recentes descreveram sua elevação em mais de 50% dos pacientes com choque séptico²⁵. Sua detecção sugeriria a presença de lesão miocárdica mesmo que leve, sem diminuição do débito cardíaco, já que sua positividade associa-se a graus variados de disfunção ventricular esquerda^{19,25}. Também há relatos de que a elevação do BNP > 190 pg/ml no segundo dia do quadro séptico

co implicaria em uma probabilidade 5,7 vezes maior de morrer em associação com a disfunção miocárdica sepse-induzida²⁶.

FUNÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO NA SEPSE E NO CHOQUE SÉPTICO

Após a descrição e a confirmação do padrão hemodinâmico de alto débito cardíaco e baixa resistência sistêmica no choque séptico, alguns autores continuaram a argumentar que a disfunção cardíaca era fato importante, uma vez que as demandas metabólicas excediam a *performance* miocárdica^{2,9}.

Weisel e col.¹⁴ e Rackow e col.²⁷ avaliaram a resposta a volume nos pacientes com choque séptico através do cateter Swan-Ganz. Ambos demonstraram evidências semelhantes de depressão miocárdica, com reduzida resposta de trabalho sistólico ao volume empregado.

Parker e col.²⁰, utilizando ventriculografia seriada e medidas de débito por termodiluição em pacientes com choque séptico, demonstraram o padrão típico hiperdinâmico. Destes, 75% apresentaram depressão da fração de ejeção ventricular nos dois primeiros dias do choque. Surpreendentemente, todos os pacientes com choque séptico com disfunção ventricular de moderada a grave (fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 0,40$) sobreviveram. Dos pacientes que evoluíram para óbito, apenas um tinha fração de ejeção ventricular esquerda menor que 0,40. Os sobreviventes apresentaram dilatação ventricular esquerda aguda com aumento do índice de volume diastólico final (IVDF) e índice de volume sistólico final (IVSF), que juntos com a fração de ejeção reduzida, retornaram ao normal em 7 a 10 dias à medida que os pacientes se recuperavam. Os não sobreviventes apresentaram IVDF, IVSF, índice de volume sistólico e a função ventricular normais durante todo o curso da doença até a morte.

Nesse estudo²⁰, alguns aspectos interessantes são descritos. Primeiro, os sobreviventes do choque séptico sofreram dilatação ventricular esquerda aguda e redução da fração de ejeção quando comparados aos não sobreviventes que mantiveram inalterados os volumes cardíacos e a fração de ejeção. Ambos os grupos apresentavam débito cardíaco normal ou elevado. Esse paradoxo aparente de dilatação ventricular esquerda no grupo sobrevivente pode ser atribuído a vários fatores. Uma explicação potencial é que os não sobreviventes tinham uma maior redução na resistência vascular sistêmica que os sobreviventes, o que permitiria que estes mantivessem o débito cardíaco e a fração de ejeção sem necessidade de dilatação ventricular apesar de seu miocárdio com disfunção^{16,20}. No grupo de não sobreviventes, a menor resistência sistêmica poderia indicar uma disfunção microvascular mais acentuada, o que poderia ser associada com edema miocárdico, e aumento do infiltrado de polimorfonucleares de permeio às fibras caracterizando uma verdadeira miocardite intersticial²⁸. A perda de complacência e a falência subsequente do ventrículo comprometeriam a *performance* miocárdica, levando a aumento de mortalidade.

O segundo achado importante desse estudo refere-se à caracterização da reversibilidade da depressão miocárdica séptica: alterações agudas nos volumes ventriculares e na fração de ejeção são sustentadas até 4 dias e então retornam ao normal em 7 a 10 dias nos sobreviventes.

A definição das alterações diastólicas não é tão clara como a disfunção sistólica na sepse. Ellrodt e col.²⁹ sugeriram a ocorrência

de disfunção diastólica nos pacientes sépticos, baseado na ausência de correlação entre a pressão capilar medida e qualquer parâmetro de volume ou performance ventriculares. Jafri e col.³⁰, com técnicas de Doppler, demonstraram redução do tempo de esvaziamento ventricular e maior dependência da contribuição atrial ao volume diastólico final esquerdo (redução da complacência) em pacientes com sepse ou choque séptico quando comparados com controles. Em estudo recente com pacientes portadores de choque séptico dependentes de vasopressores, Poelaert e col.²¹, demonstraram um espectro de fisiopatologia ventricular esquerda, variando de disfunção diastólica isolada a anormalidades sistólica e diastólica combinadas. Posteriormente, esses dados foram confirmados por Munt e col.³¹, que descreveram alterações diastólicas mais acentuadas ainda no grupo de não sobreviventes.

FUNÇÃO DO VENTRÍCULO DIREITO NA SEPSE E NO CHOQUE SÉPTICO

Embora em condições fisiológicas o débito dos ventrículos seja semelhante, em condições fisiopatológicas como no choque séptico, o ventrículo direito (VD) pode estar sujeito a influências diferentes que o ventrículo esquerdo³². Não se pode assumir que a função do ventrículo direito na sepse e no choque séptico seja igual à do ventrículo esquerdo por várias razões. Na circulação sistêmica, o choque séptico associa-se a redução da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial. Isto quase sempre resulta em redução da pós-carga ventricular, que tende a manter ou elevar o débito cardíaco apesar da presença de depressão da contratilidade miocárdica. Por outro lado, a pós-carga do ventrículo direito usualmente encontra-se elevada nesses pacientes devido a aumento da resistência vascular pulmonar associada a lesão pulmonar ou a síndrome de desconforto respiratório agudo^{2,33}. Isso tende a reduzir o débito ventricular direito. Alguns autores sugerem que a redução do débito do ventrículo direito seja resultado de redução no gradiente de perfusão durante o choque associado com hipertensão pulmonar³³.

Raper e col.³⁴, utilizando ventriculografia radioisotópica, demonstraram depressão intrínseca da contratilidade do ventrículo direito em pacientes com sepse normotensos quando comparados com pacientes vítimas de trauma. Hoffman e col.³⁵ e Kimchi e col.³⁶ demonstraram redução da função ventricular direita em portadores de choque séptico.

Parker e col.³⁷ demonstraram comportamento do VD semelhante ao já descrito do VE no choque séptico. Pacientes que sobreviveram apresentaram disfunção acentuada de VD com dilatação ventricular, com normalização na recuperação, enquanto os não sobreviventes tinham fração de ejeção discretamente reduzida de VD que persistia até a morte. Nesse estudo, foi documentada dilatação biventricular nos sobreviventes.

Assim, os dados disponíveis até o momento indicam a importância da disfunção ventricular direita no paciente séptico. Evidências mostram que apesar das diferenças dos ventrículos quanto a estrutura e função, seu comportamento na sepse é semelhante.

MECANISMOS DA DEPRESSÃO MIOCÁRDICA NA SEPSE E NO CHOQUE SÉPTICO

Desde a concepção inicial da depressão miocárdica na sepse, muito tem sido discutido sobre os mecanismos envolvidos em

sua gênese e manutenção. Há duas teorias vigentes. A primeira, que prevaleceu por vários anos, foi a da hipoperfusão miocárdica resultando em lesão isquêmica ao coração séptico. Essa teoria foi sustentada vários anos por modelos caninos de choque endotóxico que demonstravam evidência de hipoperfusão miocárdica global^{10,33}. Entretanto, cada vez mais tornou-se conhecido que o choque endotóxico não era o modelo mais apropriado de estudo da disfunção miocárdica da sepse. Após essa constatação, emergiu a segunda teoria, que cada vez se fortalece mais, a de substâncias depressoras circulatórias no choque séptico¹¹. As origens dessa teoria remontam a descrição clássica de Wiggers⁶, que propôs a presença de uma fator depressor no choque hemorrágico experimental.

O maior conhecimento sobre a fisiopatologia da sepse envolvendo a inflamação e a imunomodulação sustenta a idéia de que diversos mediadores estejam envolvidos na cardiodepressão da sepse, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina I (IL-1) e o óxido nítrico (NO). Abaixo, estão descritos os fatores supostamente envolvidos na disfunção miocárdica.

a) Hipoperfusão Miocárdica

A hipótese da hipoperfusão global no miocárdio com isquemia e reperfusão foi praticamente abandonada após a publicação de dois estudos^{38,39}. Cunnion e col.³⁸, mediram o fluxo e avaliaram o metabolismo coronário através de cateteres com termodiluição em 7 pacientes com choque séptico. Foi demonstrado que o fluxo coronariano encontrava-se normal (com frequência cardíaca abaixo de 100 batimentos/minuto) ou aumentado (se a frequência fosse abaixo de 100/minuto). Não houve diferenças no fluxo coronariano entre os pacientes com ou sem depressão miocárdica. Não ficou demonstrada produção miocárdica de lactato. Dhainaut e col.³⁹, em uma série grande de pacientes, confirmaram os resultados descritos, de fluxo coronariano mantido e ausência de lactato local. Estudos experimentais com infusão de endotoxinas resultando em padrão hiperdinâmico também confirmam esses achados por mostrar aumento do fluxo sanguíneo miocárdico^{2,9}.

b) Agressão Miocárdica

Turner e col.²⁵ avaliaram o comportamento da troponina em portadores de choque séptico com o objetivo de determinar a presença de agressão miocárdica não diagnosticada clinicamente. Nesse estudo, foi encontrado que a troponina I estava elevada em 12 de 15 pacientes com choque séptico comparados com um de seis pacientes críticos sem sepse²⁵. Houve correlação positiva entre troponina elevada e necessidade de vasopressores e correlação negativa entre troponina e índice de trabalho sistólico ventricular²⁵.

No estudo de Mehta e col.⁴⁰, 37 pacientes com sepse sem doença coronariana prévia foram submetidos à dosagem de troponina sérica à admissão, em 24 e em 48 horas após a inclusão. Os pacientes foram divididos em dois grupos – troponina I alta ou troponina I baixa. Foram realizados ecocardiograma, eletrocardiograma e avaliações bioquímicas e hemodinâmicas seriadas. Dezesseis pacientes (43%) apresentavam elevação da troponina I – esses comparados ao grupo com baixos níveis de troponina tiveram maior necessidade de vasopressores (81% x 43%, $p = 0,018$), maior pontuação no *score* APACHE II (28 x 21, $p = 0,004$), maior incidência de disfunção segmentar no ecocardiograma (60% x 6%, $p = 0,002$), menor fração de ejeção (46% x

60%, $p = 0,04$) e maior mortalidade (50% x 19%). A análise de regressão logística mostrou que a troponina é um fator preditivo independente de mortalidade, duração da internação na terapia intensiva e necessidade de terapia com vasopressores⁴⁰.

A agressão miocárdica pode ser conseqüência da hipotensão arterial e do choque nos pacientes sépticos, podem ser causadas ou pioradas pelo uso das catecolaminas, ou pode estar relacionada com a ação de uma substância depressora miocárdica circulante. O valor prognóstico da troponina nos pacientes sépticos ainda não está definido. O estudo da troponina na sepse tem o potencial de elucidar muitas dúvidas da fisiopatologia do miocárdio nessa condição. Novas pesquisas provavelmente vão esclarecer se a avaliação da troponina será uma ferramenta clínica útil no manuseio do choque séptico, como se tornou no tratamento da doença coronariana.

c) Substâncias Depressoras Circulatórias

A ligação entre a ocorrência de depressão miocárdica na sepse humana e a evidência do efeito depressor miocárdico do soro de pacientes com sepse só foi esclarecida após o estudo de Parrillo e col. em 1985^{2,41}. Eles foram os primeiros a mostrar a ligação entre a depressão ventricular na sepse humana e o efeito depressor miocárdico de um mediador circulante do soro desses pacientes. Foi demonstrado que o soro de pacientes sépticos com disfunção miocárdica induzia depressão significativa da contratilidade miocárdica em ratos comparados ao soro de pacientes críticos sem sepse. Monslave e col.⁴² descreveram em 1984 a depressão miocárdica no choque séptico meningocócico. Pathan e col.⁴³, em 2002, confirmaram a presença de uma substância depressora circulatória no sangue de crianças com choque por meningococemia.

Os resultados desses estudos ratificaram a proposição da teoria de depressores circulantes em detrimento da hipoperfusão miocárdica, sendo aberta a partir de então novas linhas de pesquisa buscando a identificação desses mediadores⁴⁴.

c.1. Citocinas

Os mediadores inflamatórios endógenos potencialmente envolvidos incluem os metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos), o fator ativador plaquetário, histamina, endorfinas². Mas, as citocinas, um grupo distinto de mediadores imunológicos polipeptídicos/protéicos idealmente preenchem o padrão bioquímico do fator depressor circulante⁴². Embora seja um grupo extenso contemplando entre outras a IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , endotelina, e TGF- α , o TNF- α e a IL-1 β têm importância singular na disfunção miocárdica^{2,3,41,44}.

O TNF- α desempenha papel fundamental na resposta inflamatória e está implicado em várias afecções além da sepse. A administração do TNF- α em modelos experimentais e em voluntários humanos produz clínica e hemodinâmica de choque séptico (hipotensão arterial, débito cardíaco aumentado e resistência reduzida)⁴⁵.

Esses dados foram reforçados por estudos que demonstraram que a aplicação do TNF- α em tecido miocárdico de animais e humanos resulta em depressão da contratilidade concentração-dependente⁴⁵⁻⁴⁷. Kumar e col.⁴⁵ removendo o TNF- α do soro de pacientes sépticos, eliminaram parcialmente a atividade depressora do miocárdio, e a terapia com anticorpo monoclonal anti-TNF- α mostrou-se capaz de bloquear a disfunção miocárdica dos mode-

los experimentais de sepse². Em alguns estudos, a administração do anticorpo monoclonal anti-TNF- α em pacientes com choque séptico mostrou melhora da função ventricular⁵⁰.

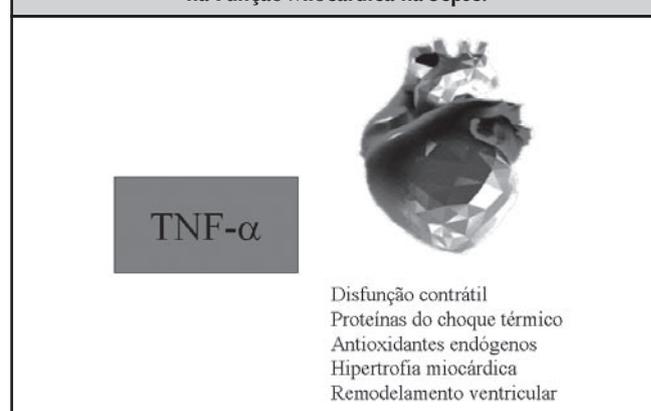
Muitos dos efeitos biológicos do TNF- α são compartilhados pela IL-1 β , como o encontro de níveis elevados na sepse e no choque séptico e sua capacidade de induzir sepse com disfunção miocárdica^{2,41}. A administração do antagonista da IL-1 β atenua as manifestações metabólicas e hemodinâmicas do choque experimental e no homem⁵¹. Sua imunoabsorção no soro de pacientes sépticos parcialmente neutraliza a atividade depressora miocárdica da sepse², mas não altera a mortalidade.

Apesar de fortes evidências sugerindo o papel dessas citocinas na disfunção miocárdica da sepse, alguns aspectos dessa associação ainda não foram esclarecidos. Um deles é a rápida redução das concentrações plasmáticas desses fatores ao mesmo tempo em que se observa depressão miocárdica mantida por vários dias¹⁹. Alguns autores explicam esse fato através de estudos que revelam a produção local miocárdica de citocinas, o que perpetuaria a disfunção¹⁹.

Dados recentes sugerem que o TNF tem efeitos pleomórficos no coração além de sua ação na contratilidade cardíaca; muitos destes podem ser benéficos, protegendo os cardiomiócitos em situações de estresse. A estimulação de miócitos com o TNF promove aumento da expressão das proteínas do choque térmico (HSP 27 e 72 kD), substâncias que sabidamente promovem reparo tecidual⁵. Além disso, a exposição do tecido cardíaco ao TNF leva à produção de antioxidantes endógenos, que devem proteger o coração do estresse oxidativo⁵. Também foi demonstrado que o TNF leva a adaptações a curto prazo estimulando resposta de crescimento do miocárdio com hipertrofia e ativação das metaloproteínas, com função no remodelamento ventricular⁵.

Embora o TNF- α seja reconhecido como o principal mediador da disfunção miocárdica da sepse, esses achados sugerem que seus efeitos podem também incluir respostas adaptativas que protegem o coração sob condições de estresse⁵².

FIGURA 1: Efeitos Pleomórficos do TNF- α na Função Miocárdica na Sepse.



c2. Óxido Nítrico

Embora vários mecanismos possam estar envolvidos na depressão miocárdica na sepse, a geração de óxido nítrico parece ter papel central nesse processo⁵³. Sob condições fisiológicas, o óxido nítrico (NO) tem ação reguladora no tônus vascular e ação discreta sobre a contratilidade miocárdica, embora seja conhecido que este modula a ação de agonistas na função cardíaca. Também foi descrita ação do óxido nítrico nos canais de

cálcio modificando a atividade da proteína cinase, reduzindo a resposta das miofibrilas ao cálcio e inibindo a função mitocondrial⁵⁰. A ausência de efeito significativo do NO na contratilidade cardíaca em condições fisiológicas é explicada por estudos anatómicos que mostram que a imunorreatividade da óxido nítrico sintase no coração e no músculo liso é fraca.

A geração patológica de óxido nítrico e GMP cíclico parece contribuir para a disfunção cardiovascular na sepse e no choque séptico^{2,54}. Esse processo parece ocorrer em parte pela geração de óxido nítrico e GMP cíclico via ativação da sintase constitutiva, o que é consistente com o surgimento rápido da disfunção contrátil em alguns modelos⁴⁸. Mas, esse mecanismo não explica a depressão miocárdica tardia relacionada a citocinas. Atribui-se a este último à disfunção de adrenoceptores por sub-unidades inibitórias da proteína G, além da geração tardia da óxido nítrico sintase induzida. Tem sido sugerido que citocinas como o TNF e a IL-1 estimulem a produção de óxido nítrico sintase em suas duas formas¹⁹.

Assim como as ações benéficas do TNF na homeostase circulatória, alguns estudos sugerem que o óxido nítrico seja um mediador antiinflamatório e regulador do fluxo microvascular na sepse. Tem sido demonstrado que a administração de L-Arginina (que aumenta a produção do NO) reverte a depressão miocárdica no choque endotóxico e melhora a perfusão regional em estados de choque. Em modelos experimentais de sepse, a inibição da óxido nítrico sintase reduz o fluxo microvascular e aumenta a isquemia tecidual no intestino, fígado e rins, o que é parcialmente revertido com a administração de L-Arginina. Sugere-se que a produção do NO deva contrapor-se à ação de vasoconstritores como a endotelina e exerça efeitos antiinflamatórios agindo nas moléculas de adesão e citocinas.

Recentemente, um estudo clínico aleatório utilizando um inibidor seletivo da óxido nítrico sintase em pacientes com sepse foi suspenso pela alta mortalidade observada no grupo tratado⁵. Por outro lado, um estudo observou redução de mortalidade em pacientes sépticos cuja alimentação enteral era enriquecida com arginina⁵. A importância da suplementação com L-arginina é sustentada pela proposição de classificação da sepse como um estado deficiente em L-arginina devido à redução da ingestão, aumento do metabolismo e redução da arginina pelo aumento da expressão da arginase. Assim, até o momento apesar de evidências de efeitos depressores cardiovasculares do óxido nítrico na sepse, não se encontrou ainda a maneira ideal de modular sua ação com repercussões positivas na evolução dos pacientes.

c.3. Catecolaminas

Na sepse, os níveis de catecolaminas encontram-se elevados e associam-se com sub-regulação dos β -adrenoceptores cardíacos, resultando em implicações clínicas como necessidade maior de drogas β -agonistas nos pacientes sépticos. Quando o plasma de pacientes sépticos é incubado com cardiomiócitos murinos neonatais por 48 horas, os β -adrenoceptores são reduzidos em 35% e o nível das sub-unidades inibitórias da proteína G aumentam em 60%⁵. Esses dados sugerem que a atividade simpatomimética em excesso no soro resulta em redução da contratilidade miocárdica no contexto do choque, independente se é pela sepse ou por doença intrínseca do miocárdio⁵. Outro mecanismo proposto de disfunção contrátil causada pelo excesso de catecolaminas é a indução de hipertrofia ventricular levando à necrose miocitária.

c.4. Outras Substâncias Relacionadas

Na sepse, há produção aumentada de fator ativador plaquetário, tromboxano e prostaciclina, o que se associa a maior mortalidade. O aumento do nível desses prostanóides relaciona-se a aumento da expressão da ciclooxigenase-2 nas células endoteliais, musculares lisas e nas células do endocárdio. Essa enzima poderia alterar a auto-regulação vascular coronariana, 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, que são 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 μ -calpaína. Ativação excessiva das calpaínas tem sido implicada na fisiopatologia da inflamação, trauma e isquemia/reperfusão⁵⁵. Tissier e col.⁵⁶ demonstraram que o tratamento com inibidores da calpaína melhorou a disfunção miocárdica e a inflamação induzida pela endotoxina em ratos.

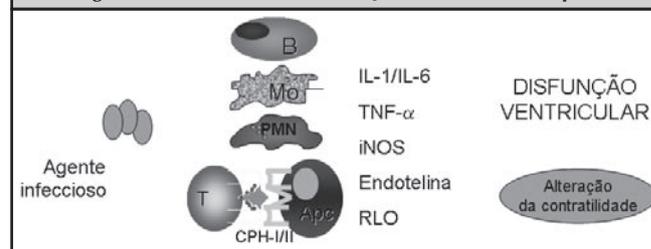
Uma outra molécula ultimamente discutida como possivelmente relacionada à depressão cardíaca da sepse é a esfingosina⁵⁷. A produção celular da esfingosina poderia inibir a liberação sarcoplasmática de cálcio e reduzir o cálcio do miócito, resultando em disfunção contrátil⁵⁸.

Charpentier e col.²⁶, ilustraram o provável papel do peptídeo natriurético cerebral (BNP) como marcador de disfunção sistólica da sepse, representando este um fator de mau prognóstico nesses pacientes. Knuefermann e col.⁵⁹ têm defendido o papel dos receptores Toll-like na mediação inflamatória da sepse com possível efeito no colapso cardiovascular da sepse.

d. Distúrbios no Metabolismo do Cálcio como Base Celular da Depressão Miocárdica

As bases celulares da depressão contrátil têm sido estudadas e o papel de alterações no metabolismo do cálcio torna-se evidente^{5,46,60}. Uma redução na resposta dos miofilamentos ao cálcio pode constituir-se na base celular da dilatação ventricular aguda observada no choque séptico, provavelmente decorrente da fosforilação indesejada das proteínas contráteis⁶⁰. As vias do AMP e GMP cíclico seriam responsáveis pela fosforilação protéica, sendo proposto que alterações na troponina I seriam

Figura 2 - Mecanismos da Disfunção Miocárdica da Sepse.



Uma vez ocorrido o estímulo infeccioso, a resposta inflamatória subsequente caracteriza-se por fenômenos complexos envolvendo ativação dos linfócitos B (B), monócitos/macrófagos (Mo), polimorfonucleares (PMN) e linfócitos T, que no contexto do complexo de histocompatibilidade (CPH) reconhecem as células apresentadoras de antígenos (Apc) culminando com a produção de citocinas inflamatórias, endotelina, radicais livres de oxigênio (RLO) e ativação da óxido nítrico sintase (iNOS). O resultado dessa ativação inflamatória é disfunção contrátil e disfunção ventricular.

determinantes da disfunção contrátil da sepse⁵. Alguns estudos demonstram redução dos canais de cálcio tipo L, e que essa redução é paralela à redução da contratilidade.

A confirmação da possibilidade do envolvimento de distúrbios do metabolismo do cálcio na depressão miocárdica da sepse levanta a possibilidade que drogas sensibilizantes do cálcio devem ter aplicação clínica nos portadores de choque séptico.

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MIOCÁRDICA RELACIONADA À SEPSE

A reanimação volêmica adequada associada à antibiotico-terapia precoce é o cerne do tratamento do choque séptico. O objetivo principal da terapia volêmica nos pacientes sépticos é restaurar a perfusão tissular através da otimização das pressões de perfusão e do débito cardíaco. O choque séptico é acompanhado de hipovolemia absoluta e aumento da capacitância venosa. Essas alterações volêmicas participam da disfunção cardíaca da sepse, o que é confirmado pelo fato da reposição volêmica aumentar o índice cardíaco em 25% a 40%.

Atualmente, a tendência de início precoce dos vasopressores tem sido observada e ainda são necessários fatores preditores da resposta dos pacientes aos fluidos. Estudos recentes mostram que em pacientes sépticos em ventilação mecânica, a análise das alterações respiratórias na pressão arterial ou na área final diastólica medida por ecocardiografia transesofágica são métodos eficientes para prever a resposta do débito cardíaco à reposição volêmica.

A reanimação volêmica em muitos casos isoladamente não consegue restaurar a perfusão e faz-se necessário o uso de vasopressores, como a dopamina e a noradrenalina, esta última mais atualmente utilizada por incorrer em menos efeitos deletérios no débito cardíaco e na função orgânica.

O tratamento específico da disfunção miocárdica na sepse ainda não está estabelecido. **Deve-se** ter em mente que a depressão miocárdica é freqüente, porém na maior parte dos casos, esta não limita o aumento do débito em resposta a volume. Dessa forma, parece que apenas uma minoria de pacientes deve se beneficiar do tratamento com inotrópicos. Agentes inotrópicos, preferencialmente a dobutamina, devem ser administrados se detectado índice cardíaco reduzido apesar de reposição volêmica adequada. Pacientes com índice cardíaco normal ou aumentado provavelmente não necessitam de inotrópicos. Embora alguns autores defendam o aumento da oferta tissular de oxigênio via um incremento no índice cardíaco com o uso de inotrópicos, não foi mostrado que essa estratégia reduz a mortalidade dos pacientes sépticos.

A hemofiltração tem sido uma ferramenta útil em alguns casos de choque séptico com o objetivo de remover mediadores deletérios circulantes. Essa terapia, em alguns estudos, mostrou-se ter impacto na *performance* cardíaca, com demonstrações de aumento de mais de 50% do débito cardíaco e melhora da pressão arterial em portadores de choque séptico⁵. Entretanto, estudos definitivos ainda são necessários, uma vez que são poucos e conflitantes os resultados disponíveis.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Nos últimos 50 anos muito tem sido o progresso relacionado ao maior entendimento da patogênese e hemodinâmica

da sepse e do choque séptico. A importância dos mecanismos inflamatórios e da resposta imunológica na sepse torna-se gradativamente crescente, acoplada à maior compreensão da disfunção orgânica nessa afecção.

Nesse contexto, a disfunção miocárdica da sepse tem sido caracterizada com seus mecanismos cada vez mais elucidados, com os objetivos de se obter maior conhecimento sobre o colapso cardiovascular do choque séptico e propor estratégias terapêuticas que reduzam sua mortalidade. A depressão miocárdica parece desempenhar um papel claro no choque séptico humano – caracteriza-se por dilatação biventricular reversível, disfunção contrátil, redução de funções sistólica e diastólica, e por redução das respostas à reanimação volêmica e a vasopressores, na presença de uma circulação hiperdinâmica. Este fenômeno é de natureza complexa, regido por diversos mediadores dos quais destacam-se as citocinas inflamatórias e o óxido nítrico.

A visão atual sobre a depressão miocárdica da sepse alinha-se na teoria de substâncias depressoras circulatórias que levariam à redução da função contrátil e à agressão miocárdica, o que é corroborado pela liberação de marcadores de necrose como a troponina. A aplicação clínica desses achados impulsiona o estudo do emprego de antagonistas de citocinas, inibidores do óxido nítrico e outros no tratamento do choque séptico, ainda sem impacto clínico. Alguns autores têm sugerido que a detecção de troponina ou de níveis aumentados de peptídeo natriurético cerebral serviria para se diagnosticar a depressão miocárdica da sepse, mesmo sem repercussão cardíaca e seria o bastante para indicar o uso de terapia inotrópica.

A elucidação dos mecanismos de depressão miocárdica da sepse abre fronteiras para a maior compreensão da fisiopatologia da sepse e maior esclarecimento sobre os mecanismos celulares da disfunção orgânica dessa entidade. À luz dos conhecimentos atuais, a disfunção cardiovascular da sepse ainda representa um fenômeno complexo pouco compreendido, cujo estudo deve resultar em estratégias atraentes e opções terapêuticas eficazes no manejo da sepse.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A disfunção miocárdica da sepse é uma das manifestações da disfunção orgânica da sepse, presente em aproximadamente 40% dos pacientes e responsável pelo aumento significativo da mortalidade. O objetivo deste estudo foi revisar a disfunção miocárdica da sepse, no que se refere aos seus aspectos fisiopatológicos e implicações clínicas.

CONTEÚDO: Embora sua patogênese e conseqüências clínicas não estejam totalmente elucidadas, a depressão miocárdica parece desempenhar um papel claro no choque séptico humano. Esta caracteriza-se por dilatação biventricular reversível, disfunção contrátil, redução de funções sistólica e diastólica, e por redução das respostas à reanimação volêmica e a vasopressores, na presença de circulação hiperdinâmica. Este fenômeno é de natureza complexa, regido por diversos mediadores dos quais destacam-se as citocinas inflamatórias e o óxido nítrico.

CONCLUSÕES: Atualmente a abordagem da disfunção miocárdica tem como metas o restabelecimento da perfusão tissular e a otimização da oferta de oxigênio através de reani-

mação volêmica e utilização de inotrópicos e vasopressores. A elucidação dos mecanismos de depressão miocárdica da sepse abre fronteiras para a maior compreensão da fisiopatologia da sepse e esclarecimento sobre os mecanismos celulares da disfunção orgânica dessa entidade, devendo resultar em estratégias e opções terapêuticas eficazes visando reduzir a morbimortalidade do paciente crítico.

Unitermos: disfunção miocárdica, depressão miocárdica, insuficiência cardíaca na sepse

REFERÊNCIAS

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al - Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992;101:1644-1655.
- Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE et al - Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care*, 2002;8:376-388.
- Dhainaut JF, Cariou A, Laurent I - Myocardial dysfunction in sepsis. *Sepsis*, 2000;4:89-97.
- Hotchkiss RS, Karl IE - The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med*, 2003;348:138-150.
- Piper R - Myocardial dysfunction in sepsis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998;25:951-954.
- Wiggers CJ - Myocardial depression in shock. A survey of cardiodynamic studies. *Am Heart J*, 1947;33:633-650.
- Brand ED, Lefler AM - Myocardial depressant factor in plasma from cats in irreversible post-oligemic shock. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1966;122:200-203.
- Clowes GH, Vucinic M, Weidner MG - Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. *Ann Surg*, 1966;163:866-885.
- Kumar A, Haery C, Parrillo JE - Myocardial dysfunction in septic shock: Part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001;15:364-376.
- Hinshaw LB - Myocardial function in endotoxin shock. *Circ Shock*, 1979;1(Suppl):43-51.
- Lefler AM, Martin J - Origin of myocardial depressant factor in shock. *Am J Physiol*, 1970;218:1423-1427.
- Weil MH, Shubin H, Biddle M - Shock caused by gram-negative microorganisms. Analysis of 169 cases. *Ann Intern Med*, 1964;60:384-400.
- Packman MI, Rackow EC - Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med*, 1983;11:165-169.
- Weisel RD, Vito L, Dennis RC et al - Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg*, 1977;133:512-521.
- Ahmed AJ, Kruse JA, Haupt MT et al - Hemodynamic responses to gram-positive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit Care Med*, 1991;19:1520-1525.
- Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C et al - Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med*, 1987;15:923-929.
- Shoemaker WC - Cardiorespiratory patterns in complicated and uncomplicated septic shock: physiologic alterations and their therapeutic implications. *Ann Surg*, 1971;174:119-125.
- Wilson RF, Thal AP, Kindling PH et al - Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch Surg*, 1965;91:121-129. <http://gateway2.ovid.com/> - 20
- Mebazaa A, Tavernier B, Callebort J - Heart dysfunction in human septic shock. *Clin Pulm Med*, 2002;9:206-212.
- Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al - Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*, 1984;100:483-490.
- Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D et al - Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med*, 1997;23:553-560.
- Fernandes CJ Jr, Akamine N, Knobel E - Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med*, 1999;25:1165-1168.
- Dhainaut JF, Brunet F, Monsallier JF et al - Bedside evaluation of right ventricular performance using a rapid computerized thermodilution method. *Crit Care Med*, 1987;15:148-152.
- Chidiac TA, Salon JE - Left ventricular segmental wall motion abnormality in septic shock. *Crit Care Med*, 1995;23:594-598.
- Turner A, Tsamitros M, Bellomo R - Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med*, 1999;27:1775-1780.
- Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y et al - Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*, 2004;32:660-665.
- Rackow EC, Kaufman BS, Falk JL et al - Hemodynamic response to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock*, 1987;22:11-22.
- Fernandes Junior CJ, Iervolino M, Neves RA et al - Interstitial myocarditis in sepsis. *Am J Cardiol*, 1994;74:958.
- Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A et al - Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J*, 1985;110:402-409.
- Jafri SM, Lavine S, Field BE et al - Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med*, 1990;18:709-714.
- Munt B, Jue J, Gin K et al - Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med*, 1998;26:1829-1833.
- Dhainaut JF, Lanore JJ, de Gournay JM et al - Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Med*, 1988;14(Suppl2):488-491.
- Sibbald WJ, Paterson NA, Holliday RL et al - Pulmonary hypertension in sepsis: measurement by the pulmonary artery diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. *Chest*, 1978;73:583-591.
- Raper RF, Sibbald WJ, Driedger AA et al - Relative myocardial depression in normotensive sepsis. *J Crit Care*, 1989;4:9-18.
- Hoffman MJ, Greenfield LJ, Sugeran HJ et al - Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg*, 1983;198:307-319.
- Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS et al - Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol*, 1984;4:945-951.
- Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP et al - Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest*, 1990;97:126-131.
- Cunha RE, Schaer GL, Parker MM et al - The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*, 1986;73:637-644.
- Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF et al - Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation*, 1987;75:533-541.
- Mehta NJ, Khan IA, Virin G et al - Myocardial injury predicts myocardial dysfunction and poor outcome in sepsis syndrome. *Chest*, 2002;122:14-15.
- Kumar A, Krieger A, Symeonides S et al - Myocardial dysfunction in septic shock: part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001;15:485-511.
- Monsalve F, Rucabado L, Salvador A et al - Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med*, 1984;12:1021-1023.
- Pathan N, Sandiford C, Harding SE et al - Characterization of a myocardial depressant substance in meningococcal septicemia. *Crit Care Med*, 2002;30:2191-2198.
- Reilly JM, Cunha RE, Burch-Whitman C et al - A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest*, 1989;95:1072-1080.
- Kumar A, Thota V, Dee L et al - Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta are responsible for depression of *in vitro* myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med*, 1996;183:949-958.
- Ruiz Bailen M - Reversible myocardial dysfunction in critically ill, noncardiac patients: a review. *Crit Care Med*, 2002;30:1280-1290.
- Van der Poll T, Van Deventer JH - Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am*, 1999;13:413-426.
- Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD et al - Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*, 1992;257:387-389.
- Weisensee D, Bereiter-Hahn J, Schoeppe W et al - Effects of cytokines on the contractility of cultured cardiac myocytes. *Int J Immunopharmacol*, 1993;15:581-587.
- Vincent JL, Bakker J, Marecaux G et al - Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. *Chest*, 1992;101:810-815.
- Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM et al - Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med*, 1994;22:12-21.
- Dinarello CA - Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*, 1997;112(Suppl 6):S321-S329.
- Belcher E, Mitchell J, Evans T - Myocardial dysfunction in sepsis: no role for NO? *Heart*, 2002;87:507-509.
- Brady AJ, Warren JB, Poole-Wilson PA et al - Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol*, 1993;265:H176-H182.
- Neviere R, Fauvel H, Chopin C et al - Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;163:218-225.
- Tissier S, Lancel S, Marechal X et al - Calpain Inhibitors improve myocardial dysfunction and inflammation induced by endotoxin in rats. *Shock*, 2004;21:352-357.
- Friedrichs GS, Swillo RE, Jow B et al - Sphingosine modulates myocyte electrophysiology, induces negative inotropy, and decreases survival after myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002;39:18-28.
- Favory R, Lancel S, Marchetti P et al - Endotoxin-induced myocardial dysfunction: evidence for a role of sphingosine production. *Crit Care Med*, 2004;32:495-501.
- Knuefermann P, Nemoto S, Baumgarten G et al - Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock: is there a role for toll-like receptors? *Chest*, 2002;121:1329-1336.
- Sugishita K, Kinugawa K, Shimizu T et al - Cellular basis for the acute inhibitory effects of IL-6 and TNF-alpha on excitation-contraction coupling. *J Mol Cell Cardiol*, 1999;31:1457-1467.