

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**Dilatação e Disfunção Ventricular na Sepse Grave e no Choque
Séptico: Relação com Disfunção Endotelial e Mortalidade**

Autor: Dr. Thiago Quedi Furian

Orientadores: Profa. Dra. Andréia Biolo
Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, dezembro de 2010

FICHA CATALOGRÁFICA

| |
|--|
| |
|--|

Este trabalho foi desenvolvido na Unidade de Métodos Não Invasivos do Serviço de Cardiologia e na Unidade de Medicina Intensiva do Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul com o auxílio financeiro do CNPq e FIPE-HCPA.

AGRADECIMENTOS

O ser humano consciente de suas limitações entende que as barreiras vencidas durante sua vida não são frutos somente do seu esforço, mas sim decorrem do importante auxílio prestado por indivíduos inspiradores e altamente competentes.

A inspiração e a competência encontrei na Universidade Federal do Rio Grande Sul, mais especificamente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O contato com os mestres e demais colegas trouxeram crescimento humano, técnico e moral. Destaco a figura amiga e brilhante do professor e meu orientador Dr. Luís Eduardo Rohde. Da mesma forma, jamais esquecerei o apoio científico e toda a atenção dispensada pela Dra. Andréia Biolo.

Serei eternamente grato aos queridos serviços de Medicina Interna e de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Destaco os nomes da professora doutora Nadine Clausell, professor doutor Flávio Fuchs, professora doutora Tânia Furlanetto, professora doutora Beatriz Seligman e doutor Gustavo Moreira Faulhaber.

Agradeço a todos os colegas da Unidade de Métodos Não Invasivos pela paciência e dedicação ao me transmitir os conhecimentos para realização dos exames ecocardiográficos.

Sou grato à Dra. Cynthia Aguiar e Dra. Karen Prado pela parceria na realização desse projeto. Do mesmo modo, nunca esquecerei a conduta amiga e competente do colega doutor Leandro Becker.

O trabalho não poderia ter sido realizado sem a colaboração dos pacientes, dos seus familiares e dos funcionários da Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Por fim, agradeço a Deus pela energia que me mantém vivo e pelas pessoas que colocou ao meu redor: meu pai, minha mãe, meu irmão e minha esposa.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Marco Teórico..... | 6 |
| 1.1. Definições | 6 |
| 1.2. Epidemiologia | 7 |
| 1.3. Fisiopatologia da sepse..... | 8 |
| 1.4. Disfunção miocárdica na sepse | 12 |
| 1.4.1. Causas da disfunção miocárdica na sepse | 15 |
| 1.4.2. Métodos complementares para avaliação e detecção da disfunção miocárdica na sepse | 21 |
| 2. Justificativa do Estudo..... | 25 |
| 3. Objetivos..... | 26 |
| 4. Referências..... | 27 |
| 5. Artigo Original em inglês | 33 |
| 6. Conclusão final..... | 59 |
| 7. Anexos..... | 60 |

1. Marco teórico

1.1. Definições

Sepse é um processo complexo que pode afetar qualquer órgão do indivíduo e ser originada por qualquer espécie de microorganismo (1). Sua apresentação e prognóstico são muito variados, caracterizando-se por uma síndrome com muitos sinais e sintomas (1,2). O termo inicialmente utilizado pelos gregos descrevia o processo de decomposição de matéria orgânica vegetal e animal. Mas foi somente nos últimos 100 anos que a palavra sepsé passou a ser usada para caracterizar quadros infecciosos ocasionando disfunção de múltiplos órgãos (1).

Atualmente a definição mais aceita é do consenso da conferência do *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP-SCCM)* (3). Por essa definição, sepsé seria um fenômeno infeccioso caracterizado por invasão de microorganismos ou toxinas microbianas em um tecido estéril, desencadeando o processo de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (presença de pelo dois dos seguintes critérios): (a) temperatura corporal acima de 38°C ou inferior a 36°C; (b) frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minutos; (c) frequência respiratória acima de 20 movimentos por minuto ou hiperventilação com uma PaCO₂ inferior a 32 mmHg; (d) contagem de leucócitos acima de 12000/mm³ ou inferior a 4000/mm³ ou mais de 10% de formas jovens. Considera-se sepsé grave quando há disfunção orgânica associada, hipoperfusão ou hipotensão arterial sistêmica e choque séptico quando a hipotensão arterial sistêmica persiste apesar de adequada ressuscitação volêmica (3).

Individualmente bactérias gram negativas ou gram positivas são responsáveis por 70% dos casos, sendo o restante relacionados com infecções fúngicas ou polimicrobianas (4).

1.2. Epidemiologia

A sepse contribui para mais de 200.000 mortes por ano nos Estados Unidos da América. A incidência da sepse grave e do choque séptico aumentou nos últimos 20 anos, situando-se entre 240 a 300 casos para cada 100.000 pessoas nesse mesmo país (5,6). O incremento da incidência está ligado com o aumento da idade da população, o aumento da sobrevivência dos pacientes com doenças crônicas e a alta incidência de sepse relacionada com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). O uso disseminado de antimicrobianos, drogas imunossupressoras, cateteres venosos e dispositivos implantáveis mecânicos, assim como a ventilação mecânica estão relacionados com o aumento da sua incidência (5,6).

Nos Estados Unidos e na Europa morrem de 700 a 1300 pacientes diariamente em função de complicações decorrentes da sepse grave. Apresenta grande impacto do ponto de vista econômico, pois cerca de 50% dos casos necessitam de manejo em unidades de tratamento intensivo (UTI) (5,7).

Os custos anuais com o tratamento giram em torno de 16 bilhões de dólares no país americano e mais de 5 bilhões de euros no continente europeu (5,6,7).

Nos Estados Unidos da América a taxa de mortalidade intra-hospitalar por sepse reduziu para níveis atuais de 18%, apesar de o número total de mortes continuar a aumentar. O risco de morte está relacionado com o grau de

falência orgânica, alcançando níveis de até 70% quando há hipotensão grave e choque séptico (2,5). Segundo dados do DATASUS, as internações por sepse no sistema único de saúde (SUS) representaram 0,5% do total de internações em 2007 com taxa de mortalidade de 41,8%. Recente trabalho que avaliou dados de cinco UTIs da região sul e sudeste do nosso país, verificou mortalidade de 21%, chegando a 52% nos casos de choque séptico (8,9).

Apesar do avanço no tratamento antimicrobiano e o desenvolvimento do tratamento em UTIs, estas taxas de mortalidade ainda são consideradas preocupantes. Os pacientes que evoluem ao óbito por quadros sépticos morrem geralmente por uma das seguintes razões: precocemente (24 – 72 horas de evolução) por choque refratário ou tardiamente (mais de 7 dias) por disfunção de múltiplos órgãos.

1.3. Fisiopatogenia da sepse

Lewis Thomas popularizou a teoria que a sepse grave ocorre em função de uma agressiva resposta do próprio sistema imunológico do indivíduo. Entretanto, principalmente após vários estudos com resultados desapontadores investigando o efeito de drogas antiinflamatórias, acredita-se no momento em alterações que poderiam caracterizar um estado, na verdade, de relativa imunodeficiência. Os fenômenos relacionados seriam um aumento da resposta dos linfócitos Th2, anergia, apoptose de células CD4 e de linfócitos B, perda da expressão nos macrófagos de moléculas responsáveis pela estimulação de sua função normal (10).

A patogenia da sepse envolve a interação do hospedeiro com o agente microbiano invasor. As respostas são muito complexas, envolvendo sistema

imune, endotélio e todos os mecanismos de homeostasia (10). Os microorganismos possuem muitos fatores que favorecem seu crescimento em um ambiente estéril. Destacam-se suas cápsulas ou envelopes e produção de toxinas. O hospedeiro apresenta como mecanismos de defesa o epitélio e demais componentes do sistema imune inato e adaptativo. Provavelmente polimorfismos nos seus componentes são responsáveis por diferentes respostas dos indivíduos aos processos infecciosos (11).

O processo de defesa do sistema imune envolve o reconhecimento de moléculas ou toxinas do agente infectante por monócitos, macrófagos e neutrófilos. Os receptores *Toll-like* (TLR) são essenciais para o reconhecimento desse sinal dentro das células inflamatórias. Essa sinalização estimula as células a liberarem mediadores inflamatórios como fator de necrose tumoral (TNF) que permite a amplificação dessa sinalização (10). Com isso temos um aumento do fluxo sanguíneo no tecido infectado, aumentando a permeabilidade vascular e recrutamento de neutrófilos. Embora o TNF seja um mediador central, há outros de grande importância, como as interleucinas e o interferon (IFN) (10).

Toda essa cascata de eventos traz grandes conseqüências à função das células endoteliais. O endotélio é o grande “órgão” na fisiopatogenia da sepse. Influencia uma variedade de processos inflamatórios e hemostáticos (migração de células inflamatórias, regulação do calibre vascular, trombose). Dessa forma, assim como a resposta inflamatória é capaz de atrair fagócitos para o local da infecção, podemos observar um aumento de permeabilidade vascular, trombose microvascular e distúrbio de coagulação disseminada, assim como hipotensão arterial em função dos mesmos fenômenos (12). Várias são as

substâncias responsáveis pela manutenção da função normal do endotélio. Destacam-se moléculas vasodilatadoras [óxido nítrico (ON) e prostaciclina] e vasoconstritoras (endotelina, tromboxano A2 e fator de ativação plaquetário).

A endotelina-1 é um potente vasoconstritor produzido pelas células endoteliais e liberado em resposta a estímulos físicos e químicos. Na sepse em particular, seus níveis plasmáticos elevam-se consideravelmente e nas fases iniciais da infecção tem um efeito benéfico na manutenção da pressão arterial e perfusão dos órgãos. Entretanto, a manutenção de concentrações elevadas no sangue desencadeia profunda vasoconstrição e hipoperfusão tecidual. Brauner *et al* (13) demonstraram que precocemente (6h) após o início do choque séptico os níveis de endotelina-1 estão elevados e há aumento progressivo nas primeiras 24 horas, apresentando correlação com gravidade da doença e mortalidade intra-hospitalar. Modelos experimentais em ratos mostram também que a ação parácrina da endotelina pode melhorar a função diastólica nas primeiras horas do choque séptico (14).

Os fenômenos descritos levam ao quadro classicamente associado ao choque séptico - diminuição da resistência vascular periférica apesar do aumento de catecolaminas circulantes. A administração de fluidos leva a uma melhora da perfusão periférica, caracterizada por diminuição do lactato e normalização da saturação central venosa de oxigênio (15). Hemodinamicamente, os pacientes terão um índice cardíaco normal ou até elevado, caracterizando um estado hiperdinâmico (15).

Assim, o choque séptico apresenta uma fase hiperdinâmica compensatória (choque quente) logo após o início do processo infeccioso seguido pela recuperação ou por um estado hipodinâmico de alta

morbimortalidade (choque frio). Esse padrão bifásico de reposta foi bem descrito por Clowes e colaboradores em um estudo com pacientes com choque séptico por peritonite (16).

A identificação da disfunção miocárdica na sepse foi retardada pela limitação de técnicas utilizadas para avaliação hemodinâmica dos pacientes. Experiência acumulada nas últimas décadas mostra que o uso da pressão venosa central tem grandes limitações em estimar as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo no paciente gravemente enfermo, especialmente no séptico. Trabalho da década de 80, ao avaliar 15 pacientes com choque séptico ressuscitados com uso agressivo de fluidos, demonstrou não haver correlação entre as variações de pressão de oclusão na artéria pulmonar e a pressão venosa central (17).

Atualmente sabemos que, se o paciente estiver adequadamente manejado do ponto de vista volêmico, todos, pelo menos inicialmente, apresentarão índice cardíaco elevado. No entanto, a simples avaliação clínica e medidas de pressão venosa central não permitem o completo entendimento da fisiopatologia da sepse do ponto de vista cardiovascular.

Dados de ensaios com cateteres de artéria pulmonar mostram que pacientes adequadamente ressuscitados do ponto de vista volêmico apresentam até sua morte um estado hiperdinâmico com débito cardíaco aumentado e diminuição da resistência vascular sistêmica (18).

No entanto, mesmo com o estado hiperdinâmico, permaneceu a hipótese da existência da disfunção miocárdica na sepse. MacLean e colaboradores argumentaram que havia um estado de insuficiência cardíaca, porque a demanda sistêmica superava o desempenho cardíaca (19).

Mas foi com o uso da cecangiografia radioisotópica portátil (CRP) e com o uso do ecocardiograma que foi finalmente possível identificar e caracterizar de forma mais precisa a disfunção miocárdica que acompanha a sepse.

1.4. Disfunção miocárdica na sepse

A avaliação mais aprofundada do perfil hemodinâmico da sepse permitiu que se verificasse que quase a totalidade dos pacientes com sepse grave ou choque séptico apresenta algum grau de disfunção miocárdica e cerca de 20% apresentam disfunção grave. Atualmente é debatido se ela seria um dos fatores que contribui para a má evolução dos pacientes ou se seria protetora (20).

Parker e colaboradores (21), ao acompanhar a evolução de 20 pacientes com choque séptico internados em UTI, demonstraram que todos apresentavam índice cardíaco elevado e baixa resistência vascular sistêmica. Analisando a função miocárdica com CRP verificaram que 10 dos 20 pacientes apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40% nas primeiras 48 horas após o início da instabilidade hemodinâmica. Dos 13 pacientes que sobreviveram, 10 tinham fração de ejeção inicial inferior a 40% e todos tinham aumento do diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo. Além disso, os pacientes que evoluíram ao óbito tinham fração de ejeção dentro dos limites da normalidade e diâmetro menor do ventrículo esquerdo. Nos pacientes sobreviventes observou-se no período de 10 dias a normalização da fração de ejeção e dos diâmetros ventriculares.

A observação original da diminuição da fração de ejeção associada à sepse foi também feita em pacientes normotensos. Raper e colaboradores (22)

estudaram pacientes normotensos com sepse e estado hiperdinâmico. Os controles foram 18 pacientes com trauma com padrão hemodinâmico similar. Todos pacientes demonstraram um aumento similar do índice cardíaco com pressão sistólica arterial média semelhante. A pressão de oclusão na artéria pulmonar foi maior em pacientes com sepse, assim como foram os diâmetros diastólicos finais de ambos os ventrículos. A fração de ejeção tanto no ventrículo direito quanto esquerdo eram menores nos pacientes com sepse quando comparados aos pacientes vítimas de trauma. Os autores mostraram que para níveis semelhantes de resistência vascular sistêmica os pacientes com sepse mostravam menor valor de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Ognibene e colaboradores (23), utilizando a combinação de métodos de termodiluição e CRP, demonstraram que os pacientes com choque séptico apresentam incremento diminuído do índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo com o aumento do diâmetro dessa câmara após infusão de fluidos endovenosos quando comparados com pacientes sépticos sem choque e pacientes não sépticos.

Do ponto de vista de função diastólica, usando-se a análise do fluxo de enchimento transmitral com o *Doppler* pulsado, ficou demonstrado que os sobreviventes apresentam marcadores de função diastólica mais favorável que os pacientes que evoluem ao óbito (24).

Atualmente está também demonstrado que não somente o ventrículo esquerdo sofre com essa disfunção. Parker e colaboradores (25) examinaram a relação da função cardíaca biventricular dos pacientes com choque séptico usando técnicas de medicina nuclear. Exames seriados demonstraram dilatação biventricular e importante diminuição tanto da fração de ejeção do

ventrículo esquerdo quanto do direito que normalizaram no período de 7 a 14 dias nos 22 sobreviventes. O mesmo trabalho mostrou que a presença da disfunção ventricular direita ocorria de forma independente do surgimento de aumento de pressão na artéria pulmonar. Os pacientes que evoluíram ao óbito exibiam uma fração de ejeção do ventrículo direito no limite inferior da normalidade que não se alterou durante toda a evolução, assim como não houve regressão da dilatação do ventrículo direito no mesmo período.

Os estudos mais recentes tem utilizado o ecocardiograma transtorácico e transesofágico. Um dos trabalhos (26) obteve dados de 67 pacientes com sepse grave em ventilação mecânica sem história prévia de cardiopatia internados em um centro de tratamento intensivo na França. Evidenciou-se a presença de hipocinesia global do ventrículo esquerdo em 26 dos 67 pacientes no momento de sua admissão. Em 14 pacientes que posteriormente necessitaram de noradrenalina nas seguintes 24-48 horas observou-se o surgimento da mesma disfunção em 60% deles. Outro trabalho com ecocardiograma transtorácico em pacientes em ventilação mecânica encontrou uma redução universal da fração de ejeção do ventrículo esquerdo sem encontrar dilatação significativa da referida câmara. Como em trabalhos anteriores, os pacientes com disfunção mais marcada tiveram maior taxa de sobrevivência (27). Em outra série de 183 pacientes com choque séptico (28), 35% tinham índice cardíaco baixo na admissão. O ecocardiograma nesses pacientes revelou grave disfunção ventricular esquerda (Fração de ejeção média de $38 \pm 17\%$). Vários outros trabalhos mostraram de forma consistente a diminuição da fração de ejeção. No entanto, somente um reproduziu a dilatação do ventrículo esquerdo relatada nos primeiros trabalhos (29).

Bouhemad e colaboradores (30) recentemente avaliaram a dilatação do ventrículo esquerdo no choque séptico. Foram estudados durante seus primeiros 10 dias de evolução 55 pacientes admitidos em uma UTI de um hospital universitário francês. Foram feitas medidas ecocardiográficas de diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, integral da velocidade do fluxo aórtico, índices ecocardiográficos para avaliação do relaxamento do ventrículo esquerdo e medidas de troponina I. O trabalho mostrou que o diâmetro do ventrículo esquerdo foi maior ($13\pm 3,3\text{cm/m}^2$ vs $11\pm 2\text{cm/m}^2$) somente nos pacientes que apresentavam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Nos pacientes que desenvolveram somente alteração da função diastólica, não houve alteração significativa do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

1.4.1. Causas da disfunção miocárdica na sepse

A causa da disfunção miocárdica ainda não é bem compreendido. Vários fatores parecem estar relacionados (Figura 1 – baseado na ref. 31).

Teoria isquêmica

Na década de 80 foi derrubada a hipótese da teoria isquêmica. Estudiosos defendiam essa idéia por entender que a disfunção era secundária a um quadro de hipoperfusão miocárdica secundária ao choque séptico. Entretanto, elegante trabalho ao estudar o fluxo no seio venoso mostrou que o fluxo sanguíneo não só está normal, como está aumentado em pacientes com choque séptico (32).

Miocardite

Trabalhos mostram um quadro semelhante à miocardite na sepse. Estudos anatomopatológicos ilustram a presença de edema intersticial e infiltrado inflamatório entre as células cardíacas (20).

Fatores depressores miocárdicos circulantes

Atualmente a hipótese mais aceita é a da presença de fatores depressores do miocárdio para o surgimento da disfunção miocárdica (33).

Parrillo e colaboradores (34) ao injetar soro de pacientes com choque séptico e depressão miocárdica em cardiomiócitos de ratos observou a diminuição da função dessas células. Esse e outros trabalhos levaram a hipótese de uma substância circulante no paciente com sepse grave capaz de dar origem à disfunção miocárdica.

Entre os candidatos estão: endotoxinas, TNF, IFN, interleucinas, óxido nítrico e TLR.

O candidato mais óbvio seria a endotoxina, um componente da membrana celular das bactérias gram negativas (20). No entanto, ensaios com a infusão de altas doses de endotoxina nos cardiomiócitos mostraram não haver alteração da função dessas células. Quando administrada em animais e também em humanos voluntários, ela foi capaz de reproduzir os achados hemodinâmicos da sepse grave e de diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Esses dados sugerem que fatores produzidos pelo próprio indivíduo são os reais mediadores da resposta da endotoxina *in vivo*.

Vários trabalhos mostram que o desenvolvimento da depressão miocárdica induzida pela endotoxina depende da presença de receptores de

membrana TLR4 e TLR2 nos casos de sepse por germes gram positivos (20). Zou e colegas recentemente mostraram a importância desses receptores que formam a primeira linha de defesa no sistema imune inato para o combate da invasão por patógenos. No seu estudo utilizou um modelo experimental de sepse polimicrobiana desencadeada por peritonite em ratos. Por análises diretas e indiretas da função miocárdica demonstrou-se que ratos sem receptores TLR2 não desenvolveram disfunção miocárdica. Tal estudo deixa claro a importância da presença desses receptores para o desenvolvimento da disfunção miocárdica (35).

Os principais mediadores inflamatórios na depressão miocárdica na sepse incluem interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10), IFN e TNF (20).

A ação da IL-2 não está bem determinada; provavelmente ela está relacionada com a liberação de TNF e IL-1. IL-4, IL-8 e IL-10 não mostraram alterações hemodinâmicas significativas quando injetadas em modelos experimentais. IL-6 representa um bom preditor de mortalidade no choque séptico. Sua ação é controversa porque não ocasionou instabilidade hemodinâmica em modelos animais, apesar de ocasionar alterações no cardiomiócito em estudos *in vitro* (20).

IFN mostra somente um fraco efeito hemodinâmico, agindo sinergicamente com as endotoxinas, TNF e IL-1 (20).

A administração de TNF mostra alterações hemodinâmicas semelhantes às do choque séptico. A IL-1 também ocasiona os mesmos achados. O bloqueio da ação dessas duas citocinas foi capaz de neutralizar parcialmente o surgimento e desenvolvimento da depressão da função do cardiomiócito. O sinergismo dessas duas citocinas é provavelmente o principal fator responsável

pela depressão miocárdica. É somente com a hipótese do sinergismo que se torna capaz de entender como pequenas concentrações dessas citocinas são capazes de trazer tais efeitos biológicos (20).

O óxido nítrico é produzido em todos os tipos de células e tem múltiplos efeitos no equilíbrio cardiovascular. Sua relação com a depressão miocárdica na sepse é particularmente complexa já que são observados tanto efeitos benéficos quanto protetores (29).

As sintases do óxido nítrico (ON) são as enzimas responsáveis pela sua produção. Há três formas distintas identificadas: neuronal (ONS1), induzível (ONS2) e endotelial (ONS3).

A indução da ONS2 e aumento da produção de ON afeta de forma adversa a função do cardiomiócito. Experimentos com células cardíacas de ratos incubadas com endotoxina demonstram uma resposta deprimida ao uso de estimulação inotrópica, sendo tal efeito revertido com a inibição da NOS (29).

Recentemente Santos e colegas (36), através da análise da expressão genética de cardiomiócitos de ratos em um modelo experimental de sepse abdominal, mostraram que importantes alterações na expressão da proteína contrátil miosina e no consumo energético são mediados pela ONS. Ratos sem a expressão dessa enzima não mostravam alteração na sua função miocárdica após o desenvolvimento da sepse.

O complexo entendimento do papel do NO fica exemplificado quando estudamos a ONS3 miocárdica. Experimentos com ratos mostram que o aumento da sua expressão está relacionado com a proteção do desenvolvimento de disfunção miocárdica e morte (29).

Alterações macro e microvasculares na sepse

Na sepse encontramos um quadro de dramática vasodilatação com resultante hipovolemia relativa, baixo débito cardíaco e hipoperfusão tecidual. Há aumento da pressão arterial pulmonar com comprometimento da função do ventrículo direito. Esse comprometimento leva à alteração da mobilidade do septo interventricular com conseqüente comprometimento da função do ventrículo esquerdo (33). Na microcirculação há edema de endotélio, depósito de fibrina e aumento de permeabilidade de células inflamatórias que provavelmente colaboram para o surgimento da diminuição de contratilidade (33).

Disfunção autonômica

Por provável apoptose (37) nos centros controladores no sistema nervoso central há o desenvolvimento de importante taquicardia, prejudicando o enchimento ventricular na diástole e aumento do consumo de oxigênio pelas células cardíacas. Acredita-se também na disfunção de receptores beta tanto no miocárdio quanto no sistema nervoso central. Alguns defendem a hipótese de que a própria taquicardia poderia ser responsável pelo surgimento de taquimiocardiopatia, dessa forma, colaborando com a disfunção cardíaca.

Disfunção mitocondrial

Trabalhos mais recentes mostram que, por alterações da sensibilidade ao cálcio intracelular, a cadeia de formação de ATP nas mitocôndrias estaria prejudicada. Dessa forma, haveria menor formação de energia para o adequado funcionamento das miofibrilas (38).

O coração hibernante

Estudos em ratos sépticos com o uso de técnicas de biologia molecular e medicina nuclear mostraram haver alteração no metabolismo da glicose em animais com sepse grave. O comportamento metabólico das células cardíacas seria semelhante ao miocárdio hibernante após infarto do miocárdio (39).

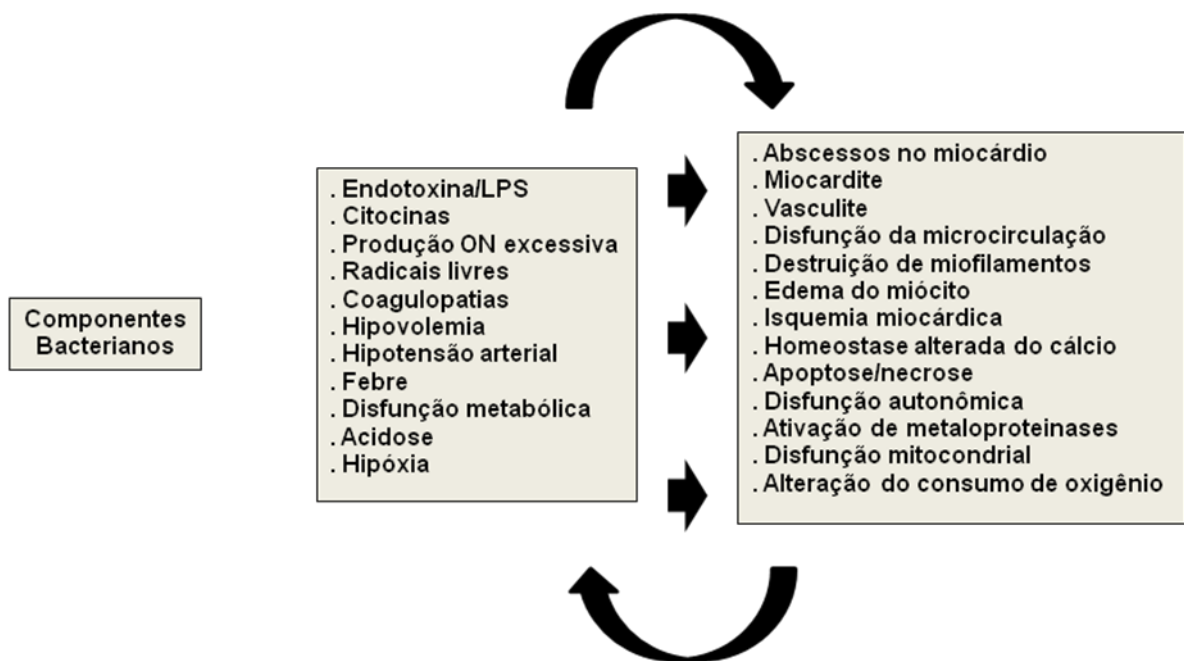


Figura 1. Mecanismos relacionados com o desenvolvimento da disfunção miocárdica na sepse

1.4.2. Métodos complementares para avaliação e detecção da disfunção miocárdica na sepse

Troponina cardíaca e BNP

A relação entre níveis de troponina e o prognóstico dos pacientes com sepse grave e choque séptico está bem demonstrado. Há forte relação entre elevação dos níveis de troponina e maior mortalidade e maior uso de drogas vasoativas. A elevação de troponina provavelmente é secundária a alterações microvasculares que prejudicam a integridade da membrana celular do cardiomiócito (40).

Os níveis séricos de BNP, entretanto, não estiveram correlacionados com os valores de fração de ejeção nos pacientes gravemente enfermos. Esse comportamento provavelmente é relacionado com o aumento de seus níveis por outras razões que não exclusivamente a função ventricular nesse grupo de pacientes (40).

Ecocardiografia

Como já previamente descrito, tanto a avaliação clínica quanto a medida da pressão venosa central tem eficácia limitada para caracterizar com precisão o quadro hemodinâmico dos pacientes com sepse grave. Dessa forma, a ecocardiografia pode ser útil na avaliação desse grupo de pacientes. Apresenta como vantagens ser um método não invasivo, rápido e passível de treinamento pelos profissionais das unidades de tratamento intensivo (28,41).

Colocando-se o paciente em decúbito lateral esquerdo é possível ter uma melhor visualização das estruturas cardíacas. A análise de sua morfologia e sua função é realizada através de várias modalidades de imagem. Com o uso do modo M uma única linha de sinais realiza a investigação do campo na velocidade de 50 a 100 mm/s. Orienta-se essa linha através da imagem

bidimensional para se assegurar um ângulo adequado para essa análise. Como apenas uma linha de sinais está incluída no traçado do modo M, a frequência da repetição dos pulsos é limitada exclusivamente pelo tempo. Essa técnica é muito útil na análise da movimentação das estruturas valvulares e do endocárdio. No modo bidimensional a imagem é gerada através da “varredura” do feixe de ultra-som através de todo o campo de sinais. Após o processamento do sinal, a imagem de cada ponto é gerada na tela formando as imagens de cada quadro. A análise dos fluxos é feita pelo *Doppler* de fluxo. As velocidades dos fluxos são mensuradas levando em consideração a diferença entre a frequência da onda emitida pelo ultra-som e a refletida pelas hemácias em movimento. A recentemente desenvolvida técnica de *Doppler* tecidual é usada para avaliar a movimentação do tecido miocárdico. Dados na literatura demonstram boa correlação entre a velocidade obtida no *Doppler* tecidual com índices mais tradicionais de avaliação de função miocárdica (44,45). As velocidades aferidas no *Doppler* tecidual podem ser medidas mesmo com janela acústica não favorável, fato muito comum em pacientes internados em unidades de tratamento intensivo em uso de ventilação mecânica invasiva.

Com todas essas ferramentas, o número de indicações de realização de ecocardiografia na unidade de tratamento intensivo é bastante amplo.

Sinais dinâmicos de resposta à infusão de volume endovenoso, como a avaliação do diâmetro da veia cava inferior, pode ser um dado importante para estimativa das pressões de enchimento cardíaco (28,41).

A avaliação das variações respiratórias nos diâmetros das veias cavas é um dado bastante simples e útil para o manejo dos pacientes. Sabe-se que há

duas fases na relação entre diâmetro da veia cava inferior e a pressão venosa central. A primeira é caracterizada por marcado aumento do diâmetro da veia com pequenos incrementos nas medidas da pressão venosa central. A segunda fase não mostra grandes dilatações mesmo com incrementos mais significativos. Entretanto, sabendo-se das limitações da avaliação da pressão venosa central, passou a serem usados índices de variação do diâmetro da veia cava inferior com as fases da ventilação para avaliar o incremento do índice cardíaco após a infusão de volume endovenoso. Feissel e colegas (43) mostraram que usando uma variabilidade de 12% do diâmetro com os movimentos ventilatórios, consegue-se estimar a resposta ventricular à infusão de volume com um valor preditivo positivo e negativo acima de 90%. Barbier e colegas (43) acharam como limiar a variação de 18%, para prever a mesma resposta com sensibilidade e especificidade de 90%. Outros autores defendem a realização da avaliação das variações de diâmetro da veia cava superior. No entanto, tal abordagem somente poderia ser feita com ecocardiograma transesofágico (41).

Outra forma de prever a resposta hemodinâmica à infusão de volume é a avaliação com *Doppler* pulsado da integral do fluxo da via de saída no ventrículo esquerdo conforme o ciclo ventilatório (41).

Da mesma forma, a ecocardiografia pode ser utilizada para identificar e seguir a evolução da depressão da função miocárdica relacionada com a sepse (28,41). Através das medidas dos diâmetros tanto pelo modo M quanto pelo modo bidimensional é possível aferir a fração de ejeção de ambos os ventrículos. Além disso, além de quantificar a gravidade do comprometimento da função ventricular, o ecocardiograma é capaz de sugerir a etiologia da

alteração da função miocárdica. É útil também para caracterizar a função cardíaca diastólica, assim como estimar as pressões na artéria pulmonar através do uso do *Doppler* pulsado e contínuo (28,41).

Na investigação da etiologia de hipotensão arterial ou choque o uso do ecocardiograma também é indicado. Pela avaliação da imagem bidimensional e por achados no *Doppler* pulsado pode se inferir sobre aumento de pressões intrapericárdicas na ocorrência do tamponamento cardíaco. As mesmas imagens também podem sugerir a presença de dissecção aórtica e tromboembolismo pulmonar. Na investigação da origem de focos infecciosos, o ecocardiograma é peça chave no diagnóstico da endocardite infecciosa.

2. Justificativa do estudo

A sepse é uma síndrome clínica caracterizada pela síndrome da resposta inflamatória sistêmica desencadeada por um evento infeccioso com variada disfunção de órgãos e mortalidade.

Muitos trabalhos mostram a ocorrência da disfunção miocárdica biventricular na sepse grave e no choque séptico decorrente de um processo complexo e ainda não totalmente compreendido no nível do próprio miocárdico e também do endotélio. Esses mesmos estudos identificam que os pacientes com dilatação das câmaras cardíacas e fração de ejeção diminuída apresentam melhor prognóstico em curto prazo.

Nas últimas décadas por se tratar de um método seguro, não invasivo e bastante disponível, o ecocardiograma vem ganhando espaço na avaliação dos pacientes criticamente enfermos. Vários índices e técnicas têm sido desenvolvidas, mais recentemente o uso do *Doppler* tecidual. Os dados na literatura sobre o uso dessa nova técnica no contexto de sepse grave e choque séptico são escassos.

Assim sendo, esse estudo foi realizado com o intuito de avaliar a incidência de disfunção ventricular usando-se medidas ecocardiográficas nos pacientes com sepse grave e choque séptico, determinar a relação dos parâmetros ecocardiográficos com marcadores de resposta inflamatória e disfunção endotelial, assim como analisar o uso de novas técnicas de avaliação de função miocárdica nesse grupo de pacientes.

3. Objetivos

Objetivos principais

1. Determinar a prevalência de disfunção ventricular esquerda e direita em pacientes com critérios de sepse grave ou choque séptico nas primeiras 24 horas de evolução do quadro clínico.
2. Avaliar a correlação dos marcadores de disfunção endotelial e atividade inflamatória com parâmetros ecocardiográficos de análise de função biventricular.

Objetivos secundários

1. Avaliar o impacto da disfunção e da dilatação ventricular na mortalidade hospitalar em pacientes com critérios clínicos e laboratoriais de sepse grave ou choque séptico.
2. Analisar a correlação da avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo através da fração de ejeção com achados obtidos pelo *Doppler* tecidual do ventrículo esquerdo e direito
3. Avaliar a evolução temporal da função e dilatação ventricular aferidos pelo ecocardiograma na primeira semana do diagnóstico de sepse grave ou choque séptico

4. Referências bibliográficas

- (1) Vincent JL, Martinez EO, Silva E. Evolving concepts in Sepsis Definitions. *Crit Care Clin* 2009; 25: 665–675.
- (2) Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, Smithies M, Thomas O, Artigas A, Le Gall JR – European Sepsis Group. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Crit Care Med* 2003; 168:77-84.
- (3) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Feim AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
- (4) Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Oray EJ, Snyderman DR, Black E, Schwartz S, Morre R, Johnson BL, Platt R. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 278:234-40.
- (5) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MRI. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
- (6) Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54/
- (7) Davies AG, Hutton J, Green C, Chinn CI. Severe sepsis – A European estimate of the burden of disease in ICU. Paper presented at the European Society of Intensive Care Medicine Meeting, 2001.

- (8) Datasus 2007. Departamento de informação e informática do Sistema Único de Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def> . Acessado em 09/2009.
- (9) Silva E, Pedro MA, Sogayar AMCB, Mohovic T, Janiszewski M, Silva CCLO, Abe TP, Bento AM, Janot GF, Souza E, Rocha PCS, Avezum A, Andrade J, Matos JD, Vieira PCB, Knobel E. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES): preliminary results. Crit Care Med 2002; 6:S110.
- (10) Hotchkiss RS, Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. M Engl J Med 2003; 348: 138-50.
- (11) O'Keefe GE, Hybki DL, Munford MS. The G-A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor-alpha promoter increases the risk for severe sepsis after trauma. J Trauma 2002; 52:817-26.
- (12) Vincent JF. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. Crit Care 2001; (suppl2):S1.
- (13) Brauner JS, Rohde LE, Clausell N. Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha: early predictors of mortality in patients with septic shock. Intensive Care Med 2000; 26:305-313.
- (14) Mebazza A, De Keulenaer GW, Paqueron X et al. Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide. Circulation 2001; 104:3137.
- (15) Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med 2006; 355:1699.
- (16) Clowes GHA, Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis. Ann Surg 1966; 163:866-85.

- (17) Rackhow EC, Kaufman BS, Falk JL, Astiz ME, Weil MH. Hemodynamic responses to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock* 1987;22:11-22.
- (18) Parker SM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15:923-9.
- (19) MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man: a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967; 166:543-62.
- (20) Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:376-88.
- (21) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
- (22) Raper RF, Sibbald W, Driger AA, Gerow K. Relative myocardial depression in normotensive sepsis. *J Crit Care* 1989; 4:9-18.
- (23) Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1998; 93:903-910.
- (24) Jafri Sm, Lavine S, Fiedl BE, Bahoroizian MT, Carlson RW. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med*. 1990; 18:709-14.
- (25) Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97:126-31.

- (26) Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:1701-6.
- (27) Jardim F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999; 116:1354-9.
- (28) Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1270-76.
- (29) Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 104:3.
- (30) Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009;37:441-47.
- (31) Schmittinger CA, Wurzinger B, Deutinger M, Wohlmuth C, Knotzer H, Torgersen C, Dünser MW, Hasibeder WR. How to protect the heart in septic shock: A hypothesis on the pathophysiology and treatment of septic heart failure. *Medical Hypotheses* 2010; 74:460-5.
- (32) Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73:637-644.
- (33) Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:1-10.
- (34) Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulation myocardial depressant substance in humans with septic shock.

Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulation factor that depresses *in vitro* myocardial cell performance. J Clin Invest 1985; 76:1539-53.

(35) Zou L, Feng Y, Cheng YJ, Si R, Shen S, Zhou Q, Ichinose F, Scherrer-Crosbie M, Chao W. Toll-like receptor 2 plays a critical role in cardiac dysfunction during polymicrobial sepsis. Crit Care Med 2010;38:1335-42.

(36) Santos CC, Gattas DJ, Tsoporis JN, Smedin L, Kabir G, Masoom H, Akram A, Plotz F, Slutsky AS, Husain M, Sibbald WJ, Parker TG. Sepsis-induced myocardial depression is associated with transcriptional changes in energy metabolism and contractile related genes: A physiological and gene expression-based approach. Crit Care Med 2010: 38:894-902.

(37) Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, Hopkinson NS, Ross E, Dorandeu A, Orlikowski D, Raphael JC, Gaidos P, Annane D. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centers triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. Lancet 2003; 362:1799-1805.

(38) Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. Mitochondrion 2004: 4:729-741.

(39) Levy RJ, Piel DA, Acton PD, Zhou R, Ferrari VA, Karp JS, Deutschman CS. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. Crit Care Med 2005; 33:2752-56.

(40) Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. Chest 2006; 129:1349-1366.

(41) Griffee MJ, Merkel MJ, Wei KS. The Role of Echocardiography in Hemodynamic Assessment of Septic Shock. Crit Care Clin 2010; 26:365-82.

(42) Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30:1834-7.

(43) Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Havon J, Ricôme JL, Jardin F, Vieillard-Baron A. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:1740-6.

(44) Tüller D, Steiner M, Wahl A, Kabok M, Seiler C. Systolic right ventricular function assessment by pulsed wave tissue Doppler imaging of the tricuspid annulus. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:461-8.

(45) Ho CY, Solomon SC. A Clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006; 113: e396-98.

5. Artigo original em inglês

**Ventricular Dysfunction and Dilatation in Severe Sepsis and
Septic Shock: Relation to Endothelial Function and Mortality**

**Thiago Furian MD MSc., Cynthia Aguiar MD MSc., Karen Prado MD MSc.,
Roberto Pinto Ribeiro MS, Leandro Becker MD MSc.,
Nidiane Martinelli BSc., Nadine Clausell MD PhD,
Luis Eduardo Rohde MD ScD and Andréia Biolo MD ScD**

**From the Post-Graduate Program in Health Sciences: Cardiology and
Cardiovascular Sciences, Medical School from Rio Grande do Sul Federal
University; Non-Invasive Cardiac Laboratory from the Cardiology Division
and Intensive Medicine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.**

ABSTRACT

Introduction: Myocardial dysfunction has been associated to prognosis in severe sepsis, but the underlying mechanisms involved are not fully understood. In this prospective study we evaluated echocardiography-based indices of myocardial function and markers of vascular inflammation and endothelial dysfunction in the early phases of severe sepsis.

Methods: Adult patients admitted to the Intensive Care Unit within the first 24h of fulfilling criteria for severe sepsis or septic shock were studied. Clinical, laboratory (endothelin-1[ET1], vascular cellular adhesion molecule 1 [sVCAM-1] by ELISA), flow mediated dilation assessed in the brachial artery and echocardiographic data were collected at 24h, 72h and 7 days after admission.

Results: We studied 45 patients (67% females; age = 51 ± 18 years) with an APACHE score of 23 ± 7 and intra-hospital mortality of 33% (15 deaths). Left ventricular dysfunction (LVD: left ventricular ejection fraction less than 55%) was identified in 15 (33%) patients while right ventricular dysfunction (RVD: RV tissue Doppler peak systolic velocity < 12 cm/seg) was present in 14 (30%) patients. LogET1 was significantly increased in patients with LVD (2.3 ± 0.6 vs. 1.8 ± 0.4 pg/ml; $p=0.01$) and RVD (2.5 ± 0.5 vs. 1.8 ± 0.4 pg/ml; $p<0.001$). We observed significant negative correlations between ET1 and LV ejection fraction ($r=-0.50$; $p=0.002$) and peak systolic RV tissue Doppler imaging ($r=-0.67$; $p<0.001$). Both LV end-diastolic diameter and RV tissue Doppler peak systolic velocity were able to discriminate survivors from non-survivors, and the combination of both parameters identified groups of very low- and high-risk.

Conclusion: Myocardial dysfunction is a prevalent and early phenomenon in sepsis, being directly associated to markers of endothelial dysfunction. LV non-dilation and RV dysfunction seem related to poor prognosis in this scenario.

Key-words: severe sepsis, myocardial dysfunction, endothelin-1, prognosis

INTRODUCTION

Sepsis is a clinical syndrome caused by severe infection and is characterized by a systemic inflammatory reaction with varying degrees of organ dysfunction (1). Organ failure has a cumulative effect on sepsis-related mortality, which may reach 70% in cases with severe hypotension (2). In this scenario, depression of cardiac performance has been described for more than three decades in severe sepsis and septic shock, but its impact on short-term prognosis is still debatable (3).

Parker and co-workers published a landmark paper (4) in the early 80s demonstrating that most septic shock survivors had increased left ventricular diameters and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). Similar findings were subsequently observed in the right ventricle of patients with septic shock, with normalization of right ventricular function in survivors (5). Recent echocardiography based data indicates that global myocardial hypokinesia occurs in approximately 40% of adult patients with severe sepsis (6). Several other reports have observed similar rates of myocardial depression in severe sepsis and/or septic shock (7,8,9), although few have fully reproduced the geometric changes initially reported by Parker and co-workers (10,11).

The underlying mechanisms involved in the development of myocardial dysfunction in sepsis are not entirely known, but involve circulating factors, such as tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-beta, production of reactive free radicals and oxidants, activation of toll-like receptors, cardiomyocyte apoptosis and endothelial dysfunction (12,13). In this complex physiopathological interplay, experimental data have suggested that endothelin-1 (ET-1) have a direct inhibitory effect on myocardial contractility (14,15),

although data linking ET-1 levels and myocardial performance indices in clinical sepsis is scarce.

In the present prospective study, we first evaluated the early prevalence of left and right ventricular dysfunction using standard echocardiography-based and tissue Doppler imaging indices to diagnose myocardial dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. Then, we investigated the relation of echocardiography parameters of left and right ventricular function to markers of inflammation and endothelial dysfunction. Finally, we then described the impact of myocardial dysfunction and dilation on intra-hospital mortality.

METHODS

Patients and study design. The study included 45 consecutive adult patients admitted to the Intensive Care Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre within 24 hours of diagnosis of severe sepsis or septic shock according to internationally accepted consensus definitions (1). Briefly, sepsis was defined based on clinical evidence of infection and at least two of the following: 1) fever (axial temperature $> 38^{\circ}\text{C}$) or hypothermia (axial temperature $< 36^{\circ}\text{C}$); 2) tachycardia (heart rate > 90 beats /minute); 3) tachypnea (> 20 breaths/minute) or need for mechanical ventilation; 4) leukocytosis (> 12000 cells/ mm^3) or leukopenia (< 4000 cells/ mm^3), or a ratio of $> 10\%$ band cells to polymorphonuclear cells. Severe sepsis was defined as clinical signs of sepsis associated with organ dysfunction, alterations in perfusion, or hypotension. Septic shock was defined as sepsis with hypotension even after initial volume expansion. Exclusion criteria were as follows: 1) age > 80 years; 2) heart failure; 3) liver failure (Child-Pugh class C); 4) bone marrow failure (leukocytes

< 500/ μ l); or 5) immunosuppression (acquired human immunodeficiency, use of immunosuppressants, including corticosteroids [prednisone>5mg/Kg/day], or cancer; 6) infective endocarditis.

Study protocol. Clinical features and laboratory data of patients were collected at admission, including APACHE II score, hemoglobin and leukocytes, C-reactive protein and serum lactate levels. Serial transthoracic echocardiography was performed at admission and reassessed after 24 hours and 72 hours. Flow mediated dilation was assessed in the brachial artery using a high-frequency transducer. Informed consent was signed by all patients or guardians prior to inclusion in the study. The study was approved by the institution's Research Ethics Committee.

Echocardiography. Transthoracic two-dimensional echocardiography was performed in the Intensive Care Unit, using an adult transducer (2.0-5.0 Megahertz), with harmonic imaging capability, and a commercially available ultrasound system (Philips EnVisor, Andover, MA, USA). Analysis was focused on parameters of systolic and diastolic function of both left and right ventricles, including left ventricular diameters and LVEF, pulse wave Doppler of mitral inflow (E wave, A wave and E/A ratio), tissue Doppler analysis of the mitral ring movement (early diastolic velocity [Em], late diastolic velocity [Am] and the E/Em ratio), as well as peak systolic velocities (Sm of the right and left ventricles). Measurements were performed in triplicates, according to accepted guidelines and protocols (16,17), and the mean was used for statistical analysis.

Blood-derived markers. Quantitative determination of human ET-1 in extracted plasma samples from septic patients was performed using commercially available ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA), according to

the manufacturer's recommendations. The limits of detection for ET-1 were 4.2 to 117 pg/ml. Before the assay, plasma samples underwent solvent extraction (acetone:1 N HCl: water [40:1:5]), were lyophilized in a centrifugal evaporator and reconstituted into 0.25 mL of sample diluent. Interleukin-6 (IL-6) and soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1) concentrations were also quantified in plasma samples using commercially available ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA), according to the manufacturer's recommendations. IL-6 detectable levels ranged from 3-300 pg/mL and VCAM-1 detectable levels ranged from 6.25 to 200 pg/mL.

Flow mediated dilation (FMD) evaluation. FMD was assessed in the brachial artery using a high-frequency transducer (7.5-10 Megahertz), according to a protocol previously described (18). Briefly, baseline images were recorded and brachial artery postero-anterior diameter was measured in diastole, in 3 adjacent segments, in 3 consecutive beats. A pressure cuff was then placed on the forearm and inflated to 230-250 mm Hg for 5 minutes. Brachial artery diameter was measured again 45-60 seconds after sudden cuff deflation. The mean of nine measurements of baseline and post-hyperemia diameters was used for statistical analysis. FMD was expressed as the relative change (%) in brachial artery diameter during hyperemia. Therefore, positive percentage values indicate vasodilation whereas negative percentage values indicate constriction.

Statistical Analysis. Quantitative variables are presented as mean \pm standard deviation or median and interquartile range; categoric variables are expressed as absolute numbers and percentages. Variables without normal distribution underwent logarithmic transformation. Student's *t* test, chi-square or

Fisher's exact test were used for comparisons between the groups, as appropriate. Correlations between echocardiographic parameters and blood-derived markers were assessed by Pearson or Spearman coefficients, as appropriate. To study the behavior of echocardiographic parameters over time, two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures were employed using general linear models (SAS Software 8.0, NC, USA). Two-tailed p values < 0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

Patients' Clinical Characteristics. We enrolled 45 septic patients (65% females, mean age = 51 ± 18 years, 77% of abdominal and respiratory etiology). Mean length of stay in the intensive care unit was 8 days (median = 6 days, 3 to 13 days). In 72% of patients, vasoactive drug therapy was required. During hospitalization, 15 (33%) patients died due to sepsis. The baseline characteristics of survivors were similar to septic patients who died during follow-up (non-survivors). There was a trend of survivors to be younger (Table 1).

Left and right ventricular echocardiography parameters. Figure 1 shows the prevalence of early left ventricular dysfunction as defined by LVEF < 55%, LV tissue Doppler peak systolic velocity (LV-Sm) < 12 cm/s, and RV tissue Doppler peak systolic velocity (RV-Sm) \leq 12 cm/s. By using either LV ejection fraction or LV-Sm, myocardial dysfunction was detected in nearly a third of the enrolled patients. Likewise, RV dysfunction detected by RV-Sm occurred in 31% of patients. We observed a positive correlation between LV ejection fraction and both LV and RV tissue Doppler peak systolic velocities ($r =$

0.49, $P < 0.01$ for both). The correlation between LV and RV tissue Doppler peak systolic velocities was also statistically significant and positive, with a stronger correlation coefficient (Figure 2).

In general, there was no profound cardiac structural or functional changes as evaluated by echocardiography in the enrolled patients (Table 2). Also, LV function, as assessed by ejection fraction or by tissue Doppler peak systolic velocity, was similar between survivors and non-survivors. On the other hand, survivors had higher LV end-diastolic diameter and worse right ventricle function as assessed by RV-Sm.

Blood derived markers, FMD and echocardiography. In order to investigate possible mechanisms involved in ventricular dysfunction in severe sepsis, we evaluated the correlation between blood derived markers of inflammation (sVCAM-1, IL-6 and us-CRP) and endothelial dysfunction (ET-1) with echocardiographic parameters of ventricular function and dilation. sVCAM-1, IL-6 and us-CRP were not correlated to LVEF, tissue Doppler peak systolic velocities or LV diameters (data not shown, all p values > 0.2).

In contrast, LogET-1 levels were significantly increased in patients with LV dysfunction (2.3 ± 0.6 pg/ml vs. 1.8 ± 0.4 pg/ml in patients without dysfunction; $p=0.002$) and RV dysfunction (2.5 ± 0.5 pg/ml vs. 1.8 ± 0.4 pg/ml in patients without dysfunction; $p<0.001$); no association to LV diameter was observed. Interestingly, ET-1 levels were significantly and inversely associated to both left and right ventricular function in these patients (Figure 3).

Despite lower nominal FMD values for patients with myocardial dysfunction, there was no statistically significant differences in patients with or without LV dysfunction (0.6 ± 6.7 % vs. 2.7 ± 5.7 %; $p=0.33$), as well as with or

without RV dysfunction (0.4 ± 7.5 % vs. 2.8 ± 5.3 %; $p=0.28$). As expected, LogET1 had a moderate inverse statistically significant association to FMD ($r=-0.40$; $p=0.02$).

Echocardiographic characteristics and prognosis. Given the association of smaller LV end-diastolic diameter and RV dysfunction to mortality, we evaluated cutoff values for these parameters, based on quartiles of the distribution, to discriminate survivors from non-survivors in our sample. As shown in Figure 4, both LV end-diastolic diameter and RV-Sm were able to discriminate survivors from non-survivors, identifying groups of patients of very low- and high-risk. The combination of both echocardiography-derived parameters was even more effective for prognosis discrimination.

Finally, follow-up echocardiography showed no significant changes in LV end-diastolic diameters or RV function over time, and LV function tended to improve as assessed by LV ejection fraction (Figure 5).

DISCUSSION

In the present prospective evaluation we have demonstrated that severe sepsis or septic shock are associated to early and frequent bi-ventricular dysfunction, ET-1 levels were associated to both LV and RV dysfunction, and LV dilation and RV dysfunction were associated to good and poor prognosis, respectively. This results validate the original findings described by Parker and co-workers almost 30 years ago (4), and suggest the association between endothelial and ventricular dysfunction in sepsis.

The elevated prevalence of cardiac dysfunction seen in our study was not unexpected. Although LV dysfunction definition has not been uniform across

studies, most reports have demonstrated rates of myocardial dysfunction approaching up to 60% of patients with septic shock (4,6). Similarly, it has been shown that myocardial depression in severe sepsis affects both ventricles simultaneously and with similar pattern of dysfunction (5). However, while previous data were mostly derived from invasive hemodynamic (4-6) or conventional two-dimensional echocardiogram studies (7-8), we were able to demonstrate that bi-ventricular dysfunction can also be easily detected by tissue Doppler imaging. In fact, echocardiography has been proposed as a comprehensive yet rapid non-invasive method for cardiac assessment in patients with hemodynamic instability (16) and our work reinforces this concept with new data regarding tissue Doppler imaging. In this scenario, a recent guideline endorsed by several international echocardiography associations suggested that the interrogation of the Sm wave by pulsed tissue Doppler is a simple and reproducible parameter to assess overall RV function (17). In addition, recent data in general intensive care unit patients suggested that the addition of abnormal tissue Doppler imaging in a model including N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and sepsis increased the discriminative power to prognosticate in-hospital mortality (19). Moreover, experimental data on cardiac dysfunction during the early period following lipopolysaccharides' challenge in rats indicate that cardiac performance alterations were detected only by tissue Doppler imaging but not by left ventricular conventional echocardiographic parameters (20). These early changes in tissue Doppler imaging were significantly associated to reactive oxygen species and TNF α overproduction.

In our study, ET-1 was increased in patients with either left or right ventricular dysfunction, and its levels were inversely correlated to left and right

ventricular function. Although there is strong experimental data linking ET-1 (production and blockade) to the processes that lead to cardiac dysfunction (14,15,21), few studies have clearly demonstrated in humans such a strong association between ET-1 circulating levels and parameters of cardiac function. As such, our findings indicate that endothelial dysfunction may be associated and implicated in sepsis-induced myocardial dysfunction. The hemodynamic changes observed in patients with severe sepsis could be attributed to a generalized dysfunction of the cardiac and vascular systems, rather than the usual established concept of failure restricted to the myocardial tissue. Also, the absence of correlation of myocardial function parameters and markers of inflammation (sVCAM-1 and IL-6) may be secondary to the multiple disarrangements observed in patients with sepsis. Several systems involved in the complex response to sepsis might be stimulating inflammatory pathways making it difficult to evaluate direct correlations between the myocardial condition and markers of inflammation.

Our findings also suggest that patients with LV dilation and preserved RV function have a better prognosis compared to those without dilation and with RV dysfunction. A recent experimental study by Zanotti et al (22) shows, in a murine model of sepsis, that animals with LV dilation had better cardiovascular performance and increased survival. LV dilation might be, in fact, part of a crucial response from the cardiovascular system to the striking hemodynamic changes imposed during different phases of sepsis. Again, these data taken together corroborate the original findings proposed by Parker and co-workers (4).

Some methodological aspects of the current protocol deserve consideration. We acknowledge that our sample size was relatively limited and some of our findings should be interpreted as hypotheses generating, in special regarding prognosis data. Also, use of transesophageal echocardiography might have enhanced the accuracy to evaluate changes in ventricular geometry and might have enhanced even more the associations observed with ET-1. Finally, the cross-sectional associations between ET-1 and echocardiography parameters do not allow cause-effect assumptions.

In conclusion, myocardial dysfunction is a prevalent and early phenomenon in sepsis, being directly associated to ET-1 levels. Lack of LV dilation and the presence of RV dysfunction seem related to adverse prognosis in this scenario. The evaluation of these cardiac parameters can be noninvasively addressed by echocardiography, particularly by Doppler tissue imaging.

LIST OF ABBREVIATIONS

Am - late diastolic velocity

ANOVA – analysis of variance

APACHE – acute physiology and chronic health evaluation

Em – early diastolic velocity

ET-1 – endothelin 1

FMD – flow mediated vasodilation

IL-6 – interleukin-6

LV – left ventricular

LVEF – left ventricular ejection fraction

SOFA – sequential organ failure

Sm – peak systolic velocity

sVCAM-1 – soluble vascular cell adhesion molecule-1

RV – right ventricular

COMPETING INTERESTS

There are no financial or non-financial competing interests with this manuscript.

REFERENCES

1. American College of Chest Physician Society of critical care medicine Consensus conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
3. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:376-88.
4. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-90.
5. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97:126-31.
6. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1701- 06.
7. Jardim F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999;116:1354-59.
8. Viellard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1270-76.

9. Rackhow EC, Kaufman BS, Falk JL, Astiz ME, Weil MH. Hemodynamic responses to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock* 1987;22:11-22.
10. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104:3-11.
11. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009;37:441-47.
12. Lorigados CB, Soriano FG, Szabo C. Pathomechanisms of myocardial dysfunction in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2010;10:274-84.
13. Zou L, Feng Y, Cheng YJ, Si R, Shen S, Zhou Q, Ichinose F, Scherrer-Crosbie M, Chao W. Toll-like receptor 2 plays a critical role in cardiac dysfunction during polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:1335-42.
14. Wanecek M, Weitzberg E, Alving K, Rudehill A, Oldner A. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on cardiac performance during porcine endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:1262-70.
15. Wanecek M, Oldner A, Sundin P, Alving K, Weitzberg E, Rudehill A. Effects on haemodynamics by selective endothelin ET(B) receptor and combined endothelin ET(A)/ET(B) receptor antagonism during endotoxin shock. *Eur J Pharmacol.* 1999;386:235-45.
16. Griffee MJ, Merkel MJ, Wei KS. The role of echocardiography in hemodynamic assessment of septic shock. *Crit Care Clin.* 2010;26:365-82.

17. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-13.
18. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
19. Ikonomidis I, Nikolaou M, Dimopoulou I, Paraskevaidis I, Lekakis J, Mavrou I, Tzanela M, Kopterides P, Tsangaris I, Armaganidis A, Kremastinos DT. Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-pro-BNP in general intensive care unit patients with preserved ejection fraction: a complementary role of tissue Doppler imaging parameters and NT-pro-BNP levels for adverse outcome. *Shock*. 2010;33:141-8.
20. Tamion F, Bauer F, Richard V, Laude K, Renet S, Slama M, Thuillez C. Myocardial Dysfunction in Early State of Endotoxemia Role of Heme-Oxygenase-1. *J Surg Res*. 2010;158:94-103.
21. Gupta A, Aberle NS 2nd, Ren J, Sharma AC. Endothelin-converting enzyme-1-mediated signaling in adult rat ventricular myocyte contractility and apoptosis during sepsis. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38:527-37.

22. Zanotti Cavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, Walter T, Dellinger RP, Hollenberg SM. Ventricular dilation is associated with improved cardiovascular performance and survival in sepsis. *Chest* 2010;138:848-55.

Figure Legends

Figure 1. Prevalence of early left and right ventricular dysfunction in patients with severe sepsis.

Figure 2. Correlation between echocardiographic markers of ventricular function: A) Left ventricular ejection fraction (LVEF) and LV-Sm, B) LVEF and RV-Sm, C) LV-Sm and RV-Sm.

Figure 3. Correlation between markers of left (LVEF and LV-Sm) and right (RV-Sm) ventricular function and InET-1 levels.

Figure 4. Mortality rates in patients with higher quartiles of LVEDD and RV-Sm compared to patients with all other quartiles, and patients with the combination of higher quartiles of both LVEDD and RV-Sm.

Figure 5. Follow-up echocardiography data for survivors and non-survivors. Data presented for LVED, LVEDD, LV-Sm and RV-Sm.

Table 1. Clinical characteristics of studied patients.

| | All (n=45) | Survivors (n=30) | Non-survivors (n=15) | P |
|-----------------------------------|---------------|---------------------|-------------------------|------|
| Age (years) | 51 ± 18 | 48 ± 20 | 58 ± 13 | 0.06 |
| Male (%) | 35 | 40 | 27 | 0.38 |
| APACHE II | 23 ± 7 | 22 ± 7 | 25 ± 9 | 0.29 |
| Infection site (%) | | | | 0.36 |
| Respiratory | 24 | 27 | 20 | |
| Abdominal | 33 | 30 | 53 | |
| Urinary | 13 | 17 | 7 | |
| Other | 30 | 13 | 13 | |
| Vasopressor agents (%) | 72 | 73 | 69 | 0.52 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 109 ± 19 | 107 ± 15 | 111 ± 27 | 0.52 |
| Heart rate (bpm) | 108 ± 19 | 107 ± 19 | 111 ± 18 | 0.50 |
| CVP (cmH ₂ O) | 14 ± 5 | 13 ± 5 | 14 ± 5 | 0.57 |
| Time since sepsis started (hours) | 16.2 ± 5.9 | 17.3 ± 6.2 | 14.4 ± 5.1 | 0.17 |
| Endothelin (pg/ml) | 8.7 ± 5.9 | 8.3 ± 3.7 | 9.7 ± 9.3 | 0.51 |
| Interleucin-6 (pg/ml) | 244 ± 113 | 229 ± 114 | 276 ± 109 | 0.24 |
| C-reactive protein (mg/L) | 209 ± 125 | 195 ± 126 | 245 ± 128 | 0.29 |
| Lactate (mmol/L) | 3.7 ± 4.9 | 4.2 ± 5.6 | 2.9 ± 2.9 | 0.50 |

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II.

Table 2. Echocardiographic characteristics of included patients.

| | All | Survivors | Non-survivors | P |
|--------------------------------|-----------|-----------|---------------|-------------|
| | (n=45) | (n=30) | (n=15) | |
| LV end-diastolic diameter (cm) | 4.6±0.6 | 4.7±0.6 | 4.4±0.5 | 0.04 |
| LV ejection fraction (%) | 57±13 | 57±15 | 57±10 | 0.94 |
| Left atrium (cm) | 3.7±0.5 | 3.8±0.5 | 3.6±0.6 | 0.19 |
| Right ventricle (cm) | 2.4±0.4 | 2.4±0.4 | 2.3±0.4 | 0.84 |
| E/a ratio | 1.36±1.16 | 1.59±1.35 | 0.88±0.33 | 0.06 |
| E/e' ratio | 7.1±3.2 | 6.8±2.7 | 7.7±4.1 | 0.40 |
| Sm wave (LV) (cm/s) | 12.7±2.9 | 12.6±3.1 | 12.9±2.8 | 0.78 |
| Sm wave (RV) (cm/s) | 14.0±3.6 | 14.9±3.7 | 12.5±3.1 | 0.04 |
| Inferior vena cava (cm) | 1.6±0.6 | 1.7±0.6 | 1.6±0.4 | 0.63 |

LV: Left Ventricle. RV: Right Ventricle.

Sm wave: peak systolic velocity of tissue Doppler imaging

Figure 1

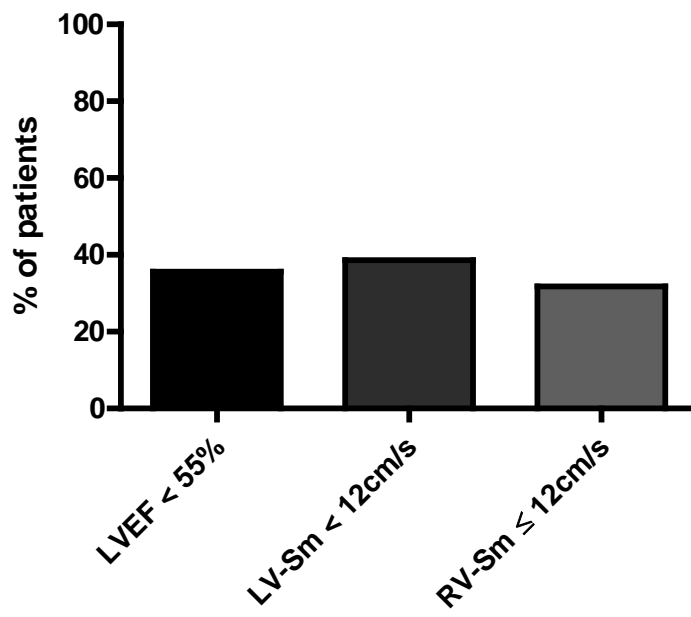


Figure 2

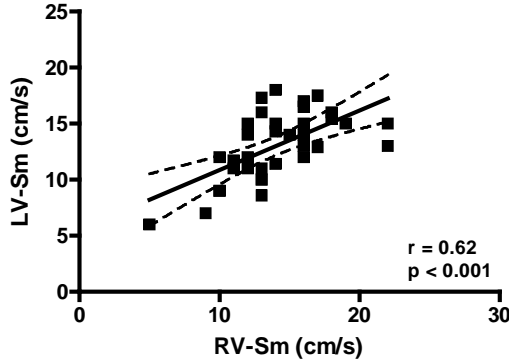
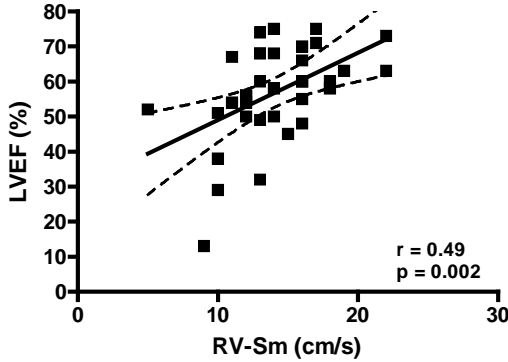
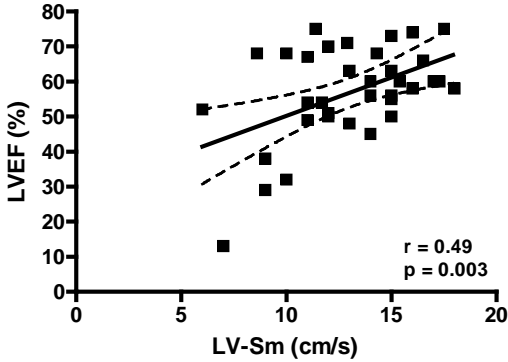


Figure 3.

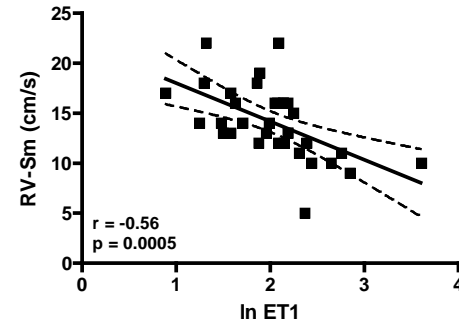
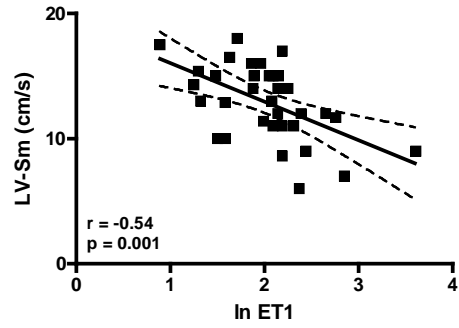
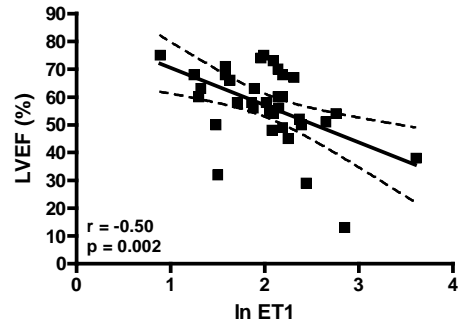


Figure 4.

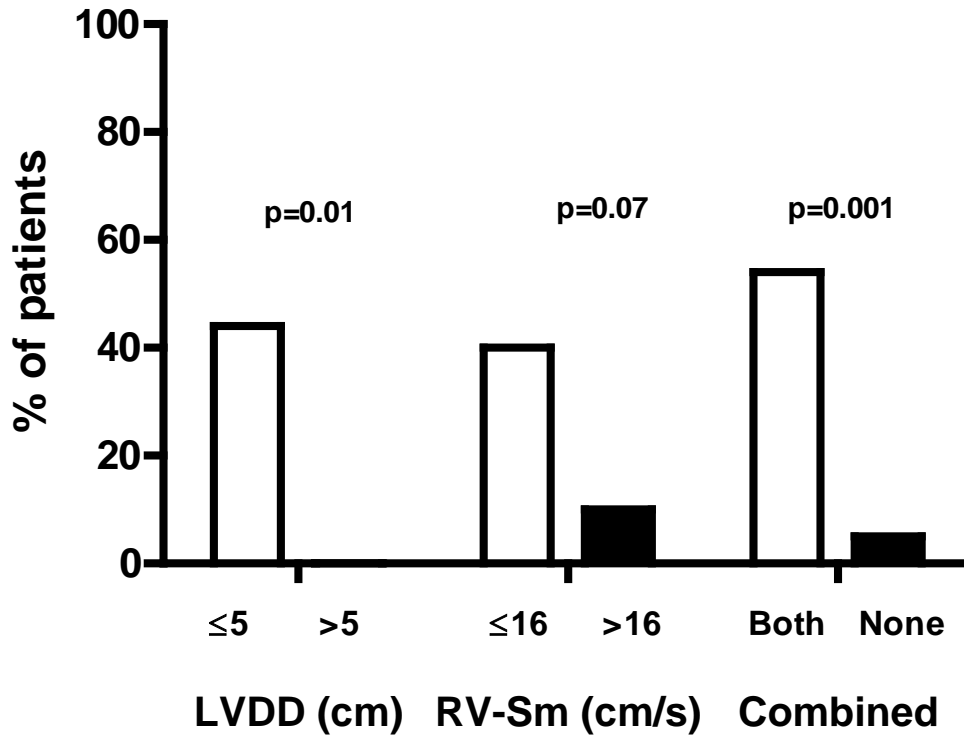
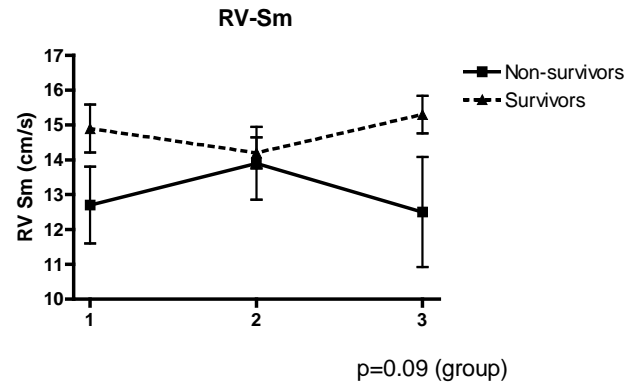
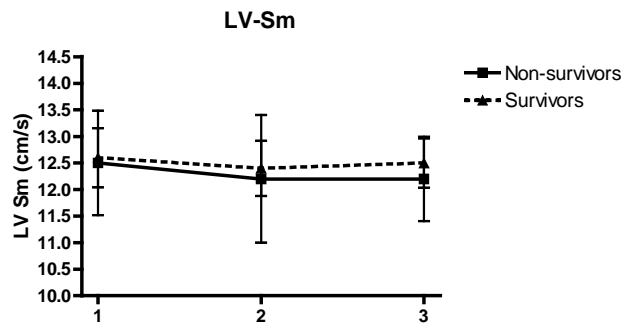
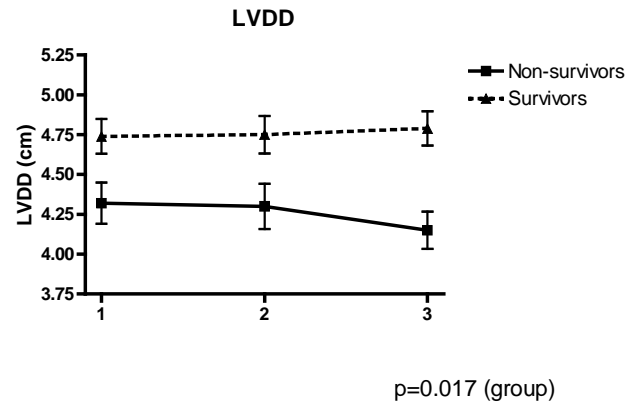
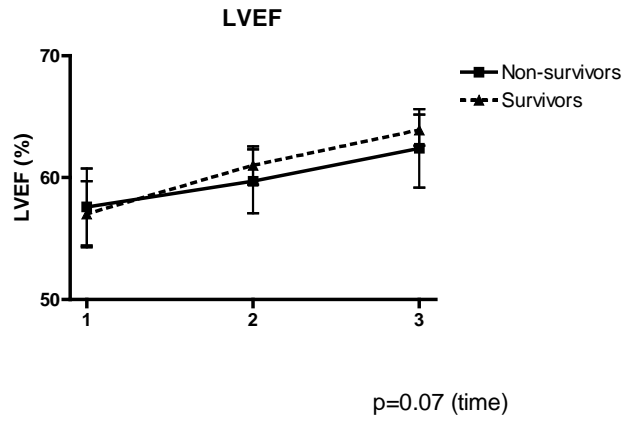


Figure 5.



6. Conclusão final

Concluimos que a incidência de disfunção ventricular na sepse grave e choque séptico é um fenômeno freqüente e precoce.

O ecocardiograma mostrou ser uma ferramenta eficaz para a identificação desse evento. O uso do *Doppler* tecidual na avaliação desse grupo de pacientes apresenta alta correlação com os índices tradicionais de estimativa de função ventricular, além de ser uma modalidade simples e rápida de ser realizada mesmo na presença de janelas acústicas não favoráveis. Além disso, dados do ecocardiograma foram capazes de discriminar pacientes com maior ou menor risco de mortalidade a curto prazo.

Da mesma forma foi observada uma direta associação entre níveis de endotelina e a presença de disfunção ventricular, demonstrando-se a implicação da disfunção endotelial com o insulto ventricular observado na sepse grave e no choque séptico.

7. Anexos

Protocolo de avaliação do uso de estatinas no choque séptico (GPPG:05589) e da associação de polimorfismos genéticos com depressão miocárdica na sepse (GPPG:05617)

Número pac

Nome: _____

Prontuário: _____ id: _____ sexo: _____

raça: _____

Internação no HCPA: _____

Internação na UTI: _____ Data da alta ou

óbito: _____

Escore APACHE: _____

Motivo da internação no HCPA:

Comorbidades

Início do choque séptico: _____

Origem da sepse: _____

Etiologia: _____

Antibióticos:

Tipo: _____ início: _____ término _____

Tipo:_____ início:_____ término_____

Tipo:_____ início:_____ término_____

Tipo:_____ início:_____ término_____

Tipo:_____ início:_____ término_____

Tipo:_____ início:_____ término_____

Vasopressor:

Tipo:_____ início:_____ término_____

Tipo:_____ início:_____ término_____

Corticóide:

Tipo:_____ início:_____ término_____

Tipo:_____ início:_____ término_____

Ventilação:

Tipo:_____ início:_____ término_____

Tipo:_____ início:_____ término_____

Data e hora da avaliação basal:_____

Data e hora da randomização: _____

Data e hora do início da histatina/placebo:_____

Data e hora da primeira ecocardio: _____

CULTURAIS:

Hemoculturas:_____

Uroculturas:_____

Aspirado

Traqueal:_____

Exames laboratoriais

| | | | | | | | | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Dia | | | | | | | | | | |
| hora | | | | | | | | | | |
| TGO | | | | | | | | | | |
| TGP | | | | | | | | | | |
| Cr | | | | | | | | | | |
| Ur | | | | | | | | | | |
| CPK | | | | | | | | | | |
| PCR | | | | | | | | | | |
| VCAM | | | | | | | | | | |
| TNF | | | | | | | | | | |
| IL-6 | | | | | | | | | | |
| Colest | | | | | | | | | | |
| triglicer | | | | | | | | | | |
| LDL | | | | | | | | | | |

Avaliação ecocardiográfica

| | ECO 1 | ECO 2 | ECO 3 |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| Data | | | |
| Hora | | | |
| TA (mmHg) | | | |
| FC (bpm) | | | |
| PVC | | | |
| Medidas | | | |
| Átrio esquerdo (cm) | | | |
| Átrio esquerdo (cm ³) | | | |
| DDVE (cm) | | | |
| DSVE (cm) | | | |
| Distância E-septo (mm) | | | |
| FE (Teicholz) % | | | |
| Espessura septo (cm) | | | |
| Espessura PP (cm) | | | |
| VD (cm) | | | |
| Veia cava inf (cm) | | | |
| VE – função sistólica | | | |
| FE (Simpson) | | | |
| dP/dT (mmHg/s) | | | |
| Volume sistólico (cm ³) | | | |
| Tempo aceleração de ejeção (ms) | | | |
| Sa (cm/s) | | | |
| Sa' (cm/s) | | | |
| VE – função diastólica | | | |
| Éa (cm/s) | | | |
| Aa (cm/s) | | | |
| Ea/Aa | | | |
| Tempo desaleceração onda E (ms) | | | |
| Ea' (cm/s) | | | |
| Aa' (cm/s) | | | |
| VD | | | |
| Mudança na área fracional | | | |
| Excursão do anel tricúspide (cm) | | | |
| Encurtamento anular do VD (cm) | | | |
| Volume sistólico (cm ³) | | | |
| Sa (cm/s) | | | |
| Sa' (cm/s) | | | |
| IVA (m/s ²) | | | |
| Ea (cm/s) | | | |
| Aa (cm/s) | | | |
| Pressão pulmonar | | | |
| VD/AD (mmHg) | | | |
| PSAP (mmHg) | | | |

Protocolo de avaliação da função endotelial no choque séptico

Número paciente

Nome: _____

Prontuário: _____ id: _____ sexo: _____ raça: _____

Internação no HCPA: _____ Internação UTI: _____

Escore APACHE: _____

Motivo da internação no HCPA: _____

Comorbidades

Início do choque séptico: _____ Origem da sepse: _____

Etiologia: _____

Vasopressor:

Tipo: _____ início: _____ término _____

Tipo: _____ início: _____ término _____

Data e hora da avaliação basal: _____

Avaliação funcional do endotélio

| Circunfer do vaso | BASAL | | | 1 MIN APÓS LIBERAÇÃO DO MANGUITO | | |
|----------------------|--------|--|--|-------------------------------------|--|--|
| | 1ª med | | | | | |
| 2ª med | | | | | | |
| 3ª med | | | | | | |
| média | | | | | | |

Variação: _____

Data: _____ Hora: _____

| Circunfer do vaso | BASAL | | | 1 MIN APÓS LIBERAÇÃO DO MANGUITO | | |
|----------------------|--------|--|--|-------------------------------------|--|--|
| | 1ª med | | | | | |
| 2ª med | | | | | | |
| 3ª med | | | | | | |
| média | | | | | | |

Variação: _____

Data: _____ Hora: _____

| Circunfer do vaso | BASAL | | | 1 MIN APÓS LIBERAÇÃO DO MANGUITO | | |
|----------------------|--------|--|--|-------------------------------------|--|--|
| | 1ª med | | | | | |
| 2ª med | | | | | | |
| 3ª med | | | | | | |
| média | | | | | | |

Variação: _____

Data: _____ Hora: _____

Associação de Polimorfismos genéticos com depressão miocárdica na sepse

Termo de Consentimento Informado

Prezado Sr/a:

Estamos conduzindo um estudo para identificar características genéticas (polimorfismos) que podem se associar a um risco aumentado de desenvolver um problema no coração chamado depressão miocárdica durante a infecção. Os polimorfismos são alteração que acontecem em um gene e modificam alguma característica da pessoa. Como o Sr/a tem infecção, gostaríamos de convidá-lo para participar do estudo. Caso aceite, realizaremos o registro de suas informações médicas, e uma coleta de sangue venoso – 10 ml de sangue – na ocasião de sua entrada no estudo. Após, estaremos registrando informações durante a internação na CTI. Com a amostra de sangue, faremos a identificação de 4 polimorfismos em genes responsáveis pela regulação da função cardíaca durante a infecção, que podem estar associadas ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca durante a infecção e à forma com que ela se apresenta. Se o Sr/a concordar, armazenaremos as amostras para que outras características possam ser analisadas no futuro, em outros trabalhos de nosso grupo (nesse caso, estes trabalhos serão também apresentados ao Comitê de Ética em Pesquisa e, se possível, será solicitado novo Termo de Consentimento como este). No futuro, essas características poderão auxiliar na escolha mais individualizada dos medicamentos, com mais benefícios para os pacientes sépticos. No entanto, os resultados deste estudo não trarão benefícios diretos para o Sr/a.

O Sr/a é livre para decidir por participar ou não do estudo, e sua recusa não implicará em nenhum prejuízo em seu atendimento neste Hospital. Todas as informações obtidas estarão à sua disposição se assim desejar. Todos os resultados referentes à pesquisa serão utilizados para fins exclusivos de pesquisa, sendo resguardada sua total confidencialidade.

Eu (ou responsável), _____ fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada, bem como do procedimento de coleta de sangue a que serei submetido e das determinações de características genéticas que serão feitas. Recebi também a garantia de resposta a dúvidas ou esclarecimentos relacionados à pesquisa e da segurança da confidencialidade dos dados obtidos.

Os pesquisadores responsáveis por este Projeto são a Dra. Nadine Clausell, a Dra. Cyntia Aguiar Ribeiro e o Dr Thiago Furian (fone para contato com os pesquisadores 98061556), tendo este projeto sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição.

Local e data

Paciente ou responsável: _____

Nome

Assinatura