



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Falência Cardíaca como componente da falência multiorgânica do Choque Séptico**

**Soraia Patrícia Marques Carvalho**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco

**Covilhã, Janeiro de 2020**



# Dedicatória

Ao meu pilar na vida, a minha mãe Ana Maria Carvalho.

Ao meu pai Alfredo Carvalho.

E ao meu irmão, João Gabriel.



## Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela forma como me recebeu e me aceitou, nestes últimos anos da minha formação.

Ao meu orientador, Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, pela sua orientação e amabilidade. Pelo exemplo de excelência e profissionalismo.

Aos meus pais, pelo Amor, dedicação e suporte permanente e incondicional. Por acreditarem em mim, e fazerem de mim a pessoa que sou hoje.

Ao meu irmão, pela proteção e apoio inigualável. Pela oportunidade de crescermos juntos.

À minha avó Maria de Lourdes, por estar por mim sempre e para sempre!

A todos os que me apoiaram, por partilharem a alegria dos bons momentos e atenuarem a tristeza dos menos bons.

A todos os meus sinceros agradecimentos.



“O desejo mede os obstáculos; a vontade vence-os”

*Alexandre Herculano*



## Resumo

**Introdução:** O Choque Séptico é uma condição frequente, comprometedora do estado de saúde do hospedeiro, que leva à falência de órgãos. Um dos órgãos afetado é o coração. A Cardiomiopatia Séptica apresenta elevada mortalidade e morbidade. O desconhecimento desta condição, põe em causa o diagnóstico e tratamento adequados.

**Objetivos:** Esta dissertação aborda o estado da arte da falência cardíaca, como componente da falência multiorgânica do choque séptico. Procura esclarecer a fisiopatologia, a terapêutica e o diagnóstico desta condição; pondo em evidência dilemas diagnósticos e terapêuticos.

**Materiais e métodos:** Foi realizada uma pesquisa da literatura científica publicada em Inglês, Português e Espanhol, entre Setembro e Novembro de 2019. Recorreu-se à base de dados PubMed, com as palavras chave: *acute heart failure, septic shock, multiple organ dysfunction*; por separado e cruzadas *a posteriori*; dos últimos cinco anos, em Humanos. Em simultâneo foram pesquisados artigos científicos e livros de livre acesso na web, sem restrição de tempo. Os artigos foram selecionados tendo em conta a pertinência face ao tema, se o título e/ou resumo indiciava esclarecer o tema; e por critério de seleção pessoal. Reuniram-se 66 artigos científicos que cumpriram os critérios de inclusão.

**Desenvolvimento:** Com uma incidência de 18-65% e mortalidade de 40-70%, a *Cardiomiopatia Séptica* é a falência de órgão mais difícil de caracterizar. É uma síndrome aguda que se caracteriza por uma depressão miocárdica intrínseca reversível, disfunção ventricular, e alterações da função sistólica e diastólica. A *Falência Sistólica* do VE é a mais frequente e a *Falência Diastólica* apresenta correlação com a mortalidade e prognóstico. A *Falência Sistólica do VD* associa-se com a *Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA)* e é escassa a informação relativa à *Falência Diastólica do VD*. Apresenta uma fisiopatologia intrincada com uma resposta miocárdica inflamatória complexa. Exige monitorização hemodinâmica, marcadores cardíacos e exames complementares de imagem. A *Speckle tracking echocardiography* é uma inovação significativa cardiomiopatia séptica. O tratamento passa pela administração de fluidos balanceados e *Norepinefrina* como primeira eleição. *Dopamina* para casos específicos e *ECMO* aquando refratariedade.

**Conclusão:** Moléculas e marcadores cardíacos específicos podem permitir um diagnóstico e terapêutica atempada, num futuro próximo. É crucial a realização de mais investigações clínicas e experimentais e é prementes a criação de diretrizes mais específicas, que guiem os profissionais de saúde na abordagem desta patologia.

## Palavras-chave

insuficiência cardíaca aguda; choque séptico; falência multiorganica



## Abstract

**Introduction:** Septic shock is a frequent condition that compromises the health status of the host, leading to organ failure. One of the affected organs is the heart. Septic cardiomyopathy has high mortality and morbidity. The lack of knowledge about this condition puts in question the diagnosis and treatment used.

**Objectives:** This dissertation addresses the state-of-the-art of heart failure as a component of multiorgan failure in septic shock. Seek to explore the pathophysiology, the diagnosis and therapeutic approach of this condition; highlighting the diagnostic and therapeutic dilemmas.

**Materials and methods:** A research of the scientific literature published in English, Portuguese and Spanish between September and November 2019 was performed. The PubMed database was used with the keywords: acute heart failure, septic shock, multiple organ dysfunction; separately and crossed; of the last five years in Humans. At the same time, scientific articles and open access books on the web were searched, without time restriction. The articles were selected considering their relevance to the theme, if the title and/or abstract indicated that the topic was clarified; and by criteria of personal selection. Sixty-six scientific articles that met the inclusion criteria were gathered.

**Development:** With an incidence of 18-65% and mortality of 40-70%, *Septic Cardiomyopathy* is the most difficult organ failure to characterize. It is an acute syndrome characterized by reversible intrinsic myocardial depression, ventricular dysfunction, and changes in systolic and diastolic function. LV systolic failure is the most frequent and diastolic failure correlates with mortality and prognosis. RV Systolic Failure is associated with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and information on RV Diastolic Failure is scarce. It has an intricate pathophysiology with a complex inflammatory myocardial response. It requires hemodynamic monitoring, cardiac markers and complementary imaging exams. *Speckle tracking echocardiography* is a significant innovation in septic cardiomyopathy. Treatment involves the administration of balanced fluids and *Norepinephrine* as the first choice. *Dopamine* for specific cases and *ECMO* for refractory shock.

**Conclusion:** Specific cardiac molecules and markers may allow early diagnosis and therapy in the near future. Further clinical and experimental research is crucial and more specific guidelines are needed to guide health professionals in addressing this pathology.

## Key-words

acute heart failure; septic shock; multiple organ dysfunction



# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo + Palavras-chave .....	ix
Abstract + Key-words .....	xi
Índice .....	xiii
Lista de Figuras .....	xv
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrônimos .....	xvii
1.Introdução .....	1
2.Objetivos .....	3
3.Materiais e Métodos.....	3
4.Sepsis.....	5
4.1 Introdução.....	5
4.2 Definição de Sepsis e sua Evolução .....	5
4.3 Síndrome da Falência de Múltiplos Órgãos .....	8
4.4 Diagnóstico Clínico da falência de órgão .....	9
5. Insuficiência Cardíaca no Choque Séptico .....	11
5.1 Introdução.....	11
5.2 Cardiomiopatia Séptica .....	11
5.3 Disfunção Miocárdica no Choque Séptico.....	12
5.4 Classificação da Falência Cardíaca .....	13
6.Fisiopatologia da Falência Cardíaca .....	15
6.1 Introdução.....	15
6.2 Inflamação na falência cardíaca .....	15
6.2.1 Citocinas .....	15
6.2.2 Padrões moleculares associados a patógenos .....	16
6.2.3. Receptores Tipo Toll.....	16
6.2.4 Metaloproteinases de matriz .....	16

6.2.5 Padrões moleculares associados a danos celulares.....	17
6.2.6 Óxido Nítrico .....	18
6.3 Falência Mitocondrial e <i>Stress</i> Oxidativo .....	18
6.4 Distúrbios da Regulação do Cálcio .....	18
6.5 Desregulação do Sistema Nervoso Autônomo e sinalização $\beta$ -Adrenérgica .....	19
6.6 Endotélio .....	20
7.Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca no Choque Séptico .....	23
7.1 Introdução.....	23
7.2 Monitorização Hemodinâmica .....	23
7.3 Eletrocardiograma de 12-derivações .....	25
7.4 Biomarcadores Séricos .....	25
7.5 Exames Complementares de Imagem .....	28
7.4 Abordagem Diagnóstica e Seguimento .....	30
8.Tratamento da Insuficiência Cardíaca no Choque Séptico.....	33
8.1 Introdução.....	33
8.2 Fluidoterapia .....	33
8.3 Agentes Vasopressores .....	34
8.4 Agentes Inotrópicos .....	35
8.5 Agentes $\beta$ -Bloqueantes.....	36
8.6 Diuréticos .....	37
8.7 Vasodilatadores .....	37
8.8 Corticoesteróides .....	37
8.9 Ventilação.....	38
8.10 Suporte Circulatório Mecânico .....	38
9.Conclusão .....	41
10.Referências Bibliografias .....	45
11.Anexos .....	49

## Lista de Figuras

Figura 1. <i>Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO)</i> .....	9
Figura 2. Tipos de <i>Falência Cardíaca</i> .....	14
Figura 3. Mecanismos da falência cardíaca na <i>Cardiomiopatia induzida pela sepsis</i> .....	21
Figura 4. <i>Desempenho cardíaco relacionado com a pós-carga</i> .....	49
Figura 5. Logaritmo para o manejo terapêutico da cardiomiopatia séptica.....	49
Figura 6. Abordagem Terapêutica Fundamental.....	39

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS).....	6
Tabela 2. Comparação entre os critérios da SSC e da Sepsis-3 task force.....	7
Tabela 3. Parâmetros Fisiológicos do <i>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score</i> .....	10
Tabela 4. <i>Quick Sequential Organ Failure Assessment Score (qSOFA)</i> .....	10
Tabela 5. <i>Proposta das principais características da Cardiomiopatia Séptica</i> .....	12
Tabela 6. Causas de <i>Cardiomiopatia Induzida pela Sépsis</i> .....	21
Tabela 7. Classificação quantitativa do comprometimento cardíaco em função do desempenho cardíaco relacionado com a pós-carga (ACP%) e frequência de sobrevivência (%).....	24
Tabela 8. Exames Complementares de Diagnóstico para diagnóstico da Cardiomiopatia Séptica..	31
Tabela 9. Monitorizar/Reavaliar com 2O + 2C.....	32



## Lista de Acrônimos

ACP - Afterload-Related Cardiac Performance	NGAL - Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos
ADM - Adrenomedulina	NO - Óxido Nítrico
APACHE II - Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II	NTproBNP - Nt-pro-péptido Natriurético Cerebral
aPTT - Tempo de tromboplastina parcialmente ativada	PAC - Cateter Arterial Pulmonar
ATP - Adenosina Trifosfato	PAM - Pressão Arterial Média
AVP - Arginina Vasopressina	PAMPs - Pathogen-Associated Molecular Pattern Molecules
BNP - Péptido Natriurético Cerebral (BNP)	PAS - Pressão Arterial Sistólica
CPI - Cardiac Power Index	PaCO <sub>2</sub> - Pressão Parcial de Dióxido de Carbono
DAMPs - Damage-Associated Molecular Patterns	PLR - Passive Leg Raise
DC - Débito Cardíaco	PMADs - Padrões Moleculares Associados a Danos Celulares
DMO - Disfunção de múltiplos órgãos	PMAPs - Padrões moleculares associados a Patógenos
$\Delta$ PP - Variação da Pressão de Pulso	PRRs - Pattern Recognition Receptors
EAM - Enfarte Agudo de Miocárdio	PW - <i>Pulse wave Doppler</i>
ECMO - Extra Corporeal Membrane Oxygenation	qSOFA score - Quick Sofa score
EPP - Elevação Passiva das Pernas	ROS - Espécies Reativas de Oxigênio
FAC - Variação Fracional da Área	RVP - Resistência Vascular Pulmonar
FC - Frequência Cardíaca	RVS - Resistência Vascular Sistêmica
FE - Fração de Ejeção	SaO <sub>2</sub> - Saturação arterial de O <sub>2</sub>
FiO <sub>2</sub> - Fração de O <sub>2</sub> no ar inspirado	SCCM - Society of Critical Care Medicine
FEVE - Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo	SDMO - Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos
FR - Frequência Respiratória	SDRA - Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda
HMGB - High-Mobility Group Protein B	Sepsis-3 - Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock
HSP - Heat shock proteins	SFMO - Síndrome da Falência de Múltiplos Órgãos
IL - Interleucina	SIMD - Sepsis-induced myocardial dysfunction
INR - International Normalized Ratio	SOFA - Sequential Organ Failure Assessment Score
MEC - Matriz Extracelular	
miRNAs - MicroRNAs	
MMPs - Metaloproteinases de Matriz	
MSCs - Células Estaminais Mesenquimatosas	
NF-kB - Fator nuclear kappa Beta	

## Falência Cardíaca como componente da falência multiorgânica do Choque Séptico

SpO<sub>2</sub> - Saturação periférica de O<sub>2</sub>

SRIS - Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SSC - Surviving Sepsis Campaign

ST - *Suppression of tumorigenicity*

STE - *Speckle tracking echocardiography*

SvcO<sub>2</sub> - Saturação Venosa Central de Oxigênio

SvO<sub>2</sub> - Saturação Venosa Mista de Oxigênio

TAPSE - Excursão Sistólica do Plano Anular Tricúspide

TDI - *Tissue Doppler Imaging*

TLR - Toll-like receptors

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral Alfa

VCAM - Molécula de Adesão Celular Vascular

VCI - Veia Cava Inferior

VD - Ventrículo Direito

VDF - Volume Diastólico Final

VE - Ventrículo Esquerdo

VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

VSD - Volume Sistólico Final

# 1. Introdução

A *Sépsis* e o *Choque Séptico* são condições frequentes, com tendência a aumentar em prevalência no futuro.<sup>(6)</sup> A *Sépsis* é a principal causa de mortalidade e incapacidade nos Estados Unidos da América, com um custo associado de aproximadamente 17 mil milhões de dólares anuais.<sup>(18,64)</sup> Com uma mortalidade estimada aproximadamente de 10%, a *sépsis* é uma condição sistémica que causa uma resposta inapropriada do hospedeiro à infecção.<sup>(21,37)</sup> É a segunda causa de morte em unidades de cuidados intensivos, e a décima causa de morte em países desenvolvidos.<sup>(11)</sup> Caracteriza-se pela presença de falência orgânica que põe em causa a vida, sendo secundária à resposta desregulada do organismo à infecção.<sup>(1,38)</sup>

A *Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos* apresenta-se aproximadamente em 45% dos doentes sépticos<sup>(18)</sup> e é a principal causa de morbimortalidade nas unidades de cuidados intensivos de todo o mundo.<sup>(35,36)</sup> É um distúrbio fisiológico, potencialmente reversível, que envolve dois ou mais sistemas orgânicos, resultante de um insulto fisiológico potencialmente fatal.<sup>(35)</sup>

O *Choque Séptico* representa a forma mais grave da *sépsis*, e apresenta uma mortalidade superior a 40%.<sup>(37)</sup> O quadro de choque séptico caracteriza-se por acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas que causam hipotensão, que exige vasopressores para manutenção da PAM  $\geq$  65 mmHg; e apresenta níveis de lactato sérico superior ou igual a 2 mmol/L, apesar de fluidoterapia adequada.<sup>(1,38)</sup> O coração é um dos órgãos mais frequentemente afetados, com uma prevalência entre os 10% e 70%, dependendo dos critérios aplicados.<sup>(21)</sup>

A *Cardiomiopatia Séptica* é a falência de órgão, induzida pela *sépsis*, mais difícil de caracterizar.<sup>(8)</sup> É uma síndrome aguda de insuficiência cardíaca secundária à *sépsis*, de causas não isquémicas.<sup>(14,21)</sup> Caracterizada por uma depressão miocárdica intrínseca reversível,<sup>(13,62)</sup> disfunção ventricular, e possíveis alterações da função sistólica e diastólica.<sup>(4,7,8,42)</sup> Como fatores de risco destacam-se a idade jovem, antecedentes pessoais de diabetes mellitus e de insuficiência cardíaca, elevação de NT pro-BNP e hemoculturas positivas.<sup>(13)</sup> A *Falência Sistólica* é a mais frequente, 30-60%, contudo é a *Falência Diastólica* que se associa com elevada mortalidade.<sup>(62)</sup> A cardiomiopatia séptica dificulta o manejo terapêutico de doentes com *sépsis*,<sup>(21)</sup> e relaciona-se com um aumento alarmante da mortalidade e pior prognóstico.<sup>(13,28)</sup>

A falta de guidelines específicas<sup>(28)</sup> e adequadas, impede uma abordagem diagnóstica e terapêutica de elevada qualidade. Dada as especificidades desta condição, é fundamental desbravar os dilemas apresentados e avançar no conhecimento científico e tecnológico, de forma a melhor definir a classificação, fisiopatologia e a abordagem diagnóstica e terapêutica adequadas.<sup>(6)</sup>



## 2. Objetivos

Os propósitos desta monografia são:

1. Rever bibliograficamente a temática relativa à falência cardíaca como componente da falência multiorgânica do choque séptico.
2. Estudar e aprofundar a fisiopatologia, os métodos de diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda em pacientes com choque séptico.
3. Enaltecer os dilemas diagnósticos e terapêuticos da temática em causa.

## 3. Materiais e Métodos

Com o objetivo de compilar a informação necessária ao esclarecimento dos conceitos subjacentes ao tema *Falência cardíaca como componente da falência multiorgânica no choque séptico*, foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura biomédica, durante Setembro e Novembro de 2019.

Para a pesquisa bibliográfica recorreu-se formalmente à base de dados PubMed, onde foram aplicadas as seguintes palavras-chave: “acute heart failure” (8081 artigos), “septic shock”, (4834 artigos) “multiple organ dysfunction”, (1531 artigos) “acute heart failure and septic shock and multiple organ dysfunction” (7 artigos).

Foram considerados estudos de revisão simples, ensaios clínicos, meta-análises e artigos de revisão sistemática, que preenchessem os seguintes critérios de publicação: artigos publicados em inglês, português e espanhol; publicados nos últimos cinco anos e população-alvo constituída por humanos. Como resultado da pesquisa efetuada com base nos critérios referidos em epígrafe, palavras-chave estipuladas e tipo de estudos considerados, foram obtidos no total 14453 artigos científicos passíveis de ser utilizados na presente revisão.

Inicialmente foram selecionados 110 artigos, tendo por base a adequabilidade sugerida pelo título e/ou resumo apresentados, e por critério de seleção pessoal. Posteriormente, e após organização estrutural do trabalho foram excluídos 59 artigos, devido a resultados sem relação com a corrente pesquisa, temas pouco pertinentes relativamente aos objetivos do trabalho, impossibilidade de obtenção de texto completo dos artigos em questão, e após um critério de seleção pessoal baseado na pertinência/relevância do artigo.

Em simultâneo à pesquisa de base, e sem restrição de tempo, foram pesquisados artigos científicos e livros de livre acesso na web, com o intuito de esclarecer dúvidas, completar informação e compreender a evolução histórica e técnica de certos conceitos, no total de 15 referências bibliográficas. No total reuniram-se 66 artigos científicos que cumpriram os critérios de inclusão.



## 4. Sepsis

### 4.1 Introdução

A *Sepsis* como processo é reconhecida desde o tempo da Grécia antiga.<sup>(4)</sup> É impossível explicar o termo *sépsis* recorrendo a uma simples definição; dito conceito é geralmente entendido como uma síndrome clínica causada por uma infeção, que pode ter consequências fisiológicas adversas devastadoras.<sup>(1)</sup> A palavra *Sepsis* surge nos trabalhos do grande poeta épico da Grécia antiga Homero; e sua terminologia médica foi atribuída a Hipócrates, que definiu *sépsis* como um processo de degradação tecidual<sup>(4)</sup> que resulta em doença, mau odor e morte.<sup>(33)</sup> Segundo Hipócrates, *sepsis* é o oposto de *pepsis*,<sup>(33)</sup> definida como um processo de degradação tecidual revitalizadora<sup>(4,33)</sup> relacionada com a hidrólise de alimentos e com a fermentação das uvas para a produção de vinho.<sup>(33)</sup> O conceito de *função prejudicada*, enquanto função de algo que se apresenta reduzida, também é antiga, e é referida pelos grandes estudiosos da época. Na Grécia de Hipócrates a *função prejudicada* é a base da manifestação central da inflamação.<sup>(4)</sup> O filósofo Aulus Cornelius Celsus (25 aC a 50 dC) articulou os quatro sinais principais de inflamação: dor, calor, rubor e edema, e Galeno de Pérgamo (129 ad-ca 200 ad) adicionou um quinto: perda de função.<sup>(4)</sup>

A *World Health Assembly* (WHO), órgão decisivo da *Organização Mundial da Saúde* (OMS), aprovou em 2017, que a *Sépsis* passaria a ser uma das suas principais prioridades de saúde a nível global.<sup>(3)</sup> A *Sépsis* continua a ser uma das dez principais causas de morte em todo o mundo,<sup>(4,30)</sup> apesar da sua mortalidade ter diminuído de 40% para 20% na última década.<sup>(4,27)</sup>

Apresenta-se como um distúrbio complexo, resultante de uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infeção, que se associa a uma falência aguda, de um ou mais órgãos, correlacionando-se com uma elevada taxa de mortalidade e morbidade.<sup>(3,27)</sup>

### 4.2 Definição de Sepsis e sua Evolução

A definição de *Sépsis* tem mudado consideravelmente nos últimos 30 anos, motivada pelo impacto que tem na saúde pública, e suas consideráveis consequências económicas.<sup>(3,4)</sup>

Antes de 1980, a *sépsis* e a *septicemia* geralmente incluíam o conceito de *choque séptico*. Sendo um conceito de carácter global, considerava-se que um paciente séptico apresentava bacteremia, e manifestava hipotensão ou necessitava de suporte vasopressor.<sup>(34)</sup>

Nos anos 80, a definição de *sépsis grave* e *choque séptico*, incluía evidências clínicas de infecção; febre >38°C ou hipotermia <35,6°C; taquicardia >90 bpm; taquipneia >20 rpm; e pelo menos uma manifestação de perfusão ou função orgânica inadequada (alteração do status mental, hipoxemia (PaO<sub>2</sub> <75 mmHg), lactatos elevados, oligúria (débito urinário <30 ml ou 0,5 ml/kg por pelo menos 1h).<sup>(34)</sup>

A primeira definição consistente e oficial de *sépsis* surgiu em 1991, com o objetivo de orientar na pesquisa e prática clínica.<sup>(1)</sup> Na Conferência de Consenso de 1991, Bone *et al.* descreveu a sepsis como uma manifestação sistêmica desadaptada de uma infecção.<sup>(3,4)</sup> Na definição apresentada, deu-se especial importância à virulência intrínseca do organismo infectante, passando a resposta do hospedeiro para segundo plano.<sup>(4)</sup> A *sépsis* pode resultar de múltiplas agressões, de diversas etiologias, que por sua vez desencadeiam uma resposta sistêmica aguda semelhante, caracterizada por taquicardia, ativação da resposta imune inata e hipermetabolismo com o aumento do consumo de oxigênio tecidual.<sup>(3,4)</sup> Contudo, e apesar da ativação de todos os sistemas de defesa do organismo afetado, ocorre uma resposta desregulada, que resulta na lesão do hospedeiro e consequente comprometimento dos sistemas orgânicos, designando-se por *Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)*.<sup>(4)</sup>

A *Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)* caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas desencadeados por uma resposta inflamatória, que pode ou não ser devida a um processo infeccioso.<sup>(1)</sup> A SRIS foi criada para descrever a resposta fisiopatológica complexa a um dado insulto (infecções, traumas, queimaduras, pancreatites ou outras lesões), que apesar de diferentes, produzem uma resposta inflamatória comum no hospedeiro.<sup>(3,4)</sup>

A SRIS, tal como apresentada na tabela 1, caracteriza-se por: (a) temperatura >38°C ou <36°C; (b) leucócitos >12.000 mm<sup>3</sup>, <4000 mm<sup>3</sup> ou >10% de formas imaturas (banda)); (c) frequência cardíaca elevada (>90 bpm); (d) frequência respiratória elevada ou hipoxemia (FR> 20 rpm ou PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg).<sup>(1)</sup> Considera-se *sépsis* na presença de infecção e com pelo menos dois sintomas clínicos de SRIS.<sup>(1,34)</sup>

Tabela 1. Critérios da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). Considera-se que o paciente apresenta SIRS quando apresenta dois ou mais dos sintomas clínicos apresentados.<sup>(1,36)</sup>

- 
1. Temperatura >38°C ou <36°C
  2. Frequência Cardíaca >90 bpm
  3. Frequência Respiratória >20 rpm ou PaCO<sub>2</sub> <32 mmHg (4,3 kPa)
  4. Nº de Leucócitos >12.000/mm<sup>3</sup> ou <4000/mm<sup>3</sup> ou >10% células imaturas (banda)
- 

Na Conferência de Consenso de 1991, além da definição de *sepsis*, o painel propôs o termo *sépsis grave* e *choque séptico*. A *Sépsis Grave* foi definida como sendo uma *sépsis* complicada por falência aguda de órgão ou hipoperfusão, onde as anomalias podem incluir, a acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental; e o *Choque Séptico*, como uma *sépsis* que induz hipotensão apesar da ressuscitação hídrica adequada, juntamente com a presença de anomalias na perfusão (hiperlactatemia).<sup>(4,34)</sup>

Com o objetivo de reduzir a mortalidade por *sépsis* e consciencializar os profissionais de saúde numa melhor abordagem ao paciente séptico, a *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* em conjunto com a *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, lançaram em 2002, a *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*, onde divulgaram as primeiras diretrizes de abordagem à *sépsis*, atualizadas regularmente.<sup>(1)</sup> Em 2014, o SCCM e o ESICM no *Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)* criaram a *task-force Sepsis-3*, com

o objetivo principal de introduzir e redefinir novas definições com base nos avanços científicos mais recentes.<sup>(1)</sup> Na tabela 2 são descritas as várias terminologias e expostas algumas diferenças entre as definições de SSC e Sepsis-3. A *Sepsis-3* criou uma definição mais ampla de *sépsis*, sendo definida como a “presença de falência orgânica ameaçadora da vida, e secundária à resposta desregulada do organismo à infecção”,<sup>(27,37,38)</sup> concentra-se na noção de sepsis como uma resposta multifacetada do hospedeiro à infecção, resultando numa falência orgânica.<sup>(1)</sup>

Na última classificação, os critérios SRIS não estão presentes, e aconselha-se a abolição da expressão *Sépsis Grave*.<sup>(1,38)</sup> Os critérios SRIS são abandonados devido à sua limitação e baixa especificidade.<sup>(1,3,17)</sup> A SRIS é ativada por uma gama diversificada de insultos, desde agressões *major* a pequenos insultos triviais; tendo sido documentado, em diversas ocasiões, situações de infecções graves, que põem em risco a vida do hospedeiro, e que não apresentam os critérios fisiológicos clássicos.<sup>(4)</sup> O conceito de *Sepsis Grave* é abolido porque se defende que todos os casos de *sepsis*, por si só, devem ser considerados como uma “doença grave”, culminando na máxima gravidade com a definição de *choque séptico*.<sup>(1,38)</sup>

Define-se *Choque Séptico* como “um subgrupo de pacientes com sépsis que apresentam acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas, associadas com um maior risco de morte do que pacientes que apresentam sepsis isolada”.<sup>(1,37,38)</sup> Como critérios diagnósticos de *choque séptico* destaca-se a “necessidade de vasopressores para manter uma pressão arterial média igual ou superior a 65 mmHg, após infusão adequada de fluidos, associada a nível sérico de lactato igual ou superior a 2 mmol/L”.<sup>(17,37,38)</sup>

Tabela 2. Comparação entre os critérios da SSC e da Sepsis-3 task force. Definição de SIRS, Sepsis, Sepsis severa e Choque séptico. De notar que, atualmente segundo a Sepsis-3 a *Síndrome da resposta inflamatória sistémica* (SIRS) já não deve ser levada em consideração, por baixa especificidade; e todo o paciente com sépsis padece de uma doença grave, abolindo-se o critério de *sépsis grave*.<sup>(1,38)</sup>

Terminologia	SSC	Sepsis-3
SRIS	Pelos menos 2 dos seguintes critérios clínico: -Temperatura <36 °C ou > 38.3 °C -FC > 90bpm -FR > 20 rpm, or PaCO <sub>2</sub> , < 32 mmHg -Leucócitos < 4,000mm <sup>3</sup> or >12,000 mm <sup>3</sup>	
Sepsis	Infeção suspeita ou conhecida + (≥2) critérios SRIS	Presença de falência orgânica que põe em causa a vida, secundária à resposta desregulada do organismo à infecção.
Sepsis Severa	-Hipotensão induzida por sepsis -PAS <90 mmHg -PAM <70 mmHg ou redução da PAS de 40 mmHg da linha de base -Lactato sérico > 2 mmol / L -Sinais de falência orgânica (oligúria aguda, por exemplo)	
Choque Séptico	Hipotensão induzida pela sepsis, e persistente, apesar de uma adequada ressuscitação hídrica. Requer vasopressores para apoio da perfusão.	Sepsis com acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas subjacentes. Hipotensão que exige vasopressores para manutenção da PAM ≥ 65 mmHg e níveis de lactato sérico ≥ 2 mmol/L, apesar de fluidoterapia adequada.

## 4.3 Síndrome da Falência de Múltiplos Órgãos

As definições defendidas pela Sepsis-3, expõem como pilar fundamental da abordagem da sepsis, o conceito de *falência de órgão*, a partir do qual se deve especificar a abordagem mais indicada, e proceder assim ao seu diagnóstico e tratamento.<sup>(4,35)</sup>

Define a sépsis como uma síndrome clínica na qual ocorre uma *disfunção de múltiplos órgãos* (DMO). Esta caracteriza-se pela deterioração aguda de dois ou mais órgãos, resultando na perda de função dos mesmos.<sup>(4,35)</sup> Conhecida atualmente por *Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos* (SDMO), outrora designada por *Síndrome da Falência de Múltiplos Órgãos* (SFMO).<sup>(4,35)</sup> A SDMO foi descrita pela primeira vez na década de 1960, em adultos com hemorragias, insuficiência respiratória e sepsis.<sup>(35)</sup>

Atualmente a SDMO define-se como o desenvolvimento de um distúrbio fisiológico, potencialmente reversível, envolvendo dois ou mais sistemas orgânicos, não envolvidos no distúrbio inicial, que resultou na admissão na UCI, e que surgiu na sequência de um insulto fisiológico potencialmente fatal.<sup>(35)</sup> É a principal causa de morbimortalidade nas unidades de cuidados intensivos (UCI) de todo o mundo,<sup>(35,36)</sup> com uma incidência que varia entre 11% e 40% de todos os internamentos de adultos em UCI.<sup>(35)</sup>

A SDMO apresenta diversas etiologias de base, sendo as mais frequentes no paciente adulto, o *trauma*, a *sépsis* e o *choque*.<sup>(35)</sup> Em resposta a um evento precipitante, como uma infecção, queimaduras, traumas graves ou outras condições inflamatórias não infecciosas,<sup>(35)</sup> o hospedeiro desencadeia uma resposta complexa de activação das suas vias imunológicas, endócrinas, vasculares e metabólicas.<sup>(4)</sup> Consequentemente, devido ao stress orgânico gerado, ocorre uma deterioração progressiva do estado do hospedeiro que se reflete na deterioração e falência de um ou mais órgãos. A falência de múltiplos órgãos é mais frequente que a deterioração de um único órgão, ocorre em 78% dos pacientes internados em UCIs por choque séptico, face a 22% que sofrem a afetação de um único órgão, quando internados em UCI por sepsis grave.<sup>(4)</sup> A interação dinâmica entre o evento precipitante, a resposta inata do hospedeiro ao insulto e as consequências, positivas e negativas, do suporte intensivo realizado na UCI, para suporte de vida, é a expressão clínica da SDMO.<sup>(4)</sup> Na Figura 1 observa-se de forma esquemática a origem da SDMO como resultado da interação que ocorre entre o evento precipitante, a resposta do hospedeiro a dito evento, e as consequências do suporte de vida intensivo realizado nas UCIs.<sup>(4)</sup>

A SDMO é um espectro de disfunção orgânica, que se compreende desde uma *disfunção leve* a uma *insuficiência irreversível* dos órgãos afetados. Classifica-se em *precoce ou primária*, quando ocorre nos primeiros 7 dias da doença, e em *tardia ou secundária* após 7 dias da doença.<sup>(35)</sup> Existem diversos mecanismos que pretendem explicar a patofisiologia da SDMO.<sup>(35,36)</sup> Defende-se que a falência de um qualquer órgão ocorre fundamentalmente devido ao metabolismo celular inadequado,<sup>(35,36,39)</sup> resultante de falhas substanciais na produção de energia,<sup>(39)</sup> que põem em causa o regular funcionamento do metabolismo celular dos vários órgãos. A falência de órgãos nos pacientes sépticos envolvem o sistema respiratório, o sistema circulatório, o sistema renal, gastrointestinal/hepático, hematológico e o sistema nervoso

central.<sup>(4)</sup> Os sistemas orgânicos afetados com mais frequência, e em primeiro lugar, são o sistema respiratório e cardiovascular, pela ordem apresentada.<sup>(4,35)</sup> Menos frequente, mas com maior gravidade e pior prognóstico, surge a disfunção aguda hepática e a disfunção neurológica.<sup>(4,35)</sup>



Figura 1. *Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO)*. A SDMO é a expressão clínica da *Sépsis*, resultante da tríade dinâmica entre o *evento precipitante*, a *resposta do hospedeiro* e a *iatrogenia*, causada pelos procedimentos e tratamento aplicados na UCI. O *evento precipitante*, que pode ser visto como uma infecção, que varia de local, gravidade e sua flora microbiológica, incita a uma *resposta do hospedeiro*, que ao se sentir sob ataque, ativa as suas proteções imunológicas. O stress vivido pelo hospedeiro aliado aos procedimentos e tratamentos aplicados nas UCIs, resultam muitas vezes num stress adicional, que em conjunto, gera uma insuficiência do sistema fisiológico do hospedeiros de elevada morbidade e mortalidade.<sup>(4)</sup>

#### 4.4 Diagnóstico Clínico da falência de órgão

A identificação e avaliação cuidadosa das falências orgânicas, pretendem facilitar a correção das anormalidades homeostáticas, de forma a alterar positivamente a morbimortalidade dos doentes em causa.<sup>(39)</sup> O diagnóstico clínico da disfunção orgânica é fulcral.<sup>(38)</sup> Têm sido vários os sistemas validados que permitem determinar a abordagem mais adequada aos doentes com SDMO.<sup>(40)</sup> O ênfase dado pela Sepsis-3 à falência de órgão, causada pela infecção, exige dos clínicos uma abordagem mais metódica, objetiva e agressiva da avaliação do funcionamento dos órgãos.<sup>(1)</sup> Assim sendo, a *task-force* da Sepsis-3 recomenda o SOFA score e qSofa<sup>(38)</sup>, com o objetivo de quantificar a severidade e morbidade da falência de órgão, assim como, estimar o conseqüente risco de mortalidade,<sup>(1)</sup> especialmente em doentes internados em unidades de cuidados intensivos.<sup>(1,38,35)</sup>

O SOFA score corresponde ao acrónimo em inglês *Sequential Organ Failure Assessment score*, designado anteriormente por *Sepsis-related Organ Failure Assessment*.<sup>(1,38,40)</sup> Quanto mais elevado o SOFA score maior o risco de morbidade e mortalidade.<sup>(1,38)</sup> O SOFA score avalia as seguintes *parâmetros fisiológicos*: respiração, coagulação, função hepática, cardiovascular, sistema nervoso central e renal; e mede os seguintes *valores laboratoriais*: bilirrubina, creatinina, estudo da coagulação e níveis de gases em sangue arterial.<sup>(1)</sup> Este score

permite determinar as alterações laboratoriais e fisiológicas órgão a órgão, o que permite estabelecer a abordagem clínica mais adequada,<sup>(38)</sup> contudo, não reflete com exatidão o real estado de perfusão do doente.<sup>(1)</sup> Os *parâmetros fisiológicos* são numerados individualmente, de (0) a (+4), sendo (0) a *função normal* e (+4) a *falência de órgão*. Quanto mais elevado o score cumulativo, maior o risco para o paciente,<sup>(1)</sup> na tabela 3 observam-se os *parâmetros fisiológicos* utilizados, assim como, os valores a partir dos quais apresentam um score  $\geq 2$ .<sup>(1)</sup> Sempre que exista um score  $\geq 2$ , em pelo menos 2 de todos os sistemas avaliados, é sinônimo de elevado risco de disfunção de órgão, mau prognóstico e/ou morte.<sup>(1,38)</sup>

Tabela 3. Parâmetros Fisiológicos do *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) Score. A avaliação clínica de um paciente com sépsis inclui a avaliação de critérios laboratoriais e fisiológicos. Os valores dos critérios fisiológicos apresentados recebem um score  $\geq 2$ . Um score  $\geq 2$  em qualquer sistema correlaciona-se com elevado risco de falência de órgão, elevada morbidade e mortalidade.<sup>(1,38)</sup>

- 
- PaO<sub>2</sub>: FiO<sub>2</sub> <300 mmHg
  - Plaquetas <100 × 10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup>
  - Bilirrubina  $\geq 2$  mg/dL
  - Hipotensão que requer suporte vasopressor
  - Escala de coma de Glasgow  $\leq 12$
  - Creatinina  $\geq 2$  mg/dL ou débito urinário <500 mL/dia
- 

O qSOFA score, abreviatura de *quick Sofa score*, *Quick Sequential Organ Failure Assessment Score*, apresenta-se como um score simplificado do SOFA score, que ao ser aplicado à beira do leito do paciente adulto, serve de triagem na identificação de pacientes graves.<sup>(38)</sup> O qSOFA utiliza três variáveis: pressão arterial sistólica, frequência respiratória e alterações da consciência;<sup>(1,38)</sup> tal como se pode verificar na tabela 4. Por cada parâmetro anormal atribui-se um ponto, sendo que pacientes que apresentam uma pontuação total  $\geq 2$  são considerados pacientes de elevado risco, com prováveis internamentos prolongados em UCI e alto risco de mortalidade, aconselhando-se assim, a avaliação imediata com o SOFA score.<sup>(1,3)</sup>

Tabela 4. *Quick Sequential Organ Failure Assessment Score* (qSOFA). Na tabela apresentam-se os valores anormais dos parâmetros fisiológicos, de score 1. Um score total  $\geq 2$  correlaciona-se com um paciente de elevada gravidade, aconselhando-se uma avaliação imediata com o SOFA score.<sup>(1,3)</sup>

- 
- Pressão Arterial Sistólica  $\leq 100$  mmHg
  - Frequência Respiratória  $\geq 22$  rpm
  - Qualquer alteração da consciência (Escala de Glasgow < 15)
-

## 5. Insuficiência Cardíaca no Choque Séptico

### 5.1 Introdução

Desde 1980, que se reconhece que o mecanismo séptico pode afetar o coração e desencadear uma *falência circulatória aguda*.<sup>(5,10)</sup> O sistema cardiovascular é o segundo sistema mais afetado nos pacientes com sépsis,<sup>(4)</sup> e aproximadamente metade dos doentes com *choque séptico* manifestam *insuficiência cardíaca aguda*.<sup>(6)</sup> A *insuficiência cardíaca* correlaciona-se com pior prognóstico e maior taxa de mortalidade,<sup>(6,11)</sup> sendo uma complicação frequente nos doentes com *choque séptico*.<sup>(8)</sup> Apresenta valor prognóstico e é coincidente com o grau de severidade.<sup>(11)</sup>

### 5.2 Cardiomiopatia Séptica

Durante as primeiras 24-48h de instalação do choque séptico, desenvolve-se uma *Cardiomiopatia Séptica*,<sup>(31)</sup> designada por *Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD)*.<sup>(4,13,42)</sup>

Esta condição corresponde à falência de órgão induzida pela sépsis mais difícil de caracterizar, devido não só à sua evolução dinâmica, mas também à constante adaptação do sistema cardiovascular à patologia de base e seu difícil tratamento.<sup>(8)</sup>

A etiologia é ainda desconhecida<sup>(7)</sup> mas parece ser multifatorial.<sup>(8,7)</sup> Resulta de múltiplas e simultâneas agressões;<sup>(4)</sup> da agressão primária causada pelo agente infeccioso, da resposta do organismo à sepsis e das conseqüentes intervenções iatrogênicas.<sup>(6)</sup> A incidência da SIMD é de 18% a 65%<sup>(13,28)</sup> e a taxa de mortalidade encontra-se entre os 40% e os 70%.<sup>(13)</sup> Esta condição clínica apresenta um período de recuperação entre os 7 e os 10 dias.<sup>(4,13)</sup>

Os doentes que ultrapassam a SIMD demonstram a capacidade de regressar aos seus padrões adaptativos,<sup>(42)</sup> sem conseqüências duradouras significativas.<sup>(4)</sup> Os sobreviventes apresentam um volume sistólico e diastólico finais (VSF, VDF, respectivamente) médios aumentados, comparativamente com os não sobreviventes, que apresentam normalmente volumes ventriculares normais.<sup>(37)</sup> Não é uma entidade clínica isolada, corresponde a um amplo espectro de síndromes com uma multitude de alterações patofisiológicas, metabólicas, microvasculares, funcionais e anatómicas.<sup>(62)</sup>

Nos anos 80, a *Cardiomiopatia Séptica* foi descrita como uma depressão aguda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), com conseqüente dilatação ventricular, desenvolvida no decurso de uma sépsis.<sup>(37)</sup> Atualmente a SIMD consiste numa insuficiência cardíaca aguda não isquêmica,<sup>(14)</sup> caracterizada por uma depressão miocárdica intrínseca reversível,<sup>(13,62)</sup> disfunção ventricular, e possíveis alterações da função sistólica e

diastólica.<sup>(4,7,8,42)</sup> Vários estudos continuam a utilizar como pilar fundamental desta condição a FEVE, apesar de se reconhecer que é um marcador impreciso da função cardíaca intrínseca, altamente dependente da quantidade de fluidos administrados, que é uma das principais estratégias de abordagem terapêutica da sépsis.<sup>(37)</sup> Na tabela 5 expõem-se as principais características da cardiomiopatia séptica.

Tabela 5. Proposta das principais características da Cardiomiopatia Séptica segundo Martin et al.<sup>(14)</sup>

---

**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA, NÃO ISQUÊMICA, COM PELOS MENOS UM DOS SEGUINTE CRITÉRIOS:**

- Dilatação ventricular esquerda com pressão de enchimento normal ou reduzida
  - Contratilidade ventricular reduzida (↓FEVE)
  - Falência ventricular direita ou falência ventricular esquerda (sistólica ou diastólica) com resposta reduzida ao volume de infusão
- 

### 5.3 Disfunção Miocárdica no Choque Séptico

O *Choque Séptico*, epítome do *choque distributivo*, apresenta um fluxo sanguíneo não homogêneo nos diversos territórios de perfusão.<sup>(41,42)</sup> Caracteriza-se por uma dilatação arterial e venosa e aumento da permeabilidade capilar, ocasionando uma hipovolemia relativa.<sup>(42)</sup>

É um processo bifásico, composto por uma fase inicial, a *fase hiperdinâmica* seguida de uma fase *hipodinâmica*.<sup>(9,31,41)</sup> A *fase hiperdinâmica* caracteriza-se por uma baixa resistência vascular sistêmica, débito cardíaco normal ou aumentado, aumento da perfusão tecidual, taquicardia e diminuição da resistência vascular total.<sup>(31,42)</sup> A *fase hipodinâmica* caracteriza-se por diminuição do débito cardíaco e do fluxo microvascular tecidual, e aumento da resistência vascular periférica,<sup>(31)</sup> correlacionando-se com um elevado risco de mortalidade.<sup>(31,41)</sup> Durante o choque séptico a nível cardíaco, as manifestações cardinais observadas são a *hipotensão* e a *disfunção miocárdica*.<sup>(11,39)</sup>

A *hipotensão* surge nas primeiras 24h do choque séptico,<sup>(4)</sup> e resulta da hipovolemia gerada pela vasodilatação sistêmica e pela perda de fluidos para o espaço extravascular.<sup>(41)</sup> Ocorre uma ativação do sistema nervoso simpático, como resposta fisiológica compensadora, e inicia-se a *fase hiperdinâmica do choque séptico*, que ocorre em mais de 90% dos pacientes.<sup>(7,11)</sup> A ativação simpática resulta numa tentativa de optimização do débito cardíaco e consequente manutenção da perfusão tecidual,<sup>(7)</sup> sendo a resposta cardíaca típica de um paciente com choque séptico, em fase inicial, a de uma fração de ejeção preservada.<sup>(4)</sup>

No choque séptico a *disfunção miocárdica* resulta do desequilíbrio entre aporte e necessidade de oxigénio do miocárdio, mesmo na ausência de doença coronária, ocorrendo a necrose das bandas de contração.<sup>(65)</sup> Inicialmente defendia-se que a *disfunção miocárdica* se apresentava como um fator protetor ao *stress*, causado pelo quadro clínico subjacente, contudo na atualidade, constitui um fator determinante da falência do sistema cardiovascular,

particularmente, quando o doente com choque séptico necessita de manter o débito cardíaco constante.<sup>(6,7)</sup>

## 5.4 Classificação da Falência Cardíaca

Nesta condição como ocorre uma afetação intrínseca do miocárdio, que compromete o desempenho do músculo cardíaco, quando o grau de depressão miocárdica intrínseca afeta a função sistólica e/ou diastólica apresentam-se distintas falências cardíacas.

A *Falência Sistólica* é a mais frequente, ocorre em 30-60% dos doentes com SIMD, e surge normalmente a partir do terceiro dia do choque séptico.<sup>(62)</sup> É a falência cardíaca mais estudada e melhor caracterizada, segundo a literatura.<sup>(62)</sup> É uma disfunção altamente dependente da pós-carga do VE, que não aumenta a pressão de enchimento do VE e que é usualmente corrigida com pequenas doses de Dobutamina.<sup>(62)</sup>

A *Falência Sistólica do Ventrículo Direito* de incidência entre os 30-50%, pode ter origem na redução da pré-carga que leva a uma diminuição da FE do ventrículo direito, mas é principalmente caracterizada por um aumento da pressão da aurícula direita e diminuição do retorno venoso sistêmico.<sup>(62)</sup> Pode ocorrer isolada ou em associação com a disfunção diastólica do VE e com a *Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda* (SDRA), apresentando-se neste último caso um aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e da pós-carga.<sup>(37,62)</sup>

Contrariamente ao que ocorre com o VE, o VD é incapaz de se adaptar anatomicamente e fisiologicamente a rápidos aumentos da pré-carga, sendo assim altamente propenso à falência precoce que se correlaciona com o aumento da mortalidade.<sup>(62)</sup> A incidência da *Falência Diastólica Ventricular Esquerda* relacionada com o choque séptico é de 50% aproximadamente.<sup>(62)</sup> Constitui um fator preditivo independente de mortalidade precoce mesmo quando APACHE-II é ajustada,<sup>(8,62)</sup> e pode surgir independentemente da disfunção sistólica.<sup>(62)</sup> Nesta disfunção a taquicardia, que se correlaciona com pior prognóstico,<sup>(37)</sup> e a dilatação ventricular esquerda; resultam num aumento do volume diastólico final do VE, que contribui para o comprometimento da relaxação do mesmo e modifica a tolerância à fluidoterapia, sendo importante uma abordagem terapêutica mais conservadora.<sup>(62)</sup>

É escassa a informação relativa à *Falência Diastólica do Ventrículo Direito*.<sup>(37)</sup>

Na Figura 2 é possível observar de forma esquemática os diversos tipos de falência cardíaca secundárias ao choque séptico e respetivas incidências.



Figura 2. Classificação de *Falência Cardíaca* e respectivas incidências no Choque Séptico.<sup>(62)</sup> É escassa a informação relativa à *Falência Diastólica do VD*.<sup>(37)</sup>

Em suma, é importante reconhecer que a cardiomiopatia séptica, é uma condição clínica maioritariamente reversível, mas que os estados hiperdinâmicos que não respondem tão bem ao tratamento, estão associados a uma vasoplejia profunda e correlacionam-se com elevada mortalidade.<sup>(63,65)</sup>

A falência cardíaca apresenta correlação com diversas complicações, algumas das quais sem outra explicação, nomeadamente a insuficiência respiratória aguda por insuficiência cardíaca, o choque cardiogénico ou em associação com outras causas, arritmias, formação de trombos apicais, falência no desmame ventilatório, prolongamento do internamento em UCI/hospitalar e aumento da mortalidade.<sup>(65)</sup>

## 6. Fisiopatologia da Falência Cardíaca

### 6.1 Introdução

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca no choque séptico é complexa e multifactorial,<sup>(8,7)</sup> e os mecanismos exatos permanecem por esclarecer.<sup>(31)</sup> Vários são os fatores estudados, responsáveis pela falência miocárdica. Existem mecanismos sistêmicos, intra e extracelulares, que contribuem para o edema miocárdico, para alterações da própria fibra miocárdica, para a libertação de substâncias depressoras do músculo cardíaco e para alterações na distribuição normal do fluxo sanguíneo coronário.<sup>(8,41)</sup> As alterações resultantes da atuação dos vários mecanismos, levam a uma alteração da contratilidade e relaxamento de ambos os ventrículos.<sup>(8)</sup>

Para mais fácil compreensão dos mecanismos responsáveis pela fisiopatologia da falência cardíaca, apresentam-se de seguida, os vários aspectos fisiopatológicos que procuram explicar a origem da *Cardiomiopatia induzida pela sépsis*, resultantes de uma complexa interação entre processos inflamatórios, metabólicos e autonómicos.<sup>(6)</sup>

### 6.2 Inflamação na falência cardíaca

Como resposta à *Sépsis* são libertados múltiplos *mediadores inflamatórios*.<sup>(6)</sup>

#### 6.2.1 Citocinas

As *citocinas* juntamente com outros mediadores inflamatórios, desempenham um papel fundamental na indução da falência cardíaca durante o choque séptico.<sup>(31)</sup> Desencadeiam a vasodilatação periférica, aumentam a permeabilidade vascular e contribuem sinergicamente para a falência cardíaca.<sup>(6)</sup>

As citocinas mais importantes são o *fator de necrose tumoral* (TNF- $\alpha$ ), e as *interleucinas*, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IFN- $\gamma$ .<sup>(6,44,65)</sup> Estas são expressas pelo fator nuclear-kB (NF-kB) que sofre uma translocação resultante da interação entre os receptores Toll-like (TLR) e as moléculas que reconhecem os *Padrões moleculares associados a patógenos* (PAMPs).<sup>(6,43)</sup> O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró inflamatória, produzida por macrófagos,<sup>(6)</sup> responsável pela falência miocárdica precoce, com conseqüente diminuição da contratilidade de ação cálcio-dependente.<sup>(42)</sup> O TNF- $\alpha$  correlaciona-se com pior prognóstico do quadro séptico, visto que é responsável pela regulação positiva de diversos mediadores inflamatórios e do óxido nítrico (NO), além de interferir na homeostase do cálcio, causando apoptose dos linfócitos T.<sup>(6)</sup> Com a libertação do TNF- $\alpha$ , macrófagos, monócitos e neutrófilos produzem uma nova citocina pró inflamatória, a IL-1B.<sup>(6)</sup> A IL-1B produz uma resposta semelhante ao TNF-

$\alpha$ ,<sup>(42)</sup> assim como, outras citocinas pró inflamatórias, interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-12 (IL-12) e IFN- $\gamma$ .<sup>(6)</sup> A presença das referidas citocinas parecem responder pelas fases iniciais da falência miocárdica no choque séptico, presentes minutos após o início do quadro, apesar de se detectarem também numa etapa mais tardia.<sup>(6,42)</sup> Acredita-se que as citocinas não induzem a falência cardíaca, de forma independente, visto que o tempo de semi-vida do TNF- $\alpha$ , IL-1, e IL-6 é inferior a 6 horas.<sup>(43)</sup>

### 6.2.2 Padrões moleculares associados a patógenos

Os *Padrões Moleculares Associados a Patógenos* (PMAPs), do inglês *Pathogen-Associated Molecular Pattern Molecules* (PAMPs), estão presentes em diversos organismos, mas ausentes no hospedeiro.<sup>(43)</sup> Perante uma infecção, as PAMPs são reconhecidas pelos *receptores de reconhecimento de padrões*, do inglês *Pattern Recognition Receptors* (PRRs), e estes emitem sinais exógenos que se ligam a receptores imunes das células inflamatórias e das células miocárdicas, alertando assim o sistema imunológico do hospedeiro para a presença de patógenos, promovendo assim a imunidade.<sup>(43,48)</sup>

### 6.2.3. Receptores Tipo Toll

Os Receptores tipo Toll, mais conhecidos por *Toll-like receptors* (TLR), foram descobertos em 1990,<sup>(48)</sup> são glicoproteínas transmembrana que ao reconhecerem as PAMPs agravam e exageram a resposta inflamatória através da ativação do NF- $\kappa$ B, como resposta à infecção bacteriana.<sup>(43)</sup> Vários são os TLR envolvidos na falência miocárdica induzida pela sépsis, nomeadamente os TLR-2, 4, 3, 5 e 9.<sup>(6, 43, 44)</sup>

O TLR4 é o mais estudado, é conhecido por ser o indutor biológico mais ativo da inflamação sistêmica,<sup>(9)</sup> intervem nas funções fagocíticas migratórias dos neutrófilos, atenua a inflamação, reduz a produção de espécies reativas de oxigênio e aumenta a depuração bacteriana.<sup>(44)</sup> O TLR2, encontrado em células do sistema imunitário, células endoteliais e epiteliais,<sup>(48)</sup> aumenta os níveis de citocinas cardio depressoras presentes no sêrum e no miocárdio, e enfraquecem a função migratória dos neutrófilos, promovendo a falência miocárdica.<sup>(44)</sup>

### 6.2.4 Metaloproteinases de matriz

Consequentemente à ativação da cascada inflamatória, as citocinas desencadeiam a libertação de *Metaloproteinases de matriz* (MMPs).<sup>(6,45)</sup> As MMPs são uma família de 25 enzimas com atividade proteolítica, geneticamente relacionadas, e cuja a atividade é dependente de zinco.<sup>(45,47)</sup> Desempenham funções de especial importância na patogênese e desenvolvimento da inflamação, reguladas pelas citocinas e seus receptores.<sup>(45,46)</sup> As MMPs, como as MMP9 e MMP10, atuam na degradação e regulação do processo de remodelação da matriz extracelular (MEC).<sup>(6,45,46)</sup> Associam-se com o aumento da coagulopatia, da falência dos órgãos e da

toxicidade direta sobre o miocárdio.<sup>(6,45)</sup> Destacam-se as MMP-9, que se correlacionam com a severidade da sepsis e o dano orgânico histológico, em modelos animais.<sup>(6)</sup>

### 6.2.5 Padrões moleculares associados a danos celulares

Os *Padrões Moleculares Associados a Danos celulares* (PMADs), do inglês *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs), são sinais de perigo endógenos, produzidos pelo organismo infectado, que alertam o sistema imunitário inato da presença de invasão microbiana, *stress celular*, e morte celular não programada.<sup>(43)</sup> São responsáveis por desencadear a *piroptose*, um programa de morte celular específico caracterizado pela liberação de citocinas inflamatórias, com o intuito de lutar contra a infecção e minimizar os danos tecidulares.<sup>(12)</sup>

As DAMPs incluem proteínas intra e extracelulares; proteínas no interior do núcleo e citoplasma (HMGB1), no citoplasma (proteínas S100), exossomas (HSP), na matriz extracelular (ácido hialurônico), e no plasma como complemento (C3a, C4a e C5a).<sup>(43,44)</sup>

Destacam-se as *histonas extracelulares*,<sup>(44)</sup> as proteínas S100,<sup>(5)</sup> as HSPs, as HMGB1<sup>(44)</sup> e o complemento.<sup>(31)</sup> As *histonas extracelulares* interagem com o TLR2 e TLR4 em diversos tipos de células, e quando presentes em elevadas concentrações, em paciente em choque séptico, relacionam-se com falência cardíaca e mau prognóstico.<sup>(44)</sup> As proteínas S100, especialmente as proteínas S100A8 e S100A9, são pequenas moléculas reguladoras do cálcio, produzidas pelos cardiomiócitos, responsáveis pela redução do fluxo de cálcio na falência cardíaca induzida pela sépsis.<sup>(5)</sup> Perante um estado inflamatório, os cardiomiócitos reduzem rapidamente a contratilidade miocárdica, por diminuição dos níveis de cálcio transitório, o que interfere com o acoplamento excitação-contração.<sup>(5,29)</sup>

As *proteínas de choque térmico*, do inglês *heat shock proteins* (HSP), são um grupo altamente selectivo de proteínas, produzidas pelas células em resposta ao *stress*.<sup>(6,43)</sup>

A produção de HSPs levam à redução de mediadores inflamatórios, entre eles o TNF- $\alpha$ , levando a uma melhoria da cardiomiopatia induzida pela sépsis.<sup>(6)</sup> As HSPs aumentam a termotolerância das células, contribuindo assim à proteção do dano celular, ocorre uma regulação negativa das mesmas, nas mitocôndrias GRP75, que reduzem a atividade enzimática da cadeia respiratória mitocondrial.<sup>(6,43)</sup>

As *Proteínas caixa 1 do grupo de alta mobilidade*, do inglês *High-Mobility Group Protein B* (HMGB1), interferem nas concentrações de íons cálcio no retículo sarcoplasmático e durante a sístole cardíaca, alterando a contratilidade miocárdica que favorece a falência cardíaca induzida pela sépsis.<sup>(44)</sup>

Em relação ao sistema complemento destacam-se as potentes anafilatoxinas C5a, C3a e C4a, ativas em humanos e animais, na presença de quadros sépticos.<sup>(31)</sup> Estudos recentes sugerem que o C5a, um potente agente pró inflamatório, durante um quadro séptico, não impede<sup>(49)</sup> mas compromete gravemente as funções imunológicas inatas dos neutrófilos, afetando a sua atividade respiratória e a produção de citocinas.<sup>(31)</sup> Os níveis de C5a estão elevados em pacientes com sepsis, correlacionando-se com mau prognóstico.<sup>(31)</sup>

### 6.2.6 Óxido Nítrico

O óxido nítrico (NO) é uma molécula pequena, altamente reativa, com semi-vida de poucos segundos; o NO *constitutivo* (NOS1 e NOS3) correlaciona-se com a depressão miocárdica na sépsis inicial, e o NO *induzível* (NOS2) com a depressão miocárdica na sépsis tardia.<sup>(29,43)</sup> O NO é responsável pela vasodilatação, diminuição dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, depressão da respiração mitocondrial e produção de citocinas pró inflamatórias.<sup>(6,43)</sup>

As citocinas pró inflamatórias, TNF- $\alpha$  e outras interleucinas, por sua vez, induzem a síntese de NO no miocárdio, levando a um aumento da sua produção.<sup>(6)</sup> Outro efeito adverso é a produção de *peroxinitrito* (ONOO<sup>-</sup>), um isômero estrutural instável do ião nitrato (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), resultante de interação entre o NO e as *espécies reativas de oxigênio* (ROS), que é um potente depressor miocárdico direto.<sup>(6,43)</sup> O *peroxinitrito* interage com lípidos, DNA e proteínas, e interfere na permeabilidade dos poros de transição mitocondrial causando falência mitocondrial.<sup>(6,43)</sup>

## 6.3 Falência Mitocondrial e *Stress* Oxidativo

A falência mitocondrial desempenha um papel fundamental na patofisiologia do quadro séptico, e correlaciona-se diretamente com o prognóstico da depressão miocárdica.<sup>(43)</sup>

Num miocárdio saudável, os cardiomiócitos obtêm 60-90% da energia, *adenosina trifosfato* (ATP), pela via lípida e a restante através da oxidação da glicose (10-40%).<sup>(6,29)</sup>

Durante um quadro séptico existe um déficit de oferta e necessidades energéticas que podem levar à falência orgânica, o metabolismo oxidativo está diminuído e as necessidades miocárdicas estão aumentadas.<sup>(6)</sup> Durante a sepsis há uma diminuição da lipólise e redução da captação de lípidos pelos tecidos, e na via de oxidação da glicose, a *citocromo C oxidase* é inibida, o que inibe a fosforilação oxidativa e com ela a obtenção de ATP.<sup>(6,43)</sup> Perante a falência mitocondrial, na obtenção de ATP, os cardiomiócitos reduzem as suas necessidades energéticas, e entram num processo de hibernação energética, inicialmente protetora da sepsis.<sup>(6)</sup> Contudo, com o contínuo *stress* e declínio energético as mitocôndrias danificadas são alvo de um processo seletivo de remoção, degradação e reciclagem designado por *mitofagia* induzida pela sepsis, pelos ROS, pelo citocromo C e pelas DAMPs.<sup>(43)</sup> Entra-se num processo cíclico de produção de citoquinas, NO e ROS que contribui ao declínio da função mitocondrial e da função cardíaca.<sup>(6,29)</sup>

## 6.4 Distúrbios da Regulação do Cálcio

Em condições fisiológicas normais, o cálcio extracelular entra no cardiomiócito, através dos canais tipo L, e liberta cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático, que por sua vez se liga à troponina e permite a contração muscular, por hidrólise de ATP.<sup>(6,43)</sup>

Contudo, na falência cardíaca causada pela sepsis, existe uma desregulação da homeostasia do cálcio, que afeta a contratilidade miocárdica e a função mitocondrial.<sup>(6)</sup> Ocorre uma diminuição do fluxo de cálcio, diminuição do número de canais de cálcio ativos do tipo L e diminuição da sensibilidade dos miofilamentos e dos receptores de rianodina (RYRs) ao cálcio.<sup>(6,29,43)</sup> As DAMPs, aumentam a quantidade de cálcio perdido pelo retículo sarcoplasmático, através da via de sinalização TLR4-ROS, o que leva à diminuição da ligação do cálcio à troponina e uma redução da contratilidade.<sup>(6,43)</sup>

## 6.5 Desregulação do Sistema Nervoso Autônomo e sinalização $\beta$ -Adrenérgica

A desregulação do sistema nervoso autônomo, relaciona-se com a diminuição da *variabilidade da frequência cardíaca* (VFC) e o aumento da resistência às catecolaminas, ambas relacionadas com a falência cardíaca na sépsis.<sup>(6,15,43)</sup> Durante a sépsis, aumenta a apoptose neuronal e glial no interior dos centros autonômicos cardíacos, há uma desconexão do nódulo sinoatrial do centro neuronal colinérgico e as citocinas, presentes em elevadas concentrações no plasma, bloqueiam diretamente a corrente do nódulo sinoatrial; o que contribui à diminuição da VFC.<sup>(43)</sup> A diminuição da VFC é um importante fator prognóstico de aparecimento de eventos cardíacos em indivíduos saudáveis e cardiopatas,<sup>(51)</sup> e relaciona-se diretamente com a probabilidade de falência de múltiplos órgãos e mau prognóstico.<sup>(6,43)</sup>

O sistema adrenérgico tem um papel fundamental na modulação das funções cardiovascular, imune, hemostática e metabólica, e no choque séptico o sistema é regulado por meio da ativação de diferentes adrenoreceptores com efeitos distintos.<sup>(50)</sup>

Durante o choque séptico forma-se um ciclo vicioso caracterizado por um lado, por um contínuo declínio do número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos sensíveis às catecolaminas livres, e por outro, pela hiperatividade adrenérgica que leva a um excesso de catecolaminas circulantes.<sup>(6)</sup> O excesso de catecolaminas tem efeitos cardiotóxicos diretos e indiretos na membrana miocárdica; associam-se à *lesão cardíaca direta* (cardiomiopatia de Takotsubo e taquicardia) e à *lesão cardíaca indireta*, alterando o metabolismo do cálcio que causa a necrose dos cardiomiócitos.<sup>(6,16)</sup> Na fase inicial da sepsis, a taquicardia e o aumento das catecolaminas são uma resposta adaptativa à diminuição da resistência vascular sistêmica e uma tentativa de manter débito cardíaco adequado e a perfusão distal.<sup>(6)</sup>

Após a reposição volêmica, um subconjunto de pacientes permanece taquicárdico, o que provavelmente é um efeito do excesso de catecolaminas, que não sendo eficazmente revertido pode levar a uma falência diastólica e morte.<sup>(6,8)</sup> O excesso de catecolaminas associa-se com a falência cardíaca severa.<sup>(6)</sup>

## 6.6 Endotélio

O quadro séptico induz alterações profundas no endotélio que levam à falência cardíaca induzida pela sépsis.<sup>(44)</sup> As células endoteliais secretam *moléculas de adesão*,<sup>(29,44)</sup> que asseguram a adesão dos leucócitos entre si, ao endotélio ou a componentes da matriz extracelular.<sup>(29)</sup> A molécula de adesão celular *vascular 1* (VCAM-1),<sup>(29,44)</sup> e as moléculas de adesão *intracelular* (ICAM-1)<sup>(5)</sup> encontram-se aumentadas nos cardiomiócitos, em situações de falência cardíaca, no choque séptico.<sup>(5,29)</sup> A *calpaína*, uma protease de cisteína dependente de cálcio, é sobre ativada no miocárdio durante o quadro séptico, contribuindo para a falência cardíaca.<sup>(44)</sup> O endotélio lesionado secreta moléculas de adesão *intercelulares*, a E-selectina e a trombomodulina.<sup>(44)</sup> A E-selectina é uma glicoproteína transmembrana de cadeia única que se liga especificamente ao endotélio.<sup>(29)</sup> A trombomodulina é uma proteína integral de membrana, que é expressa na superfície das células endoteliais, e funciona como cofactor para a trombina. A elevação de ambas relaciona-se com um aumento da trombogenicidade e alterações da relaxação vascular, correlacionando-se com o prognóstico da falência cardíaca.<sup>(29,44)</sup> Na figura 3 é possível observar de forma esquemática, o mecanismo da falência cardíaca na *Cardiomiopatia induzida pela sepsis*. Para uma compreensão futura da abordagem diagnóstica e terapêutica da falência cardíaca, pode-se observar na tabela 6, alguns dos aspetos fisiopatológicos responsáveis pela falência cardíaca, seus mecanismos e possíveis áreas de intervenção.

Falência Cardíaca como componente da falência multiorgânica do Choque Séptico

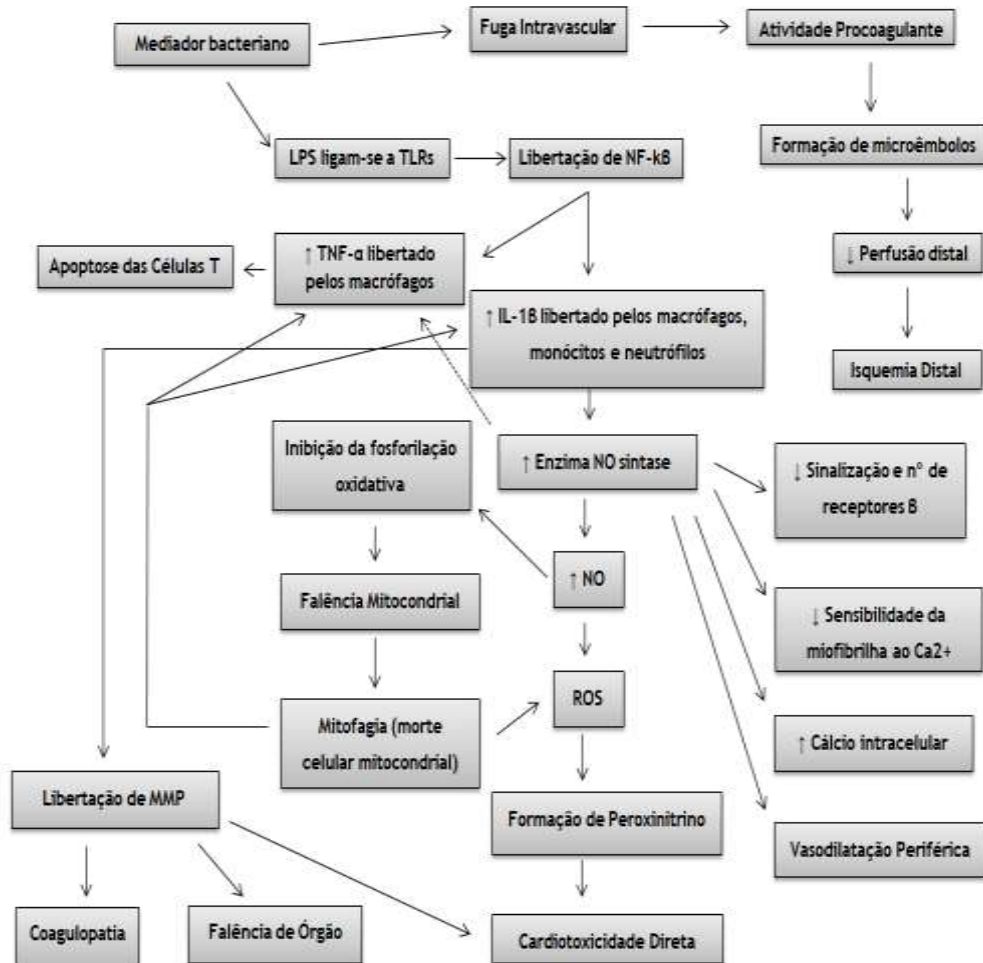


Figura 3. Mecanismo da falência cardíaca na *Cardiomiopatia induzida pela sepsis*.<sup>(6)</sup>

Tabela 6. Causas de *Cardiomiopatia Induzida pela Sepsis*, locais de ação e áreas de futuro interesse terapêutico.<sup>(6,65)</sup>

MODELOS DE FALÊNCIA CARDÍACA	MECANISMOS	ÁREAS DE INTERVENÇÃO
Inflamação	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TRL, MMP, HSP, NO, ROS	Antagonistas TLR Inibidores MMP Aumento do HSP
Falência Mitocondrial	NO, ROS	
Utilização anormal de cálcio	$\downarrow$ fluxo de $Ca^{2+}$ , $\downarrow$ canais de $Ca^{2+}$ tipo L, sequestro anormal de $Ca^{2+}$ , $\downarrow$ sensibilidade dos miofilamentos ao $Ca^{2+}$ , $\downarrow$ da sensibilidade dos receptores de rianodina ao $Ca^{2+}$	Levossimendano
Diminuição da sinalização $\beta$ Adrenérgica	$\downarrow$ receptores $\beta$ , receptores $\beta$ menos sensíveis às catecolaminas circulantes	
Excesso de catecolaminas	Falência cardíaca direta, alterações do metabolismo do cálcio	Bloqueadores selectivos $\beta$ 1



## 7. Diagnóstico da Insuficiência Cardíaca no Choque Séptico

### 7.1 Introdução

Em pacientes críticos os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca são inespecíficos, tanto em situações de disfunção sistólica como diastólica, sendo fundamental realizar um bom estudo da função cardíaca, para determinar a abordagem terapêutica mais adequada.<sup>(8)</sup>

O diagnóstico da *Cardiomiopatia induzida pela Sepsis* passa pela realização de exames complementares de diagnóstico, invasivo e não-invasivos, pela determinação de marcadores cardíacos e a avaliação da função cardíaca com recurso a exames complementares de imagem.<sup>(6,8)</sup> A determinação e monitorização de parâmetros de desempenho cardíaco é tecnicamente difícil. Durante a cardiomiopatia as alterações são constantes, rápidas e muitas vezes difíceis de determinar; situação agravada, muitas vezes, pelo desconhecimento do desempenho cardíaco basal do doente.

Contudo, apesar das limitações técnicas dos procedimentos diagnósticos apresentados em seguida, estes destacam-se pelo suporte essencial fornecido.<sup>(21)</sup>

### 7.2 Monitorização Hemodinâmica

A monitorização hemodinâmica, não-invasiva e invasiva, auxilia no diagnóstico, monitorização, abordagem terapêutica e na determinação do prognóstico do doente crítico.

É fundamental na recolha de parâmetros vitais desde a primeira abordagem ao doente. A monitorização não-invasiva consiste na recolha de parâmetros, tais como os sinais vitais (PA, FC, temperatura, FR, SpO<sub>2</sub> por oximetria) e outros mais específicos, como os níveis de dióxido de carbono por capnografia e monitorização cardíaca por ECG. O objetivo principal da monitorização não invasiva é reduzir as complicações associadas às técnicas invasivas.

Como método hemodinâmico invasivo o *Cateter Venoso Central* é o método mais utilizado. Esta técnica permite determinar a pressão venosa central e monitorizar a depleção de volume; apesar da pobre correlação com a pressão diastólica final do VE, parâmetro relevante na reanimação com fluidoterapia.<sup>(21)</sup>

O *Cateter Arterial Pulmonar* (PAC) de tecnologia avançada *Swan-Ganz*,<sup>(5,21)</sup> é utilizado com mais frequência em casos de falência cardíaca ventricular direita, hipertensão pulmonar e em cirurgias vasculares e cardíacas major.<sup>(21)</sup> Permite determinar o débito cardíaco, o volume sistólico,<sup>(5)</sup> a resistência vascular sistémica (RVS) e pulmonar (RVP); assim como, controlar a saturação venosa central e mista de oxigênio (SvcO<sub>2</sub> e a SvO<sub>2</sub>).<sup>(21)</sup>

A SvO<sub>2</sub> é considerada um dos primeiros indicadores de oxigenação tecidual, a sua monitorização contínua permite alertar os clínicos para a condição do doente e orientar para o

seu tratamento. Uma  $SvcO_2$  ou  $SvO_2 < 70\%$  é representativa de um estado metabólico em que a quantidade de oxigênio disponível é inferior à oferta.<sup>(21)</sup>

Através dos parâmetros hemodinâmicos obtidos pela PAC é possível determinar o *Desempenho cardíaco relacionado com a pós-carga*, do inglês *Afterload-Related Cardiac Performance* (ACP).<sup>(19,21)</sup> A ACP (%) resulta de uma fórmula matemática intrincada, resultante de estudos de monitorização de vários pacientes críticos (Figura 4. Anexo).<sup>(19,21)</sup> Estudos recentes correlacionam o ACP, quando determinado à admissão do doente, com a mortalidade a 30 dias,<sup>(21)</sup> o APACHE II, o SOFA score e a concentração de troponinas I;<sup>(19)</sup> em contraste com DC e o índice de potência cardíaca (CPI).<sup>(21)</sup> Em função do ACP (%) foi possível classificar o grau de comprometimento cardíaco durante a falência cardíaca no choque séptico e associar um valor prognóstico,<sup>(19,21)</sup> tal como se expõe na tabela 7.

Segundo Werdan *et al.* doentes com função cardíaca normal ou ligeiramente diminuída, com um ACP > 60% à admissão, apresentam maior probabilidade de sobrevivência.<sup>(21)</sup>

Tabela 7. Classificação quantitativa do comprometimento cardíaco em função do desempenho cardíaco relacionado com a pós-carga (ACP %) e frequência de sobrevivência (%).<sup>(19,21)</sup> Segundo um estudo apresentado por Werdan *et al.*, em 2011, 75% dos sobreviventes apresentavam um ACP > 60% à admissão e 63% dos óbitos apresentavam um ACP < 60%.<sup>(21)</sup>

COMPROMETIMENTO CARDÍACO	ACP (%)	FREQUÊNCIA DE SOBREVIVENTES (%)
Normal	>80	75
Ligeiro	60-80	
Moderado	40-60	37
Severo	<40	

Atualmente não existe indicação formal para a utilização da PAC devido aos risco aderente ao procedimento,<sup>(5,21,28)</sup> apesar de se aconselhar uma abordagem multimodal, em associação com a ecocardiografia.<sup>(21)</sup> A utilização da monitorização invasiva cardiovascular na cardiomiopatia séptica parece ser útil em casos particulares, nomeadamente quando é difícil determinar o volume intravascular do doente, quando é difícil monitorizar a reanimação com fluidoterapia e como suporte no tratamento com os agentes vasoativos.<sup>(28)</sup>

A análise de onda de pulso, do inglês *Pulse wave analysis* (PWA), é um método potencialmente menos invasivo e alternativo para a medição do débito cardíaco, contudo é extremamente dependente da resistência vascular sistémica, que varia durante a sépsis e com o tratamento vasopressor; não sendo assim considerada a técnica ideal para o diagnóstico da cardiomiopatia séptica.<sup>(21)</sup>

### 7.3 Eletrocardiograma de 12-derivações

Procedimento standard e essencial na abordagem inicial de qualquer doente que apresente clínica ou sintomatologia do foro cardíaco passa pela realização do *Eletrocardiograma de 12-derivações* (ECG).<sup>(21)</sup> Durante a evolução da cardiomiopatia séptica o ECG vai sofrendo diversas alterações, sendo o mais frequente as arritmias supraventriculares, nas quais se incluem a fibrilhação e flutter auriculares.<sup>(20,21)</sup>

Na análise do ECG observa-se que a disfunção miocárdica no doente crítico e com possível cardiomiopatia séptica traduz-se em alterações electrocardiográficas, que variam ao longo do tempo e com o momento de diagnóstico: as alterações do segmento ST tendem a surgir precocemente; segue-se a inversão da onda T, sendo esta a alterações mais frequente; o prolongamento do intervalo QTc e o aparecimento da onda Q, em último lugar.<sup>(65)</sup> Posteriormente, ocorre a normalização do ECG a par da melhoria da fração de ejeção do VE e das alterações da contratilidade segmentar, embora nalguns doentes as alterações da onda T e do QTc tendam a persistir e nos casos em que há agravamento do quadro clínico, observam-se as alterações típicas de uma falência cardíaca aguda sistólica ou diastólica.<sup>(65)</sup>

### 7.4 Biomarcadores Séricos

Para além dos marcadores séricos inflamatórios e de infecção, tal como a procalcitonina, a proteína C-reativa e a contagem de leucócitos; destacam-se os marcadores de insuficiência cardíaca.<sup>(21)</sup> Os marcadores cardíacos são um método não invasivo, de elevada sensibilidade e especificidade essenciais na prática clínica, fornecem informação fundamental na determinação da severidade da insuficiência cardíaca e suporte terapêutico mais adequado.<sup>(52)</sup> A sua determinação permite o diagnóstico precoce, a estratificação da doença, a abordagem terapêutica e a determinação do prognóstico.

Na insuficiência cardíaca, níveis deficientes de oxigênio levam à isquemia subendocárdica e à libertação de proteínas de dano miocárdico, as troponinas Tnl e TnT.<sup>(52)</sup>

As troponinas cardíacas estão elevadas na insuficiência cardíaca,<sup>(6,32)</sup> e associam-se com o grau de hipotensão e a concentração de vasopressores utilizados.<sup>(6)</sup> Estão especialmente elevadas em pacientes com choque séptico e na cardiomiopatia séptica, e quando a sua elevação ocorre nas primeiras 24-48h do choque séptico correlaciona-se com elevada mortalidade.<sup>(2,6,25)</sup> O mecanismo responsável pelo aumento das troponinas na cardiomiopatia séptica é multifatorial.<sup>(25)</sup> Os níveis de troponinas parecem ter valor prognóstico, traduzido na mortalidade em UCI e hospitalar, e na duração do internamento, independentemente da gravidade da doença, e verificou-se que esse valor preditivo se matém a longo prazo.<sup>(65)</sup> A pro-hormona secretada (*proBNP*) é clivada em *péptido natriurético cerebral* (BNP) e numa molécula biologicamente inactiva, o *nt-pro-péptido natriurético cerebral* (NTproBNP).<sup>(65)</sup>

O BNP e o NTproBNP são utilizados no diagnóstico serológico de pacientes com insuficiência cardíaca,<sup>(8)</sup> e ambos estão elevados na insuficiência cardíaca diastólica e sistólica de pacientes com choque séptico.<sup>(6,52)</sup> A sua concentração vê-se afetada pela idade, função

renal e índice de massa corporal.<sup>(53)</sup> Ambos péptidos natriuréticos, respondem a alterações hemodinâmicas<sup>(52)</sup> são secretados em resposta a uma sobrecarga de volume e aumento da extensão da parede cardíaca<sup>(8)</sup> e são os marcadores *gold standard* utilizados no diagnóstico e prognóstico da insuficiência cardíaca.<sup>(52)</sup>

São os dois essenciais, no entanto, o NTproBNP associa-se a falhas na cascata da coagulação e trombocitopenia e correlaciona-se com maior risco de morte intra-hospitalar e a 90 dias.<sup>(6)</sup> Este biomarcador apresenta maior estabilidade e uma semi-vida mais longa, pelo que a sua elevação tende a ser mais pronunciada, permitindo identificar a disfunção miocárdica com maior sensibilidade e sujeita a menos influência das condições de colheita da amostra.<sup>(65)</sup>

O valor do *BNP* na identificação da disfunção cardíaca é menos claro, contudo em contexto de UCI, parece ter valor prognóstico na estratificação de risco de morte, independente da gravidade da doença, com valor preditivo equivalente aos *scores* de gravidade correntemente utilizados, podendo mesmo oferecer vantagem sobre a utilização destes.<sup>(65)</sup> É importante enfatizar, que de forma geral, na sépsis o aumento das troponinas e do NT proBNP são marcadores que refletem a condição crítica em que se encontra o doente, não sendo assim específicos da cardiomiopatia séptica.<sup>(37)</sup>

A *Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos* (NGAL) é uma proteína endógena de 25 Kda<sup>(55)</sup> expressa por neutrófilos, macrófagos, hepatócitos e células tubulares renais; num quadro séptico atua como um componente bacteriostático à infecção bacteriana.<sup>(6)</sup> É um marcador de lesão renal e encontra-se elevado no plasma e na urina de indivíduos com insuficiência cardíaca.<sup>(6,55)</sup>

O NGAL apresenta-se como um possível marcador prognóstico de paciente com IC, contudo, dada a sua associação com a lesão renal, a inflamação e remodelagem da matriz celular;<sup>(55)</sup> e tendo em conta a alta incidência de afetação renal concomitante no choque séptico, aconselha-se precaução na sua utilização.<sup>(6)</sup>

*MicroRNAs* (miRNAs) são pequenas moléculas reguladoras da expressão génica,<sup>(6)</sup> componentes de exossomas que são transferidos das células receptoras com a finalidade de mediar e regular as funções e comunicações intercelulares.<sup>(57)</sup> Ao serem regulados positiva ou negativamente,<sup>(57)</sup> são capazes de desencadear alterações estruturais profundas, tais como, fibrose cardíaca e hipertrofia.<sup>(52)</sup>

Estudos recentes defendem que os exossomas, presentes nos miRNAs, derivam das *células estaminais mesenquimatosas* (MSCs), que apresentam uma potente ação imunomoduladora<sup>(57)</sup> e efeitos cardioprotetores na sépsis, apesar do seu mecanismo ainda ser desconhecido.<sup>(56)</sup> Destaca-se principalmente o miR-223 e o miR-146a.<sup>(6,56)</sup> Na cardiomiopatia induzida pela sépsis o miR-223 é suprimido, o que permite um aumento das citocinas pró-inflamatórias.<sup>(6)</sup> A regulação positiva do miR-146a, leva a diminuição da activação do NF-kb, o que contribui para a diminuição da resposta inflamatória durante a sepsis.<sup>(6)</sup> Como resultado, potencia-se o efeito imunomodulatório dos exossomas o que contribui para um aumento da sobrevivência no decorrer de um quadro séptico.<sup>(57)</sup> Níveis elevados de miR-21-3p, em

associação com níveis elevados de troponinas e NT-pro BNP permitem determinar a falência cardíaca induzida pela sépsis em mais de 93% dos pacientes.<sup>(6)</sup>

Entre outros biomarcadores mais recentes destacam-se a *Galectina-3* e a *Copeptina*.

A *Galectina-3* (Gal-3) é um marcador inflamatório de insuficiência cardíaca,<sup>(52)</sup> é secretada pelos macrófagos que induzem a proliferação de miofibroblastos, a deposição de colagénio e a falência ventricular.<sup>(8,52)</sup> Concentrações elevadas de Gal-3 induzem a remodelação patológica do músculo cardíaco,<sup>(52)</sup> correlacionam-se com mau prognóstico e com os parâmetros ecocardiográficos da insuficiência cardíaca.<sup>(8)</sup>

A *Copeptina*, isolada e descrita pela primeira vez por Holwerda, em 1972, é um marcador da produção de *arginina vasopressina* (AVP).<sup>(58)</sup> Ambas apresentam como precursor a pré pró vasopressina<sup>(8,58)</sup> e são produzidas na mesma razão equimolar, contudo a copeptina é mais estável em circulação e mais fácil de dosear.<sup>(58)</sup> Está descrito o envolvimento da AVP na patogenia de diversas patologias, de carácter crónico, agudo e até crítico,<sup>(58)</sup> contudo é a copeptina que merece destaque ao ser proposta como marcador prognóstico de doenças agudas, tais como a sépsis e a doença cardíaca.<sup>(8,58)</sup> A *Copeptina* está elevada em pacientes com IC e sepsis e associa-se com o seu nível de gravidade clínica, mortalidade e prognóstico.<sup>(8,58)</sup> Não estando, no entanto, relacionada com os parâmetros ecocardiográficos.<sup>(8)</sup>

A *Adrenomedulina* (ADM) é um peptídeo de 52 aminoácidos, inicialmente isolado nas células do feocromocitoma<sup>(53,54)</sup> é um potente vasodilatador, encontra-se em diversos órgãos; no coração é responsável por aumentar a contratilidade miocárdica, e em momentos em que a produção de citocinas está elevada contribui ao aumento da síntese de óxido nítrico.<sup>(53)</sup> Acredita-se que a libertação de ADM é um mecanismo compensatório da IC; níveis elevados de ADM correlacionam-se com a diminuição da fração de ejeção (FE), aumento das pressões da artéria pulmonar, presença de disfunção diastólica e padrões restritivos de enchimento.<sup>(53)</sup>

O ST2, de *Suppression of tumorigenicity*, é um membro da superfamília de receptores de citocinas de interleucina (IL)-1 e existem duas formas, a solúvel (sST2) e ligada à membrana (ST2L).<sup>(52,53)</sup> ST2 é o único biomarcador com efeitos pluripotenciais, destaca-se pela sua acção imunomoduladora, relacionando-se assim com a proliferação celular, estados inflamatórios e doenças autoimunes; contudo é como participante ativo na remodelação e fibrose miocárdica, que mais se destaca.<sup>(53)</sup> O sST2 e ST2L são receptores para as citocinas inflamatórias IL-33, o sST2 impede a ligação do IL-33 ao ST2L, causando fibrose tecidual e redução da função cardíaca.<sup>(52)</sup> O sST2 parece ser um bom marcador da remodelação cardíaca,<sup>(52)</sup> clinicamente elevadas concentrações de sST2 correlaciona-se com um fenótipo de descompensação e remodelação cardíaca<sup>(53)</sup> e o prognóstico da insuficiência cardíaca aguda.<sup>(52)</sup> O sST2 apresenta-se vantajoso porque a sua concentração não é afetada pela idade, pela função renal ou índice de massa corporal.<sup>(53)</sup>

Outro possível biomarcador da cardiomiopatia séptica é a Secretoneurina, responsável pela regulação do transporte de cálcio, os seus níveis estão relacionados com a mortalidade a 90 dias de doentes com falência cardíaca associada à sépsis.<sup>(20)</sup>

## 7.5 Exames Complementares de Imagem

Para a realização de uma boa avaliação cardíaca é fundamental a realização de exames complementares de imagem. Apesar do vasto potencial da ecocardiografia no diagnóstico da cardiomiopatia séptica, esta é uma medida descontínua,<sup>(21)</sup> que muitas vezes subestima a insuficiência cardíaca, fruto da padronização dos intervalos de referência normais aplicados nos softwares ecográficos.<sup>(19)</sup>

A *Cateterismo Cardíaco* é o método *gold-standard* para a avaliação da anatomia e fisiologia cardíaca.<sup>(8,60)</sup> Contudo, dado a sua invasividade e possíveis complicações, recorre-se à ecocardiografia que apresenta um valor preditivo de prognóstico clínico muito similar;<sup>(60)</sup> pese ser um método de obtenção de imagens com variabilidade interobservadores.<sup>(6)</sup>

Os avanços na ecocardiografia, as suas características não invasivas, segurança e facilidade de realização<sup>(8)</sup> imbuem este método de uma especial importância para o diagnóstico, prognóstico e abordagem terapêutica de diversas patologias.

Para o diagnóstico da insuficiência cardíaca é fundamental determinar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE). A associação entre a FE e a falência cardíaca pode estar alterada com base no status geral do volume intravascular do doente.<sup>(6)</sup> A FE é um marcador global da função ventricular, é dependente da pré-carga e da pós-carga e pode não refletir a verdadeira capacidade contrátil do miocárdio e/ou alterações ou defeitos regionais, em pacientes com sepsis.<sup>(6)</sup>

Atualmente a *Ecografia Transtorácica 2D* é um dos métodos de primeira linha na abordagem ao doente com choque séptico, visto que é um método não invasivo e de fácil acessibilidade,<sup>(23)</sup> contudo pode subestimar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tal como acontece com a ecocardiografia transesofágica.<sup>(5,6)</sup> Com a ecografia 2-D nem sempre se observam as alterações essenciais ao diagnóstico.<sup>(8)</sup> A ecografia 2-D permite a obtenção de medições da função cardíaca global que são exponencialmente melhoradas e ampliadas com a utilização da imagem doppler.

O *Doppler Pulsado* do inglês *Pulse wave Doppler (PW)*, mede a velocidade do fluxo sanguíneo intracardíaco. No topo da válvula mitral o padrão cardíaco diastólico normal apresenta um perfil bifásico de velocidade, identificando-se duas ondas; uma primeira onda, a *onda E*, que corresponde ao enchimento do ventrículo esquerdo, e a *onda A* correspondente à contração auricular. Num coração normal a velocidade da onda E é superior à velocidade da onda A; a velocidade é dependente do volume cardíaco, refletindo assim, não só a função diastólica do VE mas também o enchimento cardíaco.<sup>(8)</sup>

O *Doppler Tecidual*, *Tissue Doppler Imaging (TDI)* mede a velocidade a que ocorrem as mudanças no comprimento do miocárdio, analisando o comportamento da válvula mitral durante o ciclo cardíaco.<sup>(6,8)</sup> A aplicação do TDI é viável em pacientes críticos, mas exige tempo e experiência prática e clínica.<sup>(6)</sup> Em condições normais é possível obter a velocidade mitral sistólica (S), diastólica inicial (e') e diastólica final (a'). A onda e' representa a relaxamento do ventrículo esquerdo, visto que é menos sensível às condições de carga que o PW.<sup>(8)</sup> O TDI é menos dependente da pré-carga e pós-carga do que a FE.<sup>(6)</sup>

O quociente entre a velocidade inicial do fluxo mitral e a velocidade diastólica inicial do anel mitral,  $E/e'$ , tem sido utilizada para estimar a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.<sup>(6,8,60)</sup> O  $E/e'$  apresenta valor prognóstico para a mortalidade intra-hospitalar e a 28 dias, assim como se apresenta como um fator sensível na detecção de falência miocárdica subclínica.<sup>(6)</sup>

O Doppler de tecido também permite determinar o *Índice de desempenho miocárdico* (MPI).<sup>(6)</sup> O MPI é a medida combinada da função sistólica e diastólica determinada com recurso aos parâmetros obtidos do TDI do fluxo da válvula mitral e do ventrículo esquerdo.<sup>(6,61)</sup> É um índice de prognóstico cardíaco, a partir do qual permite realizar a avaliação da função cardíaca total.<sup>(61)</sup> Na falência cardíaca um pior desempenho miocárdico nas primeiras 24h correlaciona-se com maior mortalidade aos 90 dias.<sup>(6)</sup> Os PW e o TDI são úteis na determinação de diversos parâmetros, contudo são ângulo-dependentes e menos reproduzíveis.<sup>(23)</sup>

Surge assim um método inovador e relativamente recente, *Speckle tracking echocardiography* (STE), descrita pela primeira vez em 2004.<sup>(21,23)</sup> O STE é um método baseado num algoritmo semi-automático,<sup>(23)</sup> que mede diretamente as deformações miocárdicas ativas e passivas,<sup>(23,59)</sup> em tempo real, sendo assim um marcador de elevada sensibilidade de isquemia, fibrose e hipertrofia cardíaca.<sup>(6)</sup> É menos afetado pela pré-carga, pela pós-carga e pela complacência ventricular.<sup>(23)</sup> O STE permite identificar a insuficiência cardíaca induzida pela sépsis numa fase inicial e correlaciona-se com o seu grau de gravidade.<sup>(20)</sup>

O STE apresenta-se como uma técnica promissora, na abordagem ao doente com cardiomiopatia séptica, sendo fundamental mais estudos de forma à sua eficaz implementação.<sup>(14)</sup>

Atualmente existem medidas ecográficas específicas que auxiliam na definição e classificação da *Cardiomiopatia Séptica*. Considera-se que existe um *Comprometimento Sistólico do VE* perante uma FE < 40-50%, alterações na percentagem de *variação fracional da área* (FAC) e deformação longitudinal global do VE.<sup>(37)</sup>

A *Falência Diastólica do VE* obedece com frequência aos critérios das diretrizes de falência diastólica do VE, utilizados pela *Sociedade Americana de Ecocardiografia*, ou outras definições alternativas, tais como,  $e'$ -velocidade < 8 cm/s ou proporção  $E/e'$  em vários limiares.<sup>(37)</sup>

A *Falência Diastólica do VD* não foi até à data bem definida, contudo, é possível determinar ecograficamente a *Falência Sistólica do VD* tendo por base o pico de velocidade sistólica do ânulo lateral tricúspide, a relação entre o volume sistólico final e o pico de pressão sistólica do VD, e por último a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE).<sup>(37)</sup>

## 7.4 Abordagem Diagnóstica e Seguimento

Tendo em conta a gravidade do quadro clínico de um doente com *Cardiomiopatia Séptica* é essencial realizar uma abordagem diagnóstica precisa e rápida, de forma a combater o mau prognóstico e elevada mortalidade subjacente. O Choque Séptico e outras condições clínicas decorrentes de este, são consideradas urgências que exigem tratamento imediato.<sup>(63)</sup>

Apresentando como *hipotético diagnóstico inicial* um quadro clínico de choque séptico, com possível falência orgânica de origem cardíaca, é importante ter em mente outras patologias para diagnóstico diferencial, nomeadamente outros tipos de choque e cardiopatias, em especial o síndrome coronário agudo de etiologia isquémica.<sup>(65)</sup>

A abordagem inicial deve ser realizada por uma equipa multidisciplinar diferenciada, que de forma sistemática, proceda à avaliação primária e secundária, dentro dos tempos idealmente previstos para a patologia em causa. É fundamental a recolha de uma boa história clínica, sempre que possível, e exame físico objetivo minucioso.

Às observação, exame objetivo e recolha de parâmetros vitais, é possível que o doente se apresente: com febre ou hipotermia, taquicárdico, taquipneico, com edemas significativos. Hiperglicémico. Hemodinamicamente hipotenso. Com sinais de má perfusão tecidual, nomeadamente atraso no preenchimento capilar e pele marmórea; e com indicadores de disfunção de órgão, tais como, alterações do estado mental, hipoxémia, alterações dos hábitos intestinais e urinários (ileo e diminuição da diurese).<sup>(63)</sup>

O doente em causa reunirá critérios de choque séptico e apresentará alterações cardíacas de maior ou menor gravidade, compatíveis com falência cardíaca.

Considerando o estado de gravidade do doente durante a abordagem inicial e diagnóstica é importante ter em conta que a sépsis é a resposta do organismo à infeção, e assim sendo, existem três intervenções que comprovadamente salvam vidas: o reconhecimento precoce da estratificação da gravidade, reanimação inicial para prevenção e suporte de órgãos em disfunção, otimizando o fornecimento de oxigénio; e por último, o controlo do foco infeccioso com antibioterapia adequada e cirurgia/drenagem quando indicado.<sup>(63)</sup>

Deve-se realizar um *diagnóstico funcional* de sépsis sempre que um doente apresente falência orgânica no contexto de uma infeção suspeita ou comprovada, e até mesmo quando oculta e exista uma falência sem outra causa aparente.

No seguimento da marcha diagnóstica devem-se solicitar os seguintes *exames complementares de diagnóstico*: hemograma completo com fórmula leucocitária, estudo de coagulação, função renal, função hepática, ionograma, marcadores inflamatórios, marcadores cardíacos, citocinas séricas, gasimetria arterial, glicémia capilar, análise sumária de urina e hemoculturas; Electrocardiograma de 12 derivações, Rx de Tórax, ecografia pulmonar e ecocardiografia transtorácica 2D e com doppler.

Na tabela 8 expõem-se com maior detalhe os exames complementares de diagnóstico essenciais para a realização de uma abordagem diagnóstica adequada.

Tabela 8. Exames Complementares de Diagnóstico para diagnóstico da Cardiomiopatia Séptica

---

- Hemograma completo com fórmula leucocitária (leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, eritrócitos, hematocrito, VCM, HCM e plaquetas)
- Estudo de coagulação (TP, INR, aPTT)
- Função renal (ureia, creatinina e TFG)
- Função hepática (AST, ALT, LDH, FA, bilirrubina total)
- Ionograma (íons sódio, potássio, cloro e cálcio)
- Marcadores inflamatórios (proteína C reactiva, procalcitonina plasmática)
- Marcadores cardíacos (troponinas T e I, BNP e NTproBNP)
- Citocinas séricas (TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-10)
- Gasimetria arterial (gases arteriais, pH e lactato)
- Glicémia capilar
- Análise sumária de urina
- Hemoculturas
- Electrocardiograma de 12 derivações
- Rx de Tórax (frente e perfil)
- Ecografia pulmonar
- Ecocardiografia transtorácica 2D e com doppler pulsado

---

Analiticamente o doente pode apresentar: leucocitose ou leucopenia, formas imaturas de leucócitos, trombocitopenia, INR ou aPTT elevados, oligúria aguda mesmo com fluidoterapia adequada, aumento de creatinina, proteína C reativa e procalcitonina aumentadas, hiperlactacidemia e hiperglicémia.

No sentido de identificar a disfunção miocárdica é de interesse a análise de biomarcadores séricos como a Troponina T e I, o BNP e o NTproBNP, e citocinas séricas que se apresentam elevados nesta condição. As troponinas T e I do músculo cardíaco apresentam elevada sensibilidade e especificidade, especialmente a troponina I.<sup>(65)</sup> Não existem biomarcadores cardíacos específicos da cardiomiopatia séptica, mas são achados prevalentes e ajudam no diagnóstico, avaliação do risco e prognóstico do doente crítico.<sup>(65)</sup> Aumentam com o agravamento do estado clínico e diminuem com a melhoria do quadro clínico.

A análise sumária de urina permite orientar o diagnóstico se a infeção for de foco urinário. As hemoculturas permitem identificar os microorganismos presentes no sangue e identificar assim o princípio ativo e esquema de tratamento mais adequados.

Os achados observados no Electrocardiograma de 12 derivações são compatíveis com sofrimento miocárdico, fruto do aumento das necessidades de oxigénio pelo músculo cardíaco e exacerbado pela taquicardia induzida pela sépsis.

Na presença de uma supra de ST é necessário saber distinguir entre um enfarto agudo de miocárdio (EAM), de origem oclusiva, de uma falência miocárdica séptica. Uma verdadeira elevação do segmento ST, apresenta-se tipicamente mais definida no traçado do ECG.<sup>(20)</sup>

O Rx de Tórax e ecografia pulmonar permitem descartar foco respiratório e observar as alterações e condições respiratórias do doente, nomeadamente edema pulmonar.

A ecocardiografia transtorácica 2D e com doppler pulsado são pedidas para a avaliação da função de bomba do coração. Com a ecocardiografia transtorácica 2D é possível determinar como varia a contratilidade do miocárdio com a variação do volume sistémico.

Com a ecocardiografia com doppler pulsado analisa-se como se comporta o fluxo de saída do ventrículo esquerdo.

Procedendo-se à auscultação pulmonar e à monitorização de sinais de dificuldade respiratória, é possível saber se o miocárdio esquerdo suporta a pré-carga e realizar um reconhecimento precoce do edema pulmonar.<sup>(63)</sup>

Em suma, ecograficamente e sem evidência de doença cardíaca prévia, a disfunção miocárdica traduz-se numa redução da FE do ventrículo esquerdo, com hipocinésia difusa e/ou alterações da contractilidade segmentar associadas a um grau variável de dilatação; as alterações segmentares afetam inicialmente os segmentos apicais, enquanto os segmentos basais mantêm a contractilidade e podem até ter uma função aumentada.<sup>(65)</sup>

A marcha diagnóstica deve ocorrer simultaneamente à estratificação da gravidade e monitorização do tratamento, seguindo a estratégia “20+2C”, resumida em 4 perguntas: Como está a oxigenação?, Como está a circulação?, Como estão os órgãos nobres?, Como está a célula?. Na tabela 9 pode ser observada uma abordagem de monitorização e reavaliação de um doente com cardiomiopatia séptica.<sup>(63)</sup>

Tabela 9. Monitorizar/Reavaliar com 20 + 2C. Abordagem de monitorização e reavaliação de um doente com cardiomiopatia séptica.<sup>(63)</sup>

<b>1</b>	Como está a Oxigenação SpO <sub>2</sub> , SaO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> Frequência respiratória PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> , Uso dos músculos acessórios	<b>2</b>	Como está a Circulação PA, ECG, Pulso PVC / diâmetro da cava por eco TPC (tempo de preenchimento capilar)
<b>3</b>	Como estão os Órgãos Nível da consciência Pele marmórea e extremidades Diurese	<b>4</b>	Como está a Célula Lactato sérico pH e Bases em excesso SvcO <sub>2</sub>

Um doente com diagnóstico definitivo de cardiomiopatia séptica apresenta um risco permanente de deterioro rápido, a monitorização deve ser constante com recolha de sinais vitais e exame objetivo completo a cada 30-60 min.

O seguimento do doente deve ser realizado tendo por base as informações recolhidas sobre o estado clínico, hemodinâmico, aspetos ecográficos e análise dos biomarcadores e doseamento de citocinas séricas.

A cardiomiopatia séptica é uma patologia de forte caráter proinflamatório, assim sendo, perante uma evolução favorável da condição clínica, as alterações ecograficas revertem com o choque, paralelamente à diminuição dos níveis de troponina I e citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-10); contudo, a disfunção pode não ser reversível, e podem persistir lesões, condicionando uma maior susceptibilidade a episódios de stress subsequentes, que se traduzem em alterações de contractilidade segmentar.<sup>(65)</sup>

## 8. Tratamento da Insuficiência Cardíaca no Choque Séptico

### 8.1 Introdução

A abordagem terapêutica dos doentes que padecem de cardiomiopatia séptica deve ser rigorosa, face à complexidade e gravidade do quadro clínico em causa. Doentes que desenvolvem *insuficiência cardíaca aguda* (ICA), no decorrer de uma sépsis, apresentam desafios difíceis de manejar por sobreposição de certas abordagens terapêuticas, de ambos quadros clínicos. É proposta uma abordagem gradual da ICA com choque séptico concomitante, que inclui a abordagem/reanimação inicial, o diagnóstico, a abordagem terapêutica do foco infeccioso com antibioticoterapia, a reanimação com fluidoterapia e a estabilização e monitorização.<sup>(28)</sup> Para a estabilização e ressuscitação do doente recorre-se à fluidoterapia, de forma rápida e eficaz, seguida da utilização de agentes inotrópicos e vasopressores, e outros se necessários.<sup>(28,43)</sup>

### 8.2 Fluidoterapia

Após iniciar a antibioterapia,<sup>(20)</sup> o primeiro passo fundamental no manejo da falência cardíaca, durante um choque séptico, passa pela estabilização hemodinâmica do doente com recurso à reposição volémica.<sup>(21)</sup>

O objetivo principal da fluidoterapia consiste em aumentar o volume sistólico, de forma a atingir um débito cardíaco, que favoreça a entrega de oxigénio nos tecidos, sem formação de edema excessivo, responsável por inviabilizar a extração de oxigénio tecidual.<sup>(20)</sup>

A abordagem de primeira linha recomenda o uso de cristalóides,<sup>(21,43)</sup> seguidos de fluidos colóides, se necessários.<sup>(21)</sup> Pesquisas realizadas sugerem o benefício, em relação à função renal e mortalidade, da utilização de cristalóides balanceados, como por exemplo, o *Lactato de Ringer*, face a soluções salinas e soluções de amido.<sup>(5,28)</sup> As últimas *Surviving Sepsis Guidelines* recomendam a administração de pelo menos 30 ml/kg de fluidos, nas primeiras 3 horas.<sup>(5)</sup> Em doentes com falência cardíaca e choque séptico, quando comprovada a ausência de sobrecarga de fluidos, recomenda-se a administração de cristalóides, menos de 500 ml na primeira hora até 2000 ml nas primeiras 24 horas, realizando permanentemente o exame objetivo do doente com monitorização dos sinais vitais, dos níveis de lactato e índices ultrassonográficos e dinâmicos.<sup>(28)</sup> Nos casos em que existem parâmetros sugestivos de sobrecarga de fluidos, aconselha-se a adição de albumina ou agentes inotrópicos, de forma a reduzir a quantidade inicial de fluidos necessários.<sup>(28)</sup>

A monitorização do estado hemodinâmico é fulcral, porque um aumento no balanço hídrico positivo não é benéfico,<sup>(20)</sup> correlacionando-se com o aumento da mortalidade no choque séptico.<sup>(5)</sup> Para evitar a sobrecarga por fluidos e permitir a interpretação da resposta à

reposição dos mesmos recomendam-se as avaliações *dinâmicas* comparativamente às avaliações *estáticas*, como por exemplo, determinação do volume sistólico.<sup>(5,21,63)</sup>

Na prática clínica existem diversos métodos úteis para a avaliação de resposta a fluidos: destacam-se o teste de *Elevação Passiva das Pernas* (EPP) e o *Índice de Distensibilidade da Veia Cava Inferior*.<sup>(21,28,63,64)</sup>

O teste de *Elevação Passiva das Pernas* (EPP), do inglês *Passive Leg Raise* (PLR) é uma manobra sequencial de fácil realização, inicialmente com o doente sentado no leito com o tronco a 45° deita-se no leito a 0° e eleva-se em simultâneo e passivamente os membros inferiores a 45°, durante 1 minuto.<sup>(21,63,64)</sup> Se ao elevar os membros inferiores a PAM aumentar mais de 10% significa que o teste é positivo e é necessário a administração de mais fluidos até que o EPP seja negativo.<sup>(21)</sup> A realização da EPP equivale a um *fluid challenge* por autotransusão de cerca de 300 ml de sangue,<sup>(63)</sup> e apesar da pequena diferença entre os valores da PAM e do DC considera-se a PAM como uma medida direta do DC.<sup>(21,63)</sup> É um método extremamente útil nas primeiras horas da abordagem ao doente, até a implementação de outros métodos mais sofisticados e pode ser realizado em doentes com respiração espontânea e na presença de arritmias cardíacas.<sup>(21,64)</sup>

O *Índice de Distensibilidade da Veia Cava Inferior* (VCI), é calculado a partir do modo M do ecocardiograma torácico, e requer que o doente esteja sob sedação profunda, com ventilação mecânica, com leve ou nenhum esforço respiratório e um ritmo cardíaco regular.<sup>(64)</sup> Um índice de distensibilidade da VCI superior a 18% está altamente correlacionado com um aumento de 15% do índice cardíaco após um desafio volémico.<sup>(64)</sup> Atingida a estabilidade hemodinâmica a administração de fluidos deve ser controlada sob o risco de sobrecarga e edemas excessivos, com particular atenção ao risco de edema pulmonar ou cerebral.<sup>(63)</sup>

### 8.3 Agentes Vasopressores

Após a reposição volémica inicial, e sempre que a fluidoterapia não seja efetiva, indica-se a administração de agentes vasopressores.

Os agentes vasopressores são indicados na recuperação da pressão arterial e em situações de hipotensão severa e persistente; de forma geral são mediadores com carácter  $\alpha$ -adrenérgico, que aumentam a MAP por constrição arteriolar, e  $\beta$ -adrenérgico, que aumentam a perfusão microvascular e orgânica.<sup>(28)</sup> As diretrizes atuais recomendam a *Norepinefrina*, com elevado nível de evidência, como vasopressor de primeira linha, na ICA no choque séptico.<sup>(21,28,43)</sup> A *Epinefrina*, inicialmente indicada como tratamento de segunda linha, relaciona-se com o aumento do risco transitório de efeitos metabólicos, arritmias,<sup>(21)</sup> aumento da incidência de choque refractário e consequente aumento da mortalidade; devendo-se assim evitar a sua utilização. A *Norepinefrina* e a *Epinefrina* atuam ambas nos receptores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos.<sup>(5)</sup>

A *Dopamina* apesar do elevado número de efeitos adversos,<sup>(43)</sup> em especial o seu carácter pró arritmico,<sup>(5)</sup> apresenta menor risco de mortalidade e arritmias que a *Epinefrina*, sendo indicada em substituição da *Norepinefrina*, em pacientes críticos com reduzido risco de

taqui e bradiarritmias.<sup>(21)</sup> A Dopamina apresenta caráter  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgico e dopaminérgico, atuando nos receptores DA1 e DA2, sendo responsável pela vasodilatação esplâncnica e pela vascularização renal a baixas doses.<sup>(5)</sup>

A *Vasopressina* é um vasopressor hormonal, libertado pela glândula pituitária posterior em resposta à hipotensão, a sua especial actuação a nível dos receptores  $V_{1a}$  contribui à vasoconstrição do tecido muscular liso por uma via independente das catecolaminas.<sup>(5)</sup> Doentes com choque séptico apresentam uma deficiência relativa de vasopressina.<sup>(24)</sup> Aconselha-se a administração de Vasopressina, como agente vasopressor de segunda linha,<sup>(28)</sup> para reduzir a dose de catecolaminas ou atingir a MAP indicada em doentes que não respondem à Norepinefrina.<sup>(5)</sup> Indica-se também no choque séptico refratário, associando-se a uma redução significativa da frequência cardíaca, sem alterações no débito cardíaco e dos marcadores de hipoperfusão.<sup>(21)</sup>

Importa destacar a importância da Selepresina e da Angiotensina II. A *Selepresina* é um agonista altamente selectivo do receptor  $V_{1a}$ , cuja aplicação no choque séptico refratário tem vindo a ser estudada, sendo necessários estudos mais aprofundados para determinar a sua segurança e eficácia em tratamentos futuros.<sup>(5)</sup> Estudos recentes demonstram que a *Angiotensina II*, aumenta a MAP, diminui a necessidade de Norepinefrina e melhora a falência cardiovascular, não apresenta melhorias significativas na taxa de mortalidade, mas pode desempenhar um papel preponderante no tratamento do choque séptico refratário.<sup>(5)</sup>

## 8.4 Agentes Inotrópicos

As diretrizes atuais sugerem a *Dobutamina*, como agente inotrópico no tratamento da insuficiência cardíaca durante o choque séptico.<sup>(20)</sup> A necessidade de recorrer a agentes inotrópicos surge muitas vezes, porque os agentes vasopressores ao aumentarem a pós-carga, podem diminuir ainda mais o débito cardíaco, especialmente em doentes com sépsis secundária ou contratilidade cardíaca diminuída subjacente.<sup>(5)</sup> Indica-se a Dobutamina quando a fluidoterapia e os agentes vasopressores, não são suficientes para restaurar a hipoperfusão persistente.<sup>(21)</sup>

A associação de agentes inotrópicos com agentes vasopressores, têm como objetivo aumentar o débito cardíaco, tendo especial cuidado com os diversos efeitos adversos, tais como: o aumento da frequência cardíaca, do consumo miocárdico de oxigénio e das frequentes taquiarritmias.<sup>(5)</sup>

A Dobutamina em associação com a Norepinefrina aumenta drasticamente o débito cardíaco nas fase inicial do choque séptico.<sup>(28)</sup> Apesar de se observar uma melhoria dos parâmetros cardíacos com a sua utilização combinada, não se apresentam melhorias no prognóstico nem na mortalidade a 28 dias,<sup>(21)</sup> existindo fortes evidências que associam a Dobutamina com um aumento da mortalidade.<sup>(20)</sup> Aconselha-se a administração de doses superiores a 20  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  de Dobutamina, apesar de se desconhecer ainda a dose ideal.<sup>(21)</sup>

A *Milrinona* é um inibidor da fosfodiesterase III, proposto para a abordagem terapêutica do falência cardíaca em pacientes sépticos, especialmente útil para doentes sob tratamento  $\beta$ -bloqueante.<sup>(28)</sup>

O *Levosimendan* é um sensibilizador de cálcio,<sup>(6,20,21,43)</sup> apresenta-se como uma alternativa ao tratamento com  $\beta$ -adrenérgicos.<sup>(20,43)</sup> Estudos demonstram que o *Levosimendan* preserva a função cardíaca durante o choque séptico,<sup>(43)</sup> aumentando a contração cardíaca sem aumentar as necessidades miocárdicas de oxigênio ou contribuindo para o excesso de catecolaminas circulantes.<sup>(6)</sup> Contudo, associa-se com um aumento da mortalidade, falência severa de órgãos, dificuldades no desmame da ventilação mecânica e taquiarritmias supraventriculares.<sup>(20,21,43)</sup> Não existe benefício do *Levosimendan* sobre a *Dobutamina*,<sup>(20)</sup> assim que não se recomenda a sua utilização de rotina, indica-se em doentes refractários à *Dobutamina* e/ou que estão  $\beta$ -bloqueados; na maioria da vezes associada com *Norepinefrina*.<sup>(28)</sup>

Outra alternativa aos agentes  $\beta$ -adrenérgicos é a *Infusão de Glicose Insulina e Potássio* (GIK), uma terapia relativamente antiga sem evidência na melhoria dos resultados clínicos, que contribui à melhoria hemodinâmica a curto prazo, de pacientes com disfunção miocárdica induzida por sépsis.<sup>(20)</sup>

Em síntese, caso a hipoperfusão persista em pacientes sépticos com IC, mesmo após fluidoterapia e administração de vasopressores, recomenda-se um regime de *Dobutamina* após determinação do VS ou DC.<sup>(28)</sup>

## 8.5 Agentes $\beta$ -Bloqueantes

O bloqueio  $\beta$ -adrenérgico desde muito cedo se revelou de interesse para a abordagem terapêutica da miocardiopatia séptica.<sup>(6)</sup> Com a utilização de  *$\beta$ -bloqueantes* é possível atuar simultaneamente sobre o eixo noradrenérgico e na resposta inflamatória induzida pelas catecolaminas.<sup>(6,28)</sup> A diminuição da frequência cardíaca contribui para a melhoria da perfusão coronária, aumento da contratilidade e diminuição do consumo de oxigênio.<sup>(6)</sup>

Estudos realizados com a infusão de *Esmolol*, em doentes com choque séptico, comprovam a redução de 31,1%<sup>(21)</sup> na mortalidade aos 28 dias, em doentes com frequência cardíaca controlada 80-94 bpm.<sup>(6,21,28)</sup> O *Esmolol* é um agente bloqueante  $B_1$  seletivo, que quando administrado apresenta diversas características: aumenta o VS, mantêm a MAP, reduz a dose de *norepinefrina* necessária sem efeitos deletérios sobre outros órgãos, diminui os marcadores cardíacos e associa-se com a diminuição das citocinas inflamatórias conferindo benefícios extra essenciais.<sup>(6)</sup>

Estudos realizados com o *Landiolol*, um bloqueante  $B_1$  seletivo com um tempo de semi-vida de 4 min, sugerem que este pode apresentar efeitos prejudiciais na oxigenação cerebral, quando a terapia visa a manutenção de um determinada frequência cardíaca.<sup>(21)</sup>

A *Ivabradina* atua seletivamente na corrente iônica  $I_f$  de sódio-potássio, inibe o nódulo sinoatrial reduzindo a frequência cardíaca sem alterar a contratilidade cardíaca,<sup>(5)</sup> estudos

sugerem o seu potencial benefício, sobre os  $\beta$ -bloqueantes no tratamento do choque séptico.<sup>(5,21)</sup>

Evidências recentes sugerem o benefício dos  $\beta$ -bloqueantes no tratamento de doentes hemodinamicamente estáveis com sépsis e insuficiência cardíaca,<sup>(28)</sup> contudo, devido à necessidade de estudos mais claros e aprofundados,<sup>(21)</sup> não se recomenda a sua aplicação como abordagem terapêutica de rotina.<sup>(28)</sup>

Novas abordagens terapêuticas, que visam modular a resposta inflamatória intramiocárdica, estão em desenvolvimento.<sup>(20)</sup> Entre elas o sequestrador de radicais livres *Quercetina*, capaz de reduzir a produção de citocinas inflamatórias e melhorar a disfunção miocárdica induzida por lipopolissacarídeos; e o sistema *Apelinérgico* sobre o qual se pode atuar favorecendo o aumento da contratilidade ventricular durante o choque séptico.<sup>(20)</sup>

## 8.6 Diuréticos

Os diuréticos contribuem ao alívio sintomáticos de doentes com ICA, excretando água e sódio e contribuindo à vasodilatação; contudo, não devem ser utilizados por rotina na cardiomiopatia séptica devido à hipoperfusão característica do quadro séptico.

Indica-se o recurso a diuréticos em doentes que apresentam sinais de congestão e de sobrecarga de volume evidentes, especialmente quando normo e hipertensos; nomeadamente 20-40 mg de furosemida para doentes naïve a diuréticos e uma dosagem igual ou superior à habitual para doentes crónicos.<sup>(28)</sup>

## 8.7 Vasodilatadores

Os vasodilatadores intravenosos, principalmente *Nitratos*, surgem como segunda opção no controlo sintomático da ICA, especialmente quando hipertensiva. Os vasodilatadores atuam em simultâneo na circulação venosa e arteriolar aumentando o débito cardíaco, pois diminuem a pós-carga e optimizam a pré-carga.

Na cardiomiopatia séptica a administração de vasodilatadores indica-se somente na abordagem inicial de quadros clínicos hipertensivos, que são pouco frequentes, salvo contra-indicações. O recurso a vasodilatadores contra-indica-se em doentes com PAS <90 mmHg ou hipotensão sintomática, e devem ser evitados e/ou utilizados com extrema cautela em doentes com estenose mitral ou aórtica grave e falência ventricular direita.

Outros vasodilatadores têm vindo a ser estudados, tais como *Ularitide*, *Relaxin*, *Clevidipinea*; contudo ainda são necessários estudos mais abrangentes.<sup>(28)</sup>

## 8.8 Corticoesteróides

Nos últimos anos os corticosteróides têm sido utilizados no tratamento da sépsis e os estudos sobre o seu benefício e impacto na mortalidade são diversos. Atualmente, num doente com insuficiência cardíaca secundária à sépsis a utilização de hidrocortisona IV deve ser evitada, estando indicada somente em doentes naïve ao uso de esteróides e refratários ao

tratamento administrado, numa dose máxima de 200 mg/dia. Doentes cuja toma de esteróides faça parte da sua medicação habitual devem permanecer com a pauta habitual.<sup>(28)</sup>

## 8.9 Ventilação

Segundo as *guidelines* mais recentes, doentes com cardiomiopatia séptica e insuficiência respiratória,  $SpO_2 < 90\%$  ou  $FR > 25$  rpm, beneficiam de ventilação não invasiva (CPAP e BiPaP), salvo contra-indicação. Em situações de instabilidade hemodinâmica, muito frequente em doentes com choque séptico, paragem respiratória, diminuição dos níveis de consciência, pneumotórax e vômitos; indica-se intubação endotraqueal com ventilação mecânica.<sup>(28)</sup>

## 8.10 Suporte Circulatório Mecânico

Na *Falência Ventricular Esquerda*, demonstrada por exames complementares de imagem ou reduzido DC, com sinais de hipoperfusão, aconselha-se a administração de fluidoterapia seguida de Norepinefrina, até à obtenção de uma PAM  $\geq 65$  mmHg ou  $\geq 75$  mmHg em hipertensos, seguido de Dobutamina em caso de hipoperfusão persistente.<sup>(21)</sup> Nos casos em que mesmo após escalada terapêutica adequada: administração de fluidoterapia, administração de vasopressores e agentes inotrópicos; o doente permanece em choque, aconselha-se o recurso ao suporte circulatório mecânico (ECMO).<sup>(28,66)</sup>

O suporte circulatório mecânico corresponde à *membrana de oxigenação extracorporal*, do inglês *Extra Corporeal Membrane Oxygenation* (ECMO). A ECMO é uma técnica de suporte vital extracorporal, temporária, mecânica e invasiva, que visa a substituição das funções pulmonar e cardíaca nos casos de falência respiratória e/ou circulatória aguda grave refratária ao tratamento convencional, como nos casos de ventilação mecânica invasiva e aminas simpaticomiméticas, respetivamente.<sup>(66)</sup> Esta terapia fornece quatro tipos de assistência: é usada em pacientes com recuperação funcional potencial (classe I, nível de evidência C), como ponte para a decisão (classe I, nível de evidência C), como ponte para transplante (classe Iia, nível de evidência C), ou como ponte para assistência circulatória mecânica a longo prazo servindo de coração artificial para terapia-alvo (classe I, nível de evidência C).<sup>(66)</sup>

A ECMO ajuda a resgatar doentes em choque séptico com depressão da função cardíaca, restaurando a perfusão adequada dos órgãos vitais, revertendo a falência de múltiplos órgãos, e permitindo assim ganhar tempo para que a antibioterapia atue sobre o foco infeccioso.<sup>(66)</sup> A ECMO está indicada nos casos de choque séptico com falência cardíaca refratária ao tratamento,<sup>(21,66)</sup> contudo, é uma abordagem terapêutica complexa, de alto risco e com custos elevados; que exige uma equipa multidisciplinar e multiprofissional diferenciada com capacidade de resposta imediata, sendo de vital importância mais estudos de forma a consolidar a sua eficácia.<sup>(66)</sup>

Em suma, o manejo da cardiomiopatia séptica pode ser resumido em cinco passos (Figura 5. Anexo).<sup>(28)</sup> O primeiro e segundo passos devem ocorrer idealmente na primeira hora da abordagem do doente. O primeiro passo inclui a reanimação inicial (com avaliação e intubação, se necessária), a reanimação com fluidoterapia, o diagnóstico e identificação etiológica (história clínica, exame objetivo, ECDs) e tratamento inicial da etiologia identificada. O segundo passo corresponde ao pilar da abordagem terapêutica da cardiomiopatia séptica. A abordagem terapêutica deve realizar-se em função da existência de choque e/ou congestão. Na figura 6 é possível observar, com maior detalhe, o algoritmo correspondente ao passo dois do manejo da cardiomiopatia séptica.

No passo três outras abordagens terapêuticas devem ser consideradas, tais como: antibióticos, corticoesteróides e ECMO (ambos em choque refratário), reavaliação e reajuste de suporte hemodinâmico (+/- vasopressores, inotrópicos) e PAC (se necessário e falência ventricular direita). O quarto passo corresponde à estabilização e consequente avaliação e manutenção da perfusão. Nesta etapa deve ser controlada a tensão arterial, a função renal, os níveis de lactato e o status mental do doente. O quinto e último passo, compreende a manutenção e seguimento do doente, de forma a que quando reunidas as condições adequadas, se proceda à redução e retirada do tratamento intravenoso.

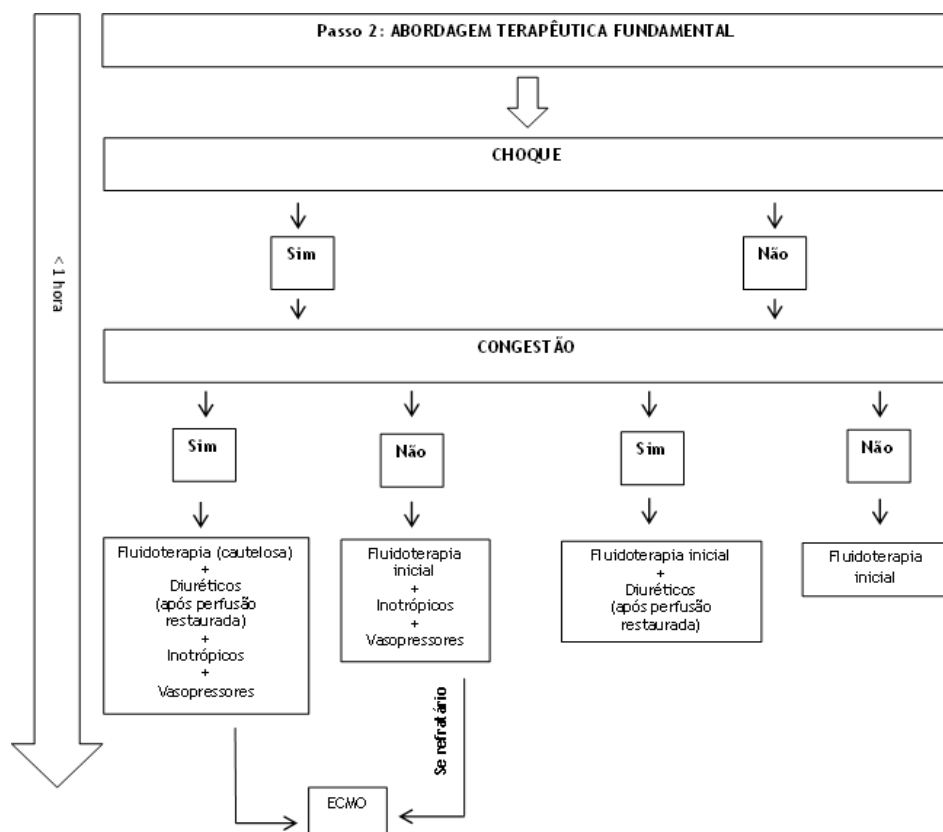


Figura 6. Abordagem Terapêutica Fundamental. Passo três do algoritmo para o manejo terapêutico da cardiomiopatia séptica.



## 9. Conclusão

Desde 1980 que a comunidade científica reconhece que o mecanismo séptico pode afetar o coração, desencadeando uma *falência circulatória aguda*,<sup>(5,10)</sup> e que o coração é o segundo órgão mais afetado.<sup>(4)</sup>

A *Cardiomiopatia Séptica* é uma síndrome aguda de insuficiência cardíaca, de causas não isquêmicas,<sup>(14,21)</sup> caracterizada por uma depressão miocárdica intrínseca reversível,<sup>(13,62)</sup> com início nas 24-48h do *Choque Séptico*,<sup>(31)</sup> e que pode levar à falência cardíaca.<sup>(62)</sup> É uma condição clínica frequente, de 18-65% de incidência<sup>(13,28)</sup> e uma taxa de mortalidade de 40-70%.<sup>(13)</sup> Relaciona-se com resultados clínicos adversos,<sup>(20)</sup> e é de difícil caracterização, pelas constantes adaptações dinâmicas do sistema cardiovascular ao *stress* sistêmico.<sup>(18)</sup>

A *depressão miocárdica* resulta do desequilíbrio entre aporte e necessidade de oxigênio do miocárdio, mesmo na ausência de doença coronária: por um lado; taquicardia, febre, aminas endógenas e exógenas, e por outro; hipotensão, hipoxemia e alterações da circulação microvascular.<sup>(65)</sup>

Apesar da falta de critérios diagnósticos consistentes, a SIMD apresenta três características principais: a dilatação ventricular esquerda com pressão de enchimento normal ou reduzida; a FE reduzida; e falência ventricular direita ou esquerda (sistólica e/ou diastólica) com resposta inadequada à fluidoterapia.<sup>(21)</sup>

Histopatologicamente o miocárdio sofre um processo de necrose das bandas de contração,<sup>(65)</sup> com um período de recuperação entre os 7 e os 10 dias,<sup>(4,13)</sup> que quando superada não apresenta consequências duradouras significativas.<sup>(4)</sup>

A *Falência Sistólica* do VE é o tipo de falência cardíaca induzida pela sépsis mais frequente, ocorrendo em 30-60% dos doentes.<sup>(62)</sup> Ocorre a partir do terceiro dia do choque séptico e caracteriza-se por ser uma disfunção altamente dependente da pós-carga do VE, que não aumenta a pressão de enchimento do VE e é usualmente corrigida com pequenas doses de Dobutamina.<sup>(62)</sup>

A *Falência Diastólica do VE* apresenta uma incidência de 50% aproximadamente e associa-se claramente com a mortalidade,<sup>(62)</sup> com especial destaque para os episódios de taquicardia que se correlacionam com pior prognóstico.<sup>(37)</sup> Nesta disfunção a taquicardia e a dilatação ventricular esquerda resulta num aumento do volume diastólico final do VE, que contribui para o comprometimento da relaxação ventricular e modifica a tolerância à fluidoterapia, sendo importante uma abordagem terapêutica mais conservadora.<sup>(62)</sup>

A *Falência Sistólica do VD* de incidência entre os 30-50%, é principalmente caracterizada por um aumento da pressão da aurícula direita e diminuição do retorno venoso sistêmico, e pode ocorrer associada com a *Síndrome da Dificuldade Respiratória Aguda* (SDRA).<sup>(62)</sup> É escassa a informação relativa à *Falência Diastólica do VD*.<sup>(37)</sup>

A fisiopatologia da insuficiência cardíaca no choque séptico é complexa e multifactorial,<sup>(8,7)</sup> resulta de uma complexa interação entre processos inflamatórios,

metabólicos e autonômicos.<sup>(6)</sup> Os mecanismos sistêmicos contribuem para o edema miocárdico, alterações da fibra miocárdica, liberação de substâncias depressoras miocárdicas, alterações na distribuição normal do fluxo sanguíneo coronário,<sup>(8,41)</sup> com consequente alteração da contratilidade e relaxamento ventricular.<sup>(8)</sup>

Vários mecanismos inflamatórios contribuem para a resposta inflamatória intramiocárdica,<sup>(20)</sup> com especial atenção para as *citocinas* que em conjunto com outros mediadores inflamatórios, desencadeiam a vasodilatação periférica, aumentam a permeabilidade vascular e contribuem sinergicamente para a falência cardíaca.<sup>(31)</sup>

As citocinas mais importantes são o *fator de necrose tumoral* (TNF- $\alpha$ ), e as *interleucinas*, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12 e IFN- $\gamma$ .<sup>(6,44)</sup> São citocinas pro-inflamatórias com um papel preponderante na falência miocárdica inicial no choque séptico.<sup>(6,42)</sup> Destacando-se a citocina TNF- $\alpha$  que se correlaciona com pior prognóstico.<sup>(6)</sup> A produção de citocinas têm origem na interação entre os TLR e as PAMPs.<sup>(6,43)</sup>

São diversos os TLR envolvidos na falência miocárdica induzida pela sépsis, nomeadamente os TLR-2, 4, 3, 5 e 9.<sup>(6,43,44)</sup> O TLR4 é o indutor biológico mais ativo da inflamação sistêmica, atenuando a inflamação.<sup>(9,44)</sup> O TLR2, aumenta os níveis de citocinas cardio depressoras promovendo a falência miocárdica.<sup>(44)</sup>

Consequentemente à ativação da cascata inflamatória, as citocinas desencadeiam a liberação de MMPs, que se associam com o aumento da coagulopatia, da falência de órgão e da toxicidade direta sobre o miocárdio.<sup>(6,45)</sup> As DAMPs, ao desencadearem a *piroptose*,<sup>(12)</sup> relacionam-se com falência cardíaca e mau prognóstico.

O NO é responsável pela vasodilatação, diminuição dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, depressão da respiração mitocondrial e produção de citocinas pró inflamatórias.<sup>(6,43)</sup> O NO *constitutivo* (NOS1 e NOS3) correlaciona-se com a depressão miocárdica na sépsis inicial, e o NO *induzível* (NOS2) com a depressão miocárdica na sépsis tardia.<sup>(29,43)</sup>

A falência mitocondrial correlaciona-se diretamente com o prognóstico da depressão miocárdica e declínio da função cardíaca; com o contínuo *stress* e declínio energético as mitocôndrias sofrem um processo de mitofagia, com caráter cíclico, induzida pela sepsis, pelos ROS, pelo citocromo C, e pelas DAMPs.<sup>(6,29,43)</sup>

A desregulação da homeostasia do cálcio existente na falência cardíaca induzida pela sépsis, reduz a contratilidade miocárdica.<sup>(6,43)</sup> Durante o choque séptico, há um hiperatividade adrenérgica, que leva a um excesso de catecolaminas circulantes,<sup>(6)</sup> e um simultâneo estado de resistência catecolaminérgica.<sup>(43)</sup> O excesso de catecolaminas tem efeitos cardiotoxícos diretos e indiretos na membrana miocárdica, sendo responsável pela falência cardíaca direta e pelas alterações do metabolismo do cálcio.<sup>(6,16)</sup>

O Endotélio nesta condição sofre alterações profundas.<sup>(44)</sup> Quando lesionado secreta moléculas de adesão *intercelulares*, a E-selectina e a trombosmodulina,<sup>(44)</sup> que se relacionam com o aumento da trombogenicidade e alterações da relaxação vascular, associando-se com o prognóstico da falência cardíaca.<sup>(29,44)</sup>

Em suma, diversas são as moléculas e substâncias produzidas durante a falência cardíaca sobre as quais existe potencial futuro de atuação terapêutica. Medir os níveis de MMP-9 e MMP-10 e seu inibidor TIMP-1, de forma não invasiva, pode vir a ser uma ferramenta muito útil na determinação do prognóstico destes doentes.<sup>(45)</sup>

Conseguir na prática clínica a remoção do peroxinitrato, a inibição do TLR4 ou utilizar antioxidantes, que impeçam a perda de cálcio pelo retículo sarcoplasmático, são mecanismos já comprovados laboratorialmente, e que seriam altamente benéficos na performance miocárdica afetada por ação das citocinas.<sup>(43)</sup>

Bloquear o VCAM-1 e a Calpaína melhora a falência cardíaca induzida pela sépsis, e utilizá-los como futuros alvos terapêuticos na abordagem da cardiomiopatia séptica pode ser de especial importância.<sup>(44)</sup> Fica claro que somente uma abordagem multimodal permite o diagnóstico, a classificação e a monitorização da cardiomiopatia séptica.<sup>(21)</sup>

Com os biomarcadores cada vez mais sensíveis e os avanços tecnológicos recentes,<sup>(6)</sup> é possível proceder a uma rápida detecção das alterações sistêmicas e miocárdicas, que ocorrem no organismo do doente séptico, de forma a adequar a abordagem mais correta. Atualmente, as troponinas, o BNP e NTproBNP continuam a ser os marcadores mais utilizados.

Especial destaque para dois biomarcadores relacionados com a falência cardíaca induzida pela sépsis, a NGAL e a Secretoneurina, esta última associada com a mortalidade a 90 dias de doentes com ICA por sépsis.<sup>(20)</sup> Não há evidências suficientes para recomendar os novos biomarcadores para a prática clínica,<sup>(8)</sup> assim como ainda não existem valores de cutoff claros para a sua aplicação, contudo, apresentam um excelente potencial futuro.<sup>(6,52)</sup>

Dada a alta mortalidade e morbidade associadas à sépsis e à disfunção cardíaca induzida por esta, é de especial importância avançar no conhecimento das complexas interações fisiológicas e mediadores específicos para possíveis opções terapêuticas futuras.<sup>(6)</sup>

A abordagem ideal passa por um exame objetivo profundo, monitorização hemodinâmica permanente do DC e SVR, com recurso a sistemas de monitorização hemodinâmica, a ACP e à Ecocardiografia.<sup>(21)</sup>

O diagnóstico ecocardiográfico e posterior classificação da cardiomiopatia séptica já é atualmente possível. Existe um *Comprometimento Sistólico do VE* perante uma FE < 40-50%, alterações na percentagem de *variação fracional da área* (FAC) e deformação longitudinal global do VE.<sup>(37)</sup> A *Falência Diastólica do VE* obedece com frequência aos critérios da *Sociedade Americana de Ecocardiografia*, podendo também ser diagnosticada na presença e'-velocidade < 8 cm/s ou proporção E/e' em vários limiares.<sup>(37)</sup> A *Falência Sistólica do VD* diagnostica-se tendo por base o pico de velocidade sistólica do ânulo lateral tricúspide, a relação entre o volume sistólico final e o pico de pressão sistólica do VD, e por último a TAPSE.<sup>(37)</sup> Até à data ainda não foram bem definidos os critérios ecográficos da *Falência Diastólica do VD*.<sup>(37)</sup>

A abordagem terapêutica da falência miocárdica induzida pela sépsis assenta inicialmente na administração de fluidos cristalóides balanceados,<sup>(21,43)</sup> seguidos de fluidos colóides, se necessários,<sup>(21)</sup> até à optimização da pré-carga cardíaca. A Norepinefrina é o

inotrópico positivo de primeira eleição, e a Dopamina utiliza-se para casos específicos.<sup>(11)</sup>

Quando comprovada a ausência de sobrecarga de fluidos a reanimação por fluidoterapia passa pela administração de menos de 500 ml de *Lactato de Ringer*,<sup>(5,28)</sup> na primeira hora de abordagem, atingindo um máximo de 2000 ml, no primeiro dia.<sup>(28)</sup>

Recomenda-se a monitorização permanente dos sinais vitais, dos níveis de lactato e índices ultrassonográficos e dinâmicos.<sup>(28)</sup> Perante a sobrecarga de fluidos, aconselha-se a adição de albumina ou agentes inotrópicos.<sup>(28)</sup> Em casos extremos de falência cardíaca refratária ao tratamento, sugere-se a utilização da ECMO,<sup>(21,66)</sup> apesar de ser ainda uma terapêutica complexa, de alto risco e com custos elevados.<sup>(66)</sup>

O aumento do consumo de oxigénio causado pela taquicardia, serve de fundamento teórico para a abordagem terapêutica do controlo da frequência cardíaca com  $\beta$  bloqueantes, contudo são necessários estudos que fundamentem dita abordagem.<sup>(11,21)</sup>

Como ainda não existe um tratamento específico para o tratamento da cardiomiopatia séptica, as diretrizes atuais para o tratamento do choque séptico representam a pedra angular da abordagem terapêutica desta patologia.<sup>(21)</sup>

Existe a necessidade premente de realizar mais investigações clínicas e experimentais, de forma a caracterizar melhor o fenótipo cardiovascular desta condição, e assim procurar otimizar a abordagem diagnóstica e terapêutica.<sup>(21,26)</sup>

## 10.Referências Bibliografias

1. Makic MBF, Bridges E. Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions. *Am J Nurs*. 2018;118(2):34-9.
2. Havaldar AA. Evaluation of sepsis induced cardiac dysfunction as a predictor of mortality. 2018;1-7.
3. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10141):75-87. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
4. Ziesmann MT, Marshall JC. Multiple Organ Dysfunction: The Defining Syndrome of Sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):184-90.
5. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin* [Internet]. 2018;34(1):43-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.005>
6. Dalton A, Shahul S. Cardiac dysfunction in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(2):158-64.
7. Vela-Vásquez RS, Grigorov-Tzenkov I, Aguilar JL. Bloqueadores beta en shock séptico: Una revisión. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* [Internet]. 2015;62(2):90-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2014.07.003>
8. Suárez JC, López P, Mancebo J, Zapata L. Diastolic dysfunction in the critically ill patient. Response from the authors. *Med Intensiva (English Ed)*. 2017;41(3):198.
9. Hawiger J. Heartfelt sepsis: Microvascular injury due to genomic storm. *Kardiol Pol*. 2018;76(8):1203-16.
10. Muller-Werdan U, Prondzinsky R, Werdan K. Effect of inflammatory mediators on cardiovascular function. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(5):453-63.
11. Clemente G. When sepsis affects the heart: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):743.
12. Gao YL, Zhai JH, Chai YF. Recent advances in the molecular mechanisms underlying pyroptosis in sepsis. *Mediators Inflamm*. 2018;2018.
13. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock. *Med (United States)*. 2018;97(13).
14. Sanfilippo F, Orde S, Oliveri F, Scolletta S, Astuto M. The Challenging Diagnosis of Septic Cardiomyopathy. *Chest*. 2019;156(3):635-6.
15. Brown SM, Sorensen J, Lanspa MJ, Rondina MT, Grissom CK, Shahul S, et al. Multi-complexity measures of heart rate variability and the effect of vasopressor titration: A prospective cohort study of patients with septic shock. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):1-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1896-1>
16. Brown SM, Beesley SJ, Lanspa MJ, Grissom CK, Wilson EL, Parikh SM, et al. Esmolol infusion in patients with septic shock and tachycardia: a prospective, single-arm, feasibility study. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4(1):1-9.
17. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: Pathophysiology and clinical management. Vol. 353, *BMJ (Online)*. 2016. p. 1-20.

18. Vallabhajosyula S, Pruthi S, Shah S, Wiley BM, Mankad S V., Jentzer JC. Basic and advanced echocardiographic evaluation of myocardial dysfunction in sepsis and septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2018;46(1):13-24.
19. Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, et al. Septic cardiomyopathy: Hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(8):661-8.
20. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. Vol. 24, *Current Opinion in Critical Care*. 2018. p. 292-9.
21. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart: Current Understanding of Molecular Mechanisms and Clinical Implications [Internet]. Vol. 155, *Chest*. Elsevier Inc; 2019. p. 427-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1037>
22. Landesberg G, Levin PD, Gilon D, Goodman S, Georgieva M, Weissman C, et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: No correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting. *Chest*. 2015;148(1):93-102.
23. Ng PY, Sin WC, Ng AKY, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: A case control study (SPECKSS). *Crit Care*. 2016;20(1):1-8.
24. Vincent JL, Grimaldi D. Novel Interventions: What's New and the Future. *Crit Care Clin* [Internet]. 2018;34(1):161-73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.012>
25. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: The role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med*. 2014;42(4):790-800.
26. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019;
27. Mebazaa A, Laterre PF, Russell JA, Bergmann A, Gattinoni L, Gayat E, et al. Designing phase 3 sepsis trials: Application of learned experiences from critical care trials in acute heart failure. *J Intensive Care* [Internet]. 2016;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-016-0151-6>
28. Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Ikonomidis I, Mebazaa A, et al. Heart failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management. *Heart Fail Rev*. 2019;
29. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure. *Compr Physiol*. 2016;6(1):187-214.
30. Hawiger J, Veach RA, Zienkiewicz J. New paradigms in sepsis: From prevention to protection of failing microcirculation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1743-56.
31. Hoesel LM, Niederbichler AD, Ward PA. Complement-related molecular events in sepsis leading to heart failure. *Mol Immunol*. 2007;44(1-3):95-102.
32. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, Von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2140-4.
33. Cohen J. Book Review Multiple Organ Failure: Pathophysiology, Prevention, and Therapy Edited by Arthur E. Baue, Eugen Faist, and Donald E. Fry. 712 pp., illustrated. New York, Springer-Verlag, 2000. \$175. 0-387-98733-9. *N Engl J Med*. 2001;

34. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014;5(1):20-6.
35. Ramírez, M. (2013). *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 43(10), 273-277.
36. Koutsoukou A, Floros AI, Roussos C. Multiple organ dysfunction syndrome. *Arch Hell Med*. 2002;19(SUPPL. A):193-7.
37. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Concise Definitive Review *Critical Care Medicine*. 2017;1-10. Available from: [www.ccmjournal.org](http://www.ccmjournal.org)
38. Machado FR, De Assunção MSC, Cavalcanti AB, Japiassú AM, De Azevedo LCP, Oliveira MC. Getting a consensus: Advantages and disadvantages of Sepsis 3 in the context of middle-income settings. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(4):361-5.
39. Silva E, Otero JB. Disfunção de Múltiplos Órgãos. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2004;(11):114-8.
40. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801
41. Pereira Júnior G, Marson F, Abeid M, Ostini F, Souza S, Basile-Filho A. FISIOPATOLOGIA DA SEPSE E SUAS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS. *Medicina (Ribeirao Preto Online)* [Internet]. 30set.1998 [citado 17nov.2019];31(3):349-62. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7681>
42. Maria G, Oliveira M De, David CM. pela Sepse / Choque Séptico Myocardial Dysfunction Induced by Sepsis / Septic Shock. 2006;c:427-33.
43. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signals Os taht spur autophagy and inmunity. *Immunol Rev*. 2013;249(1):158-75.
44. Liu YC, Yu MM, Shou ST, Chai YF. Sepsis-induced cardiomyopathy: Mechanisms and treatments. *Front Immunol*. 2017;8(AUG):1-8.
45. Hoffmann U, Brueckmann M, Borggreffe M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors: Promising novel biomarkers in severe sepsis? *Crit Care*. 2009;13(6):13-5.
46. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147(Lv):75-100.
47. Ribeiro RIM de A, Borges Júnior PC, Cardoso SV, Candelori I, Espíndola FS, Cassali GD, et al. Expressão de metaloproteinases de matriz e de seus inibidores teciduais em carcinomas basocelulares. *J Bras Patol e Med Lab*. 2008;44(2):115-21.
48. Oliveira-Nascimento L, Massari P, Wetzler LM. The role of TLR2 in infection and immunity. *Front Immunol*. 2012;3(APR):1-17.
49. Akk A, Springer LE, Yang L, Hamilton-burdess S, Lambris JD, Yan H, et al. Complement activation on neutrophils initiates endothelial adhesion and extravasation. *Mol Immunol* [Internet]. 2019;114(September):629-42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.09.011>
50. Cruz MC, Reis L. Betabloqueadores no choque séptico: Já chegamos lá? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):1-3.
51. Dos Reis AF, Bastos BG, Mesquita ET, Romêo Fo LJM, Da Nóbrega ACL. Disfunção Parassimpática, Variabilidade da Frequência Cardíaca e Estimulação Colinérgica após Infarto Agudo do Miocárdico. *Arq Bras Cardiol*. 1998;70(3):193-9.

52. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med.* 2018;283(6):530-43.
53. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2013;1832(12):2442-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>
54. Kitamura K, Kangawa kenji, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin: A novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;
55. Villacorta H, Martins Santos RA, Baco Marroig MA, Guedes Pereira GP, Xavier AR, Kanaan S. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with heart failure. *Rev Port Cardiol.* 2015;
56. Wang X, Gu H, Qin D, Yang L, Huang W, Essandoh K, et al. Exosomal MIR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(September):1-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep13721>
57. Song Y, Dou H, Li X, Zhao X, Li Y, Liu D, et al. Exosomal miR-146a Contributes to the Enhanced Therapeutic Efficacy of Interleukin-1 $\beta$ -Primed Mesenchymal Stem Cells Against Sepsis. *Stem Cells.* 2017;35(5):1208-21.
58. Rodrigues P, Castedo JL, Tiago Guimarães J, Carvalho D. Copeptina: utilidade na prática clínica. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab* [Internet]. 2012;7(2):23-7. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-endocrinologia-diabetes-e-metabolismo-356-articulo-copeptina-utilidade-na-pratica-clinica-X1646343912852029>
59. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography - Basic Concepts and Clinical Applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(2):133-48.
60. Park J, Marwick TH. Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011;19(4):169.
61. Azzolin Karina Oliveira, Castro Iran, Feier Flávia, Pandolfo Fernanda, Oderich Carolina. Valor prognóstico do índice de performance miocárdica no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006 Oct; 87(4): 456-461.
62. Fenton KE, Parker MM. Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis. *Clinics in Chest Medicine.* 2016.
63. Carneiro AH , Andrade-Gomes J PP. Novidades na Sepsis com Implicações na Prática Clínica News in Sepsis with Implications in Clinical Practice. *Med Interna (Bucur).* 2015;
64. Rocha LL, Pessoa CMS, Corrêa TD, Pereira AJ, de Assunção MSC, Silva E. Conceitos atuais sobre suporte hemodinâmico e terapia em choque séptico. Vol. 65, *Brazilian Journal of Anesthesiology.* 2015. p. 395-402.
65. Faustino M. A disfunção miocárdica no doente crítico e o papel dos biomarcadores cardíacos no diagnóstico e prognóstico. *A disfunção miocárdica no doente crítico e o papel dos biomarcadores cardíacos no diagnóstico e prognóstico.* [Internet]. 2012. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/62714847.pdf>
66. Helmgton José Brito de Souza, Henrique Louzan Machado, Thiago do Amaral Cavalcante, Leonardo Jadyr Santos Rodrigues Alves, Diogo Assis Souza, Rafael Ramos Amaral, et al. Mechanical Circulatory Support in Patients with Sepsis: A Case Series. *J Pharm Pharmacol.* 2018;6(5):541-6.

## 11. Anexos

Fórmula matemática representativa do ACP (1):<sup>(19,21)</sup>

$$ACP(\%) = \frac{DC_{medido}}{DC_{previsto}} * 100\% \quad (1)$$

O parâmetro exposto em epígrafe, relaciona o débito cardíaco medido ( $DC_{medido}$ ) com o débito cardíaco previsto ( $DC_{previsto}$ ). E representa a percentagem de débito cardíaco de um coração saudável com a respetiva resistência vascular sistémica. Medições hemodinâmicas mostram uma correlação inversa entre o débito cardíaco medido ( $DC_{medido}$ ) e a resistência vascular sistémica (RVS) (2), em que  $\beta_0 = 394,07$  e  $\beta_1 = - 0,64$ , segundo a fórmula apresentada:

$$DC_{medido} = \beta_0 * RVS^{\beta_1} \quad (2)$$

Por sua vez, o débito cardíaco previsto ( $DC_{previsto}$ ) corresponde ao débito cardíaco visto como *normal* para doentes com comprometimento miocárdico nulo ou ligeiro. Matematicamente corresponde a valores de 80% do limite superior do débito cardíaco previsto (80% LS).<sup>(19)</sup>

$$DC_{previsto} = (80\% LS) = 560.68 * RVS^{\beta_1} \quad (3)$$

Figura 4. Desempenho cardíaco relacionado com a pós-carga, do inglês *Afterload-Related Cardiac Performance* (ACP): método de cálculo do ACP

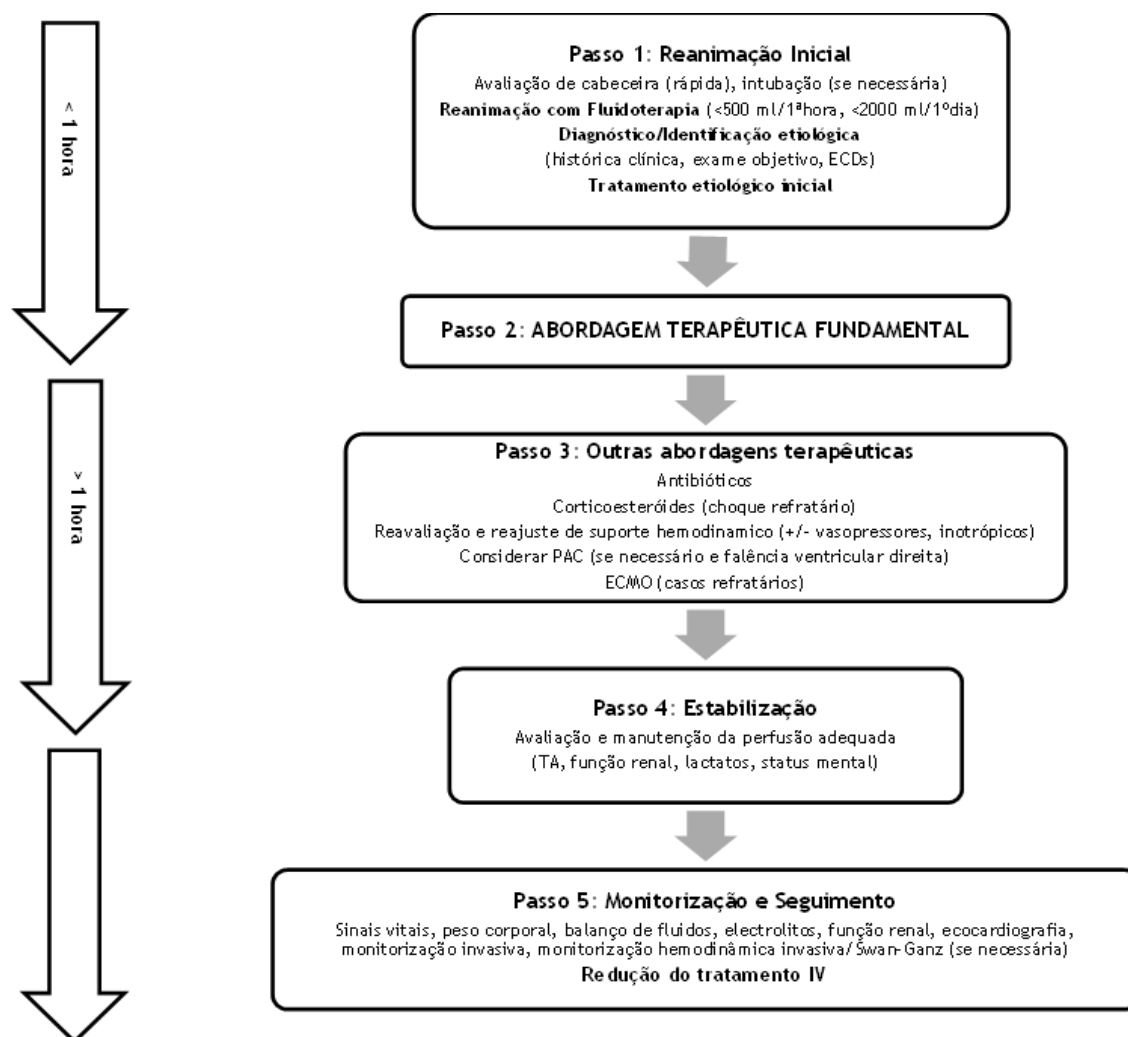


Figura 5. Logaritmo para o manejo terapêutico da cardiomiopatia séptica