

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL  
FACULDADE DE MEDICINA**

**MARIANA DE BRAGA LIMA CARVALHO CANESSO**

**ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR PELA  
TÉCNICA DO *SPECKLE TRACKING STRAIN* EM  
PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSE:  
POTENCIAIS IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS**

Belo Horizonte  
2018

MARIANA DE BRAGA LIMA CARVALHO CANESSO

**ESTUDO DA FUNÇÃO VENTRICULAR PELA  
TÉCNICA DO *SPECKLE TRACKING STRAIN* EM  
PACIENTES CRÍTICOS COM SEPSE: POTENCIAIS  
IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical.

**Orientadora:** Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

**Co-orientador:** Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Jr.

**Área de concentração:** Infectologia e Medicina Tropical

Belo Horizonte

2018

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

*Reitora: Sandra Regina Goulart Almeida*

*Vice-Reitor: Alessandro Fernandes Moreira*

*Pró-Reitor de Pós-Graduação: Fábio Alves da Silva Júnior*

*Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mario Fernando Montenegro Campos*

### **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretor da Faculdade de Medicina: Humberto José Alves

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador do Centro de Pós-graduação: Profa. Eli lola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Valéria Maria Augusto

### **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Coordenador: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Subcoordenador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

### **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Prof. Unaí Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Thaís Teodoro de Oliveira Santos – Representante Discente

Ao Felipe, meu marido e companheiro.

À Maria Clara, minha filha, minha luz.

Ao meu pai, José Carvalho, gratidão e saudade.

À minha mãe, Mary, minha primeira professora.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, minha proteção, meu alicerce e fortaleza.

À professora Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes, obrigada Carminha pela rica oportunidade de aprendizado, por estimular meu conhecimento científico e me introduzir ao fascinante campo da ecocardiografia.

Ao professor Dr. Vandack Alencar Nobre Jr, pela orientação, direcionamento e pela disponibilidade para ensinar sempre.

À professora Dra. Graziela Chequer por me incitar à busca do exercício da medicina com excelência humana e científica e por me apontar amplos horizontes.

Aos amigos da cardiologia, em especial à equipe do setor de ecocardiografia do Hospital das Clínicas (HC), por serem família e apoio, pelo companheirismo e torcida.

Às colegas Isabela Borges e Carolina Resende, além de toda a equipe do Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI) por todo o apoio. Sem vocês esse estudo não seria possível.

Aos pacientes, que nos depositaram sua confiança e nos permitiram realizar este trabalho. Acredito que através do respeito e da gentileza mútua é possível conquistarmos desenvolvimento científico e o humano.

*“Alguns homens veem as coisas como são, e dizem “Por quê”. Eu sonho com as coisas que nunca foram e digo “Por que não?”* ”

*– Bernard Shaw*

*“A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo. ”*

*– Nelson Mandela*

## RESUMO

No cenário da terapia intensiva, sepse constitui uma das principais causas de mortalidade. Considera-se, portanto, muito desejável a identificação de ferramentas que apresentem boa acurácia para determinação da gravidade da infecção e do prognóstico dos pacientes acometidos. O *speckle tracking strain* (STE) constitui uma técnica ecocardiográfica capaz de identificar disfunção ventricular precoce com potencial para estratificação de risco e abordagem clínica dos pacientes. Dados preliminares acerca da utilidade da técnica de STE como marcador de disfunção miocárdica em pacientes com sepse mostraram-se promissores. A hipótese do presente estudo foi de que a técnica STE poderia prever resposta à terapia e evolução intra-hospitalar. Assim, o objetivo desse estudo foi avaliar o STE em pacientes com sepse internados em unidade de terapia intensiva, comparando os valores do *strain* à inclusão com os valores obtidos após sete dias de tratamento e determinar o potencial valor prognóstico do STE nesses pacientes. Para tal, um estudo de coorte, prospectivo, observacional, foi conduzido no centro de terapia intensiva (CTI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Foram incluídos todos os pacientes adultos (idade  $\geq 18$  anos), com sepse ou choque séptico, iniciados em até 24 horas, sem cardiopatia prévia e com imagens adequadas para análise do *strain*. Os pacientes incluídos foram submetidos à coleta de dados clínicos, laboratoriais e ao estudo ecocardiográfico nos dias 1 e 7 a partir da inclusão e acompanhados até a alta hospitalar ou óbito. Foram inicialmente selecionados 56 pacientes, sendo que 26 pacientes foram incluídos na análise final deste estudo. A mediana da idade foi de 57,0 [35,8/64,8] anos, 54% eram do sexo feminino. Choque séptico foi diagnosticado em 88% com mediana do APACHE II e do escore SOFA de 15 [12,8/21,5] e oito [5,8/11,3], respectivamente. Todos os pacientes possuíam fração de ejeção do VE preservada à inclusão ( $65,6 \pm 9,1\%$ ), e não ocorreram alterações significativas desse parâmetro durante o tratamento. Apesar da fração de ejeção do VE preservada, a média do valor absoluto do *strain* miocárdico ventricular esquerdo estava reduzido em seis pacientes (23%) à inclusão, considerando o valor inferior de referência de -17%. Durante a internação hospitalar, sete pacientes faleceram. O *strain* longitudinal do VE e do VD melhorou significativamente nos

pacientes que sobreviveram ( $-18,8 \pm 3,6$  no D1 *versus*  $-20,8 \pm 2,5$  no D7;  $p = 0,003$ ; e  $-21,3 \pm 4,9$  no D1 *versus*  $-24,3 \pm 5,8$  no D7;  $p = 0,035$ , respectivamente), enquanto o *strain* permaneceu inalterado nos pacientes que morreram. Após ajuste para o escore SOFA inicial, o *strain* longitudinal do VD à inclusão foi associado a mortalidade intra-hospitalar (*odds ratio* ajustado 0,760; Intervalo de confiança 95%; 0,591- 0,977;  $p = 0,033$ ).

Em conclusão, os resultados desse estudo demonstraram melhora significativa do *strain* após a primeira semana de tratamento nos pacientes com sepse que sobreviveram, quando comparado aos que morreram durante a internação. O *strain* longitudinal de VD à inclusão foi preditor de mortalidade intra-hospitalar. A melhora do *strain* biventricular durante o tratamento de sepse pode ser útil na predição de desfecho intra-hospitalar.

**Palavras-chave:** Sepse, função cardiovascular, ecocardiografia *speckle tracking strain*, prognóstico.



## ABSTRACT

In the intensive care setting, cases sepsis are the main causes of mortality. Therefore, it is important to identify tools that are accurate and reliable in assessing the severity of the infection and the patient's prognosis. The speckle tracking echocardiography (STE) represents a marker of early ventricular dysfunction with potential value in risk stratification and clinical management of patients. Preliminary data concerning the utility of STE as a marker of myocardial dysfunction in patients with sepsis are promising. We hypothesize that the STE technique can predict response to therapy and in-hospital outcome. The aim of this study was to evaluate STE in patients with sepsis admitted to an intensive care unit (ICU), comparing values of myocardial strain at inclusion with values obtained after 7 days of treatment and determining the potential prognostic value of STE. We conducted a cohort prospective observational study in the ICU of the University Hospital of the Federal University of Minas Gerais (HC-UFMG). Our study included all adult patients ( $\geq 18$  years of age) with sepsis or septic shock, initiated within 24 hours of hospital admission, without cardiomyopathy or insufficient image quality for STE. We collected clinical and laboratory data and performed echocardiographic studies on days 1 and 7 post study inclusion. These patients were accompanied until hospital discharge or death. We initially selected 56 patients and 26 patients were included in the final analysis of this study. Median age was 57.0 [35.8/64.8] years, and 54% were female. Septic shock was diagnosed in 88%. The baseline APACHE II and SOFA score were 15 [12.8/21.5] and 8 [5.8/11.3], respectively. The left ventricular (LV) ejection fraction at baseline was  $65.6 \pm 9.1\%$ , without changes during treatment. Despite the preserved LV ejection fraction, the mean absolute value of left ventricular myocardial strain was reduced in six patients (23%) at inclusion, considering the lower reference value of  $-17\%$ . During hospital stay, seven patients died. LV and RV longitudinal strain increased significantly in the patients who survived ( $-18.8 \pm 3.6$  at D1 vs  $-20.8 \pm 2.5$  at D7;  $p = 0.003$ ; and  $-21.3 \pm 4.9$  at D1 vs  $-24.3 \pm 5.8$  at D7;  $p = 0.035$ , respectively), whereas strain values remained unchanged in those who died. After adjustment for the SOFA score, RV longitudinal strain at admission was associated with in-hospital mortality (adjusted odds ratio [OR] 0.760; 95% confidence interval [CI] 0.591 – 0.977;  $p = 0.033$ ).

In conclusion, these results demonstrated that STE improved significantly after the first week of treatment in patients with sepsis who survived compared with those patients who died during hospitalization. RV strain at admission predicted in-hospital mortality. An improvement in STE during sepsis treatment appears to be a useful tool for predicting in-hospital outcome.

**Keywords:** Sepsis, cardiovascular function, speckle tracking strain, prognosis.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Padrão de deformação miocárdica em sentido longitudinal.....  | 25 |
| Figura 2 – Padrão representativo dos <i>speckles</i> no miocárdio.....   | 26 |
| Figura 3 – Ilustração simplificada das etapas técnicas do <i>speckle tracking strain</i> ....  | 26 |
| Figura 4 – Limitações gerais da literatura sobre ecocardiografia em miocardiopatia séptica <sup>a</sup> .....                            | 35 |
| Figura 5 – Detecção dos <i>speckles</i> no corte apical de quatro câmaras ( <i>strain</i> longitudinal ventricular esquerdo normal)..... | 42 |
| Figura 6 – Detecção dos <i>speckles</i> no corte apical de quatro câmaras ( <i>strain</i> longitudinal ventricular direito normal).....  | 42 |
| Figura 7 – Fluxograma de inclusões dos pacientes.....  | 60 |
| Figura 8 – <i>Strain</i> global longitudinal à inclusão e ao sétimo dia de tratamento.....   | 68 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 – Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment <sup>a</sup> .....   | 22 |
| Tabela 2 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com sepse ou choque séptico à inclusão .....   | 61 |
| Tabela 3 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com sepse ou choque séptico à inclusão, estratificada por mortalidade durante a internação hospitalar..... | 62 |
| Tabela 4 – Dados ecocardiográficos à inclusão (D1) e após 7 dias de tratamento...  | 64 |
| Tabela 5 – Dados ecocardiográficos à inclusão (D1), estratificada por mortalidade durante a internação hospitalar .....  | 65 |
| Tabela 6 – Dados ecocardiográficos da amostra do estudo em D7, estratificada por mortalidade durante a internação hospitalar .....   | 66 |
| Tabela 7 – Variação dos dados ecocardiográficos da amostra do estudo, estratificada por mortalidade durante a internação hospitalar .....  | 67 |
| Tabela 8 – Fatores associados com <i>strain</i> global longitudinal à inclusão .....   | 69 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A' – Velocidade diastólica final

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

AFI – Automatic Function Imaging

ASE – American Society of Echocardiography

AUC – Área sob curva

*APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

AVC – Fechamento da valva aórtica

AVO – Abertura da valva aórtica

BPM – Batimentos por minuto

CARS – *Compensatory anti-inflammatory response syndrome*

cm – Centímetro

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CV – Coeficiente de variação

DC – Débito cardíaco

DD – Disfunção diastólica

E – Velocidade de pico diastólica inicial

E' - Velocidade do anel mitral derivada do Doppler tecidual

ECG – Eletrocardiograma

ELISA – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Et al. – Et Alter

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FMO – Falência de Múltiplos órgãos

GLS – *strain* global longitudinal

GM-CSF - *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HLA - *Human leukocyte antigen*

HR – *Hazard Ratio*

ILAS – Instituto Latino Americano de Sepsis

IRPM – Incursões Respiratórias por Minuto

kg – Quilograma

L – Longitudinal

LPS – Lipopolissacarides

Mg/dL – Miligramas por decilitro

Mm – Milímetro

Mm<sup>3</sup> – Milímetros cúbicos

mmHg – Milímetros de mercúrio

ms – Milisegundos

MODS – Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos

NYHA – New York Heart Association

NIIMI – Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva

OR – Odds Ratio

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PAMP – *Pathogen-associated Molecular Pattern*

PAVM – Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica

Pco<sub>2</sub> – Pressão arterial de gás carbônico

PCT – Procalcitonina

PCR – Proteína C Reativa

PD2VE – Pressão diastólica final do ventrículo esquerdo

PVC – Pressão venosa central

pg/ml – picograma por mililitro

R – Radial

RVS – Resistência vascular sistêmica

RVP – Resistência vascular periférica

S' – Velocidade sistólica máxima

SAPS 3 – *Simplified Acute Physiology Score 3*

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SNP – Single nucleotide polymorphism

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment Score*

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

SR – Strain Rate

SSCG – *Surviving Sepsis Campaign Guidelines*

STE – *Speckle Tracking Echocardiography*

TD – Tempo de desaceleração

TNF $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral

UCIA – Unidade de Cuidados Intensivos do Adulto

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VAo – Valva aórtica

VCI – Veia cava inferior

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....  | 17 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA.....   | 19 |
| 2.1 SEPSE.....   | 19 |
| 2.1.1 Epidemiologia da sepse.....                                      | 19 |
| 2.1.2 Definição de sepse e critérios diagnósticos.....                 | 19 |
| 2.1.3 Fisiopatologia da sepse.....                                     | 22 |
| 2.1.4 Disfunção orgânica na sepse.....                                 | 24 |
| 2.2 ECOCARDIOGRAFIA <i>SPECKLE TRACKING STRAIN</i> .....               | 24 |
| 2.2.1 Definição de <i>strain</i> .....                                 | 24 |
| 2.2.2 Definição de speckle tracking.....                               | 25 |
| 2.2.3 Aplicações clínicas.....   | 27 |
| 2.3 FUNÇÃO VENTRICULAR E SEPSE.....                                    | 28 |
| 2.3.1 Função sistólica e sepse.....                                    | 28 |
| 2.3.2 Função diastólica e sepse.....                                   | 30 |
| 2.4 FUNÇÃO VENTRICULAR AVALIADA ATRAVÉS DO <i>STRAIN</i> na SEPSE..... | 31 |
| 3 OBJETIVOS.....   | 36 |
| 3.1 GERAL.....   | 36 |
| 3.2 ESPECÍFICOS.....   | 36 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS.....   | 37 |
| 4.1 SUJEITOS DA PESQUISA E LOCAL.....                                  | 37 |
| 4.2 DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO.....                                 | 37 |
| 4.2.1 Critérios de inclusão.....                                       | 37 |
| 4.2.2 Critérios de exclusão.....                                       | 38 |
| 4.3 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS.....                                    | 39 |
| 4.3.1 Dados clínicos.....  | 39 |
| 4.3.2 Dados ecocardiográficos.....                                     | 39 |
| 4.4 COLETA E PROCESSAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO.....                  | 42 |
| 4.5 CÁLCULO AMOSTRAL.....  | 43 |
| 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....   | 43 |



|  |     |
|--|-----|
| 4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....   | 44  |
| 5 RESULTADOS .....   | 45  |
| 5.1 ARTIGO.....  | 45  |
| 5.2 RESULTADOS COMPLEMENTARES.....   | 60  |
| 5.2.1 Características dos pacientes estudados:.....  | 60  |
| 5.2.2 Análise Clínica e Ecocardiográfica.....  | 63  |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....  | 70  |
| 7 CONCLUSÃO.....   | 73  |
| 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....  | 74  |
| 9 APÊNDICE – FORMULÁRIO INDIVIDUAL PARA REGISTRO DOS DADOS DO<br>ECOCARDIOGRAMA CONVENCIONAL E DO <i>SPECKLE TRACKING STRAIN</i> ..... | 85  |
| 10 ANEXOS.....   | 88  |
| ANEXO 1 – Formulário individual para registro das características clínicas e<br>laboratoriais.....                                     | 88  |
| ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Paciente.....   | 94  |
| ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Familiar.....   | 98  |
| ANEXO 4 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....  | 102 |
| ANEXO 5 – Folha de Aprovação.....  | 103 |

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Sepse é definida como uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada por infecção suspeita ou confirmada, que pode evoluir para formas graves de disfunção orgânica aguda, caracterizando a sepse e o choque séptico (1). Tais afecções apresentam grande relevância na saúde pública, acometendo milhões de pessoas a cada ano em todo o mundo. Com sua incidência se elevando progressivamente nas últimas três décadas, quadros de sepse têm sido responsáveis por aumentos expressivos nos custos hospitalares, e por taxas de mortalidade constantemente elevadas apesar dos avanços nos campos de antibioticoterapia e terapia de ressuscitação (2, 3).

No cenário de terapia intensiva, casos de sepse e choque séptico são a causa líder de morbidade e mortalidade (3). Considera-se, portanto, muito desejável a identificação de ferramentas acuradas para determinação da gravidade da infecção e do prognóstico dos pacientes acometidos. Nesse contexto, o método ecocardiográfico de *speckle tracking strain* (STE) poderia detectar disfunção miocárdica precoce com potencial valor prognóstico na sepse. A avaliação da função biventricular com o STE vem sendo estudado de forma crescente nos últimos anos. Mais especificamente, nos centros de terapia intensiva (CTI), a constatação de disfunção ventricular precoce pode auxiliar diversas etapas da condução clínica de um paciente, como diagnóstico, estratificação de gravidade, predição do prognóstico, assim como orientação terapêutica. O sistema cardiovascular (ou macro-vascular, incluindo coração, vasos sanguíneos e volemia) sofre grande impacto nos casos de sepse grave e, sobretudo, de choque séptico (4).

O presente estudo foi proposto para investigar o método de STE na detecção de disfunção miocárdica e o comportamento do *strain* miocárdico na sepse, como marcador isolado ou associados aos outros marcadores de gravidade da doença.

Este estudo fez parte do projeto intitulado “Investigação de novos biomarcadores em doenças humanas por plataformas de alto desempenho: NEBiD”, formulada pelo Núcleo de Excelência no Estudo de Biomarcadores em Doenças Humanas (NEBiD) e submetida ao Edital SECTES/FAPEMIG No. 19/2013. O NEBiD foi cadastrado no Diretório de Grupos do CNPq e é constituído por pesquisadores de várias instituições de ensino superior e de pesquisa do estado de Minas Gerais envolvidos com o estudo de biomarcadores em doenças humanas. O NEBiD foi constituído como proposta de se estabelecer um grupo de referência no estudo de biomarcadores relacionados a processos inflamatórios/imunes de doenças humanas.

Este projeto encontra-se também incluído no âmbito do Brazilian Group for Sepsis Investigation (BRASIS). A coleta dos dados iniciou em 2010 e na sua terceira etapa, com início em outubro de 2014, esta coorte contou com minha participação juntamente com outras duas alunas de doutorado do programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical. Os subprojetos envolveram a avaliação de novos biomarcadores prognósticos na sepse como interleucina-3, e a avaliação de vias de sinalização celular relacionadas ao recrutamento e ativação de neutrófilos. Em dezembro de 2014, iniciei a realização dos exames de ecocardiografia. Os exames foram executados por um único examinador, sendo assim houve necessidade de superação de obstáculos de ordem logística como disponibilidade para realização do ecocardiograma em tempo hábil, incluindo disponibilidade de aparelho no momento da inclusão dos pacientes com sepse e após sete dias da admissão. O estudo contou com a ajuda de uma equipe bastante dedicada que foi responsável pelo rastreamento diário de pacientes elegíveis, coleta de material biológico, coleta de dados e o acompanhamento clínico de todos os pacientes incluídos. Tive a oportunidade de participar ativamente da elaboração e organização do banco de dados referentes aos dados ecocardiográficos e das análises estatísticas iniciais. Esta coorte é desenvolvida pelo Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI), do qual faço parte. O NIIMI está cadastrado no Diretório de Grupos do CNPq e é um grupo pioneiro no desenvolvimento de pesquisa em medicina intensiva no estado de Minas Gerais e na UFMG, sendo “sepse e biomarcadores” uma de suas principais linhas de pesquisa.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 SEPSE

#### 2.1.1 Epidemiologia da sepse

A sepse é considerada a décima causa de morte nos Estados Unidos da América (EUA) representando 10% das admissões em Terapia Intensiva neste país (5). O número de casos nos EUA é superior a 750.000 casos por ano, porém há variações no que diz respeito ao diagnóstico clínico da sepse grave podendo impactar no número de registro dos casos (5, 6). Um aumento progressivo da incidência de sepse grave nos EUA foi observado com taxas de 13% ao ano (6).

No Brasil um estudo epidemiológico desenvolvido em 2003 abrangendo 65 hospitais de todas as regiões do país apontou uma incidência de sepse de 16,7% em UTIs, sendo a sepse grave e o choque séptico as principais causas de óbito em terapia intensiva, com uma mortalidade global de 46,6%. O estudo evidenciou uma incidência de sepse grave de 29,6% e de choque séptico de 50,8%, com mortalidade de 34,4% e 65,3% respectivamente (7).

#### 2.1.2 Definição de sepse e critérios diagnósticos

O termo sepse refere-se tradicionalmente a uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica secundária a uma agressão infecciosa. Presente há milhares de anos na literatura, inclusive em registros hipocráticos que datam o período a.c., apenas na última década do século XX a terminologia utilizada para caracterização da síndrome passou por processo de padronização. Em conferência realizada em Chicago em agosto de 1991 pelo American College of Chest Physicians e pela Society of Critical Care Medicine, definições foram elaboradas com o objetivo de aumentar a capacidade diagnóstica, melhorar a padronização do cuidado ao paciente e facilitar pesquisas na busca por protocolos e novas intervenções terapêuticas (8). O termo síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) foi proposto para a descrição do conjunto de achados clínicos e laboratoriais que refletiam uma resposta inflamatória de causa não específica, podendo ser secundária a uma grande variedade de insultos, infecciosos ou não. A SIRS foi definida como a presença de dois ou mais dos seguintes sinais:

- Temperatura corporal > 38°C ou < 36°C;
- Frequência cardíaca > 90 bpm;
- Frequência respiratória > 20 irpm ou hiperventilação indicada por Pco2

< 32 mmHg;

- Leucocitose (>12.000/mm<sup>3</sup>) ou Leucopenia (< 4.000/mm<sup>3</sup>) ou presença > 10% de formas imaturas de neutrófilos.

De acordo com as primeiras definições, quando a SIRS é resultado de um processo infeccioso confirmado, tem-se a sepse. Como infecção define-se um processo patológico causado pela invasão de tecidos, fluidos ou cavidades corporais normalmente estéreis por micro-organismos patogênicos ou potencialmente patogênicos.

Como a sepse possui um espectro clínico e fisiopatológico contínuo de gravidade, relacionado à ocorrência de disfunção orgânica e que está intimamente ligado ao seu prognóstico, estádios de gravidade foram definidos, sendo eles:

- Sepse grave: sepse associada a disfunção orgânica, alterações sugestivas de hipoperfusão (acidose láctica, oligúria e alteração do estado mental) e hipotensão (pressão sistólica < 90mmHg ou redução > 40mmHg em relação ao estado basal sem outra justificativa além da sepse).
- Choque séptico: hipotensão induzida pela sepse que persiste a despeito de ressuscitação volêmica adequada, juntamente com sinais de hipoperfusão e disfunção orgânica.

Em 2001 estas primeiras definições foram revisadas em uma conferência internacional composta por diversas sociedades norte-americanas e europeias (9). Objetivando aumento de chance de diagnóstico e tratamento mais precoces, portanto ainda priorizando a sensibilidade no diagnóstico, os termos sepse, sepse grave e choque séptico foram mantidos. Entretanto com a percepção de que tais categorias não permitiam um estadiamento claro do prognóstico destes pacientes e que o conceito de SIRS, apesar de útil, carecia de especificidade. Neste consenso a lista de sinais e sintomas de infecção foi ampliada, caracterizando-os como sendo secundários a:

- SIRS: febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia, alteração do estado mental, hiperglicemia, edema;
- Inflamação: leucocitose, leucopenia, elevação de proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT);
- Perfusão tecidual: hiperlactatemia e redução da perfusão capilar periférica;
- Alterações hemodinâmicas: hipotensão arterial, hipoxemia, redução de saturação venosa central de oxigênio, oligúria, elevação de creatinina,

alterações da coagulação, íleo, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia.

Reforçou-se também a possibilidade de que infecção e sepse poderiam ser apenas fortemente suspeitas e não objetivamente documentadas, na ausência de confirmação microbiológica. Além disso um novo modelo de estadiamento foi proposto, considerando características individuais do paciente, dados microbiológicos, resposta inflamatória e ocorrência de disfunção orgânica – ***Predisposition, Insult, Response e Organ dysfunction*** (PIRO). A potencial utilidade do modelo proposto estaria em discriminar morbidade secundária à infecção de morbidade secundária à resposta à infecção (9).

Em fevereiro de 2016 o terceiro consenso internacional, também composto por sociedades norte-americanas e europeias, trouxe novas definições de sepse e choque séptico (1). Baseado em dados disponíveis em ampla literatura desde 1992, as novas definições simplificaram a nomenclatura e o termo “sepse” agora é definido como a presença de infecção já associada a disfunção orgânica, tendo sido extinto o termo “sepse grave”. A nova nomenclatura sugere os termos “infecção sem disfunção”, “sepse” e “choque séptico”. Além disso critérios de SIRS não são mais fundamentais para se definir sepse, considerando-se o número considerável de pacientes graves com sepse que não preenchem os critérios de SIRS (10) e a falta de especificidade do termo. Entretanto a definição de disfunção orgânica para o diagnóstico da sepse passa a exigir alterações de pelo menos 2 (dois) pontos na avaliação do escore ***Sequential Organ Failure Assessment*** (SOFA) (Tabela 1) (11), e a hiperlactatemia passou a ser exigida para a definição de choque séptico, com possibilidade de diagnóstico e seleção de um grupo já mais grave de pacientes. Tais definições, muito recentes, ainda estão em discussão em sociedades referência no estudo de sepse em âmbito global e, como discutido acima, não foram adotadas no presente estudo.

Tabela 1 – Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment <sup>a</sup>

| Sistema   | PONTUAÇÃO           |                      |   |  |   |
|---|---------------------|----------------------|---|--|---|
|   | 0                   | 1                    | 2   | 3  | 4   |
| <b>Respiratório</b><br>PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg<br>(KPa) | ≥400<br>(53.3)      | <400<br>(53.3)       | <300 (40)                                       | <200 (26.7)<br>com suporte<br>ventilatório                           | <100 (13.3)<br>com suporte<br>ventilatório                        |
| <b>Coagulação</b><br>Plaquetas x 10 <sup>3</sup> /μL                      | ≥150                | <150                 | <100  | <50  | <20   |
| <b>Fígado</b><br>Bilirrubina mg/dL<br>(μmol/L)                            | <1.2<br>(20)        | 1.2-1.9<br>(20-32)   | 2.0-5.9 (33-101)                                | 6.0-11.9 (102-<br>204)   | >12.0 (204)   |
| <b>Cardiovascular</b> <sup>b</sup>  | PAM<br>≥70 mm<br>Hg | PAM<br><70 mm<br>Hg  | Dopamina <5 ou<br>Dobutamina<br>(qualquer dose) | Dopamina 5.1-15<br>ou Epinefrina<br>≤0.1 ou<br>Norepinefrina<br>≤0.1 | Dopamina >15<br>ou Epinefrina<br>>0.1 ou<br>Norepinefrina<br>>0.1 |
| <b>SNC</b><br>ECG   | 15                  | 13-14                | 10-12   | 6-9  | <6  |
| <b>Renal</b><br>Creatinina, mg/dL<br>(μmol/L)                             | <1.2<br>(110)       | 1.2-1.9<br>(110-170) | 2.0-3.4 (171-299)                               | 3.5-4.9 (300-440)  | >5.0 (440)  |
| <b>Débito urinário,</b><br>mL/d   |                     |                      |   | <500   | <200  |

FIO<sub>2</sub>= Fração Inspirada de O<sub>2</sub>; PAM= Pressão Arterial Média; SNC= Sistema Nervoso Central; ECG= Escala de Coma de Glasgow; <sup>a</sup> Tabela adaptada de Vincent et al (11); <sup>b</sup> Catecolaminas administradas em μg/Kg/min por pelo menos 1 hora.

### 2.1.3 Fisiopatologia da sepse

Sepse é uma resposta multifacetada do hospedeiro a um patógeno infectante que pode ser significativamente ampliada por fatores endógenos (5). Hoje sabemos que ela envolve ativação precoce de respostas pró e anti-inflamatórias, juntamente com importante alteração da homeostasia de vias não imunológicas como cardiovascular e neuroendócrina (5, 12).

A cascata fisiopatológica da sepse começa quando o sistema imune do hospedeiro responde a um patógeno invasor resultando em ativação da resposta imune inata (13). Isso acarreta geração e liberação de mediadores pró-inflamatórios e moléculas de sinalização que podem ser fisiológicas ou patológicas. Além disso, também ocorre liberação de mediadores anti-inflamatórios. Essas moléculas agem através de diversas cascatas sinalizadoras de transdução que em alguns casos alteram a expressão gênica e ativam alças de *feedback* positivas e negativas do sistema imune (14). Avanços recentes em relação ao dano oxidativo de lipídios identificaram produtos do metabolismo lipídico que estão envolvidos nas fases iniciais (eicosanoides) e de recuperação (lipoxinas e resolvinas) (15). A desregulação induzida pela sepse da resposta imune normal pode levar a efeitos deletérios variados incluindo miocardiopatia séptica, disfunção de múltiplos órgãos e morte nos pacientes (16).

O choque séptico é usualmente classificado como choque distributivo, relativo a hipovolemia resultante da má distribuição do volume circulatório devido vasodilatação periférica, disfunção do glicocálix e permeabilidade capilar aumentada. Essa desordem foi também descrita como sendo bifásica, com uma fase precoce hiperdinâmica envolvendo alto débito cardíaco (DC), baixa resistência vascular sistêmica (RVS) e extremidades quentes, e outra fase tardia hipodinâmica envolvendo baixo DC e má perfusão tecidual (16, 17). Acredita-se que os agentes causadores sejam os mediadores inflamatórios na circulação, através da ação direta nos cardiomiócitos e também na vasculatura periférica, acarretando alterações na resistência vascular periférica (RVP) e no retorno venoso e dessa forma afetando a performance cardíaca.

O aumento da pré-carga tem sido a intervenção primária na sepse há muito tempo e pode aumentar o DC via mecanismo de Frank Starling. No entanto, sua habilidade para isso depende do estado da função cardíaca. As medidas de pré-carga como pressão venosa central (PVC) e dimensões da veia cava inferior (VCI) fornecem informação limitada sobre a função cardíaca subjacente. Mesmo quando a responsividade a volume é sugerida por baixa PVC, aumento da variação da dimensão da VCI ou outros métodos invasivos, a ressuscitação guiada com base nessas medidas não demonstrou melhora dos desfechos (18, 19).

As mudanças na pós-carga também afetam a habilidade do coração em fornecer suprimento sanguíneo aos tecidos. Dessa forma, quando a RVS é baixa, o coração com contratilidade intrínseca deprimida pode ser capaz de aumentar o DC aparentando função preservada, quando de fato a performance cardíaca está prejudicada. Assim, a disfunção cardíaca pode se tornar aparente apenas quando a RVS retorna ao normal por vias naturais, através da recuperação da sepse, ou por vias artificiais, através do uso de vasopressores. Boissier e colaboradores (20) demonstraram essa relação inversa entre fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e RVS em pacientes sépticos.

Acredita-se que desarranjos na fisiologia dos cardiomiócitos exerçam um papel predominantemente em nível microcirculatório (21) e que moléculas inflamatórias sejam responsáveis por esses efeitos pleiotrópicos (16). Esse dano ocorre através de alterações na permeabilidade endotelial, que provoca edema e através da migração aumentada de neutrófilos para o interstício, deposição de fibrina e em alguns casos ativação da cascata de coagulação (22).

O aumento do estresse oxidativo pode induzir disfunção mitocondrial e alteração do manejo normal de cálcio (23). Apesar das diversas alterações envolvidas



na disfunção cardíaca séptica, vários estudos clínicos demonstraram sua reversibilidade (21, 24, 25).

Estudos com ressonância magnética cardíaca detectaram mudanças que sugerem estado metabólico alterado, um padrão distinto daquele visto na isquemia e na necrose sendo o primeiro consistente com reversibilidade (26).

#### **2.1.4 Disfunção orgânica na sepse**

Embora extensamente estudados, os mecanismos responsáveis pela disfunção orgânica na sepse ainda não foram completamente elucidados. De maneira semelhante à falência de múltiplos órgãos (FMO) que ocorre em pacientes vítimas de politrauma, a ativação do sistema imune inato com liberação excessiva de mediadores pró e anti-inflamatórios e a baixa oxigenação tecidual possuem papel central (5, 27).

Vários fatores incluindo hipotensão, redução da capacidade de deformação das hemácias e trombose microvascular contribuem para a redução da liberação celular de oxigênio no contexto de choque séptico. Inflamação pode causar disfunção endotelial acompanhada de perda da integridade e morte celular dando origem ao edema subcutâneo e intracavitário. Além disso, o dano mitocondrial causado pelo estresse oxidativo e outros mecanismos prejudicam o aproveitamento celular de oxigênio (5).

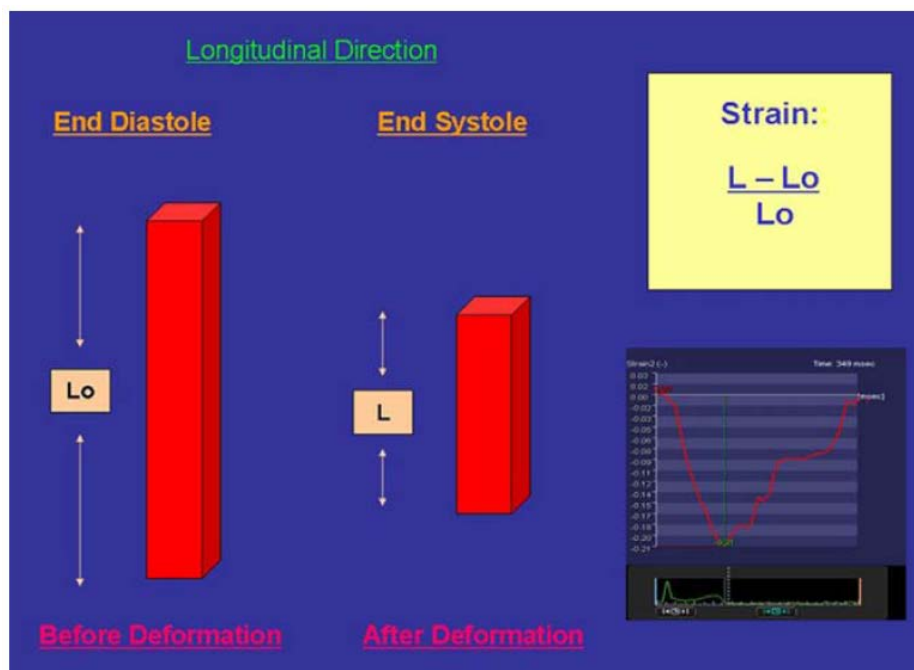
A morbidade cardiovascular na sepse pode se manifestar como falência circulatória, disfunção ou lesão miocárdica contribuindo para pior desfecho clínico (28-30).

## **2.2 ECOCARDIOGRAFIA *SPECKLE TRACKING STRAIN***

### **2.2.1 Definição de *strain***

O *strain* reflete a deformação do miocárdio em relação ao seu comprimento inicial (31). O *strain* conhecido como Lagrangiano é matematicamente definido como a mudança no comprimento da fibra miocárdica durante o estresse na sístole final comparado ao seu comprimento basal na diástole final, sendo normalmente expresso em porcentagem (Figura 1) (32).

Figura 1 – Padrão de deformação miocárdica em sentido longitudinal



Fonte: Pavlopoulos *et al.*, 2008.

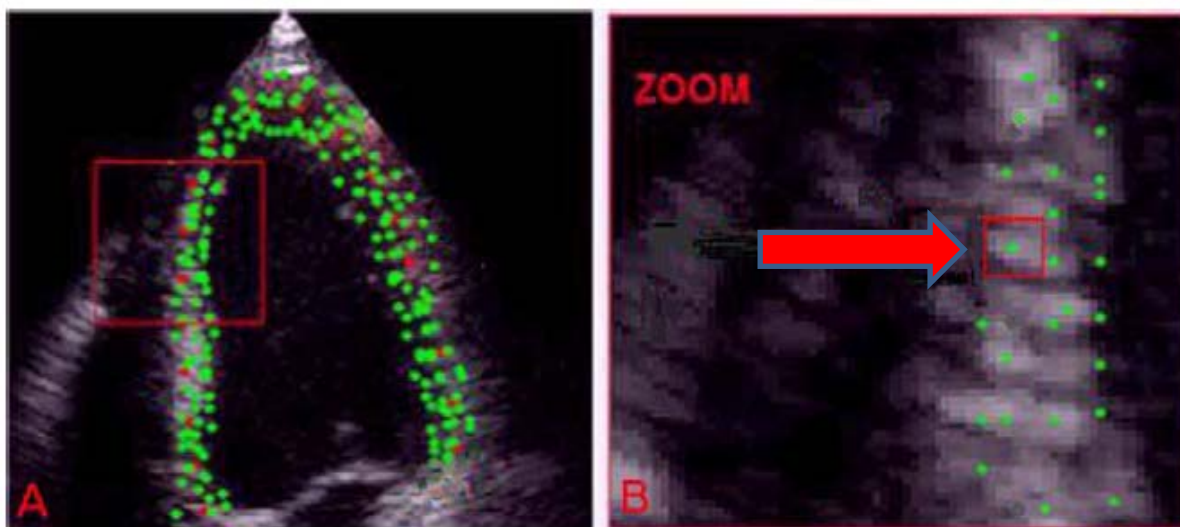
Lo: comprimento diastólico basal L: Comprimento após deformação.

Por convenção, um valor positivo do *strain* reflete o estiramento em relação ao seu tamanho original, enquanto um valor negativo está relacionado ao seu encurtamento.

### 2.2.2 Definição de speckle tracking

Os *speckles* (do inglês, pontos) foram descritos por Burckhardt como estruturas granulares formadas por inúmeros pontos diminutos, resultantes das interfaces existentes nos tecidos e que refletem os ecos de maneira difusa (33). Os *speckles* conferem padrões específicos a cada região, como se fossem uma “impressão digital”, e, por serem estáveis, sua localização pode ser acompanhada ao longo do tempo, possibilitando obter informações mais refinadas durante o ciclo cardíaco (34, 35) (figura 2).

**Figura 2 – Padrão representativo dos *speckles* no miocárdio**



Fonte: Leitman *et al.*, 2004.

A imagem de *strain* miocárdico foi inicialmente desenvolvida como uma extensão da imagem do Doppler tecidual. No entanto dada a dependência de ângulo da imagem do Doppler, somente *strain* longitudinal poderia ser obtido com essa abordagem (36, 37).

A técnica ecocardiográfica conhecida como *speckle tracking* (STE), posteriormente desenvolvida, se baseia na análise da imagem em escala de cinza. O uso de programas de computador apropriados permite o rastreamento (*tracking*) quadro a quadro dos *speckles*, através de todo o ciclo cardíaco, por meio do algoritmo da soma das diferenças absolutas (Figura 3) (34, 35, 38-40).

**Figura 3 – Ilustração simplificada das etapas técnicas do *speckle tracking strain***

Aquisição de imagem ecocardiográfica bidimensional de boa qualidade.



Utilização de um software de análise para identificar os pontos que exibem padrões específicos do miocárdio e representam sua impressão digital (*speckles*).



Rastreamento dos movimentos dos *speckles*, padrões quadro a quadro, em todas as direções durante o ciclo cardíaco, determinando a deformação do miocárdio (*strain*).

Tendo em vista que o STE possibilita o estudo do *strain* e do *strain rate* através

da escala de cinza, o *strain* derivado do STE é também denominado *strain* bidimensional, dessa forma pode ser diferenciado do *strain* obtido pelo Doppler tecidual. Essa técnica permite a avaliação da deformação miocárdica nos planos longitudinal, circunferencial e radial, uma vez que não existe dependência do ângulo de incidência do ultrassom, propiciando assim um estudo mais abrangente das propriedades funcionais relacionadas à mecânica miocárdica (34).

O método é simples e tem boa reprodutibilidade. Os estudos demonstraram que, por possibilitar a análise mais refinada da função, o STE atua como sinalizador precoce das alterações cardíacas, além de diferenciar fenótipos ecocardiográficos semelhantes (39).

### 2.2.3 Aplicações clínicas

O foco principal do STE tem sido o *strain* longitudinal global (GLS) do ventrículo esquerdo (VE), refletindo a função das fibras miocárdicas subendocárdicas, que são orientadas longitudinalmente. Essas fibras são especialmente sensíveis à isquemia e ao aumento do estresse de parede miocárdica. O método de STE tem aplicabilidade potencial ainda melhor para avaliação quantitativa da função do ventrículo direito (VD), pois diferentemente do VE, o VD possui predomínio de fibras longitudinais, e devido a isso, a maior parte da contratilidade do VD ocorre em direção da base ao ápice (41).

Uma das aplicações do método STE descrita foi a capacidade de predição de eventos na cardiomiopatia dilatada (42).

Pirat et al., investigaram pacientes com hipertensão arterial pulmonar e encontraram boa correlação entre a função sistólica do VD avaliada pelo *strain* e *strain rate* longitudinal (GLS) com a fração de ejeção do VD estimada pelo método de Simpson modificado (43).

Foi demonstrado que STE é uma técnica quantitativa reprodutível e sensível para avaliação da contratilidade ventricular em várias doenças cardiovasculares como cardiotoxicidade induzida por quimioterapia (44), amiloidose, pré-eclâmpsia e em uma população pediátrica com sepse grave (45). Orde et al., demonstraram que STE de parede livre de VD foi o único parâmetro associado a mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico (46). Tendo em vista a evolução do ultrassom em terapia intensiva, as técnicas convencionais e avançadas em ecocardiografia têm sido mais utilizadas em pacientes críticos com sepse (47, 48). Um estudo evidenciou que mudanças agudas nas pressões de enchimento do

ventrículo podem influenciar os índices de deformação miocárdica. Foi reportado que o valor absoluto do *strain rate* longitudinal foi reduzido quando ocorreu aumento da pré-carga e da pós-carga, sendo esse um fator que deve ser considerado na aplicação clínica do *strain*. Esse estudo falhou em demonstrar a piora do *strain* global longitudinal com a administração de fluido (49).

A ecocardiografia bidimensional com o *strain* é uma modalidade de imagem promissora com o potencial de fornecer importantes conclusões sobre a dinâmica do miocárdio, incluindo análise segmentar ventricular quantitativa (39, 50), além de poder se tratar de método promissor de avaliação da contratilidade do VD.

## 2.3 FUNÇÃO VENTRICULAR E SEPSE

### 2.3.1 Função sistólica e sepse

A miocardiopatia associada a sepse foi descrita pela primeira vez em 1984 por Parker e colaboradores que demonstraram redução da fração de ejeção para abaixo de 40% em pacientes com choque séptico utilizando a técnica da ventriculografia por radionuclídeos (24).

A disfunção cardiovascular é frequente em pacientes com sepse, causada primariamente pela liberação de citocinas, disfunção mitocondrial e hipóxia tecidual que leva a lesão miocárdica (28, 51). Recentemente foi descrito que vesículas da membrana externa bacteriana podem contribuir para a disfunção cardíaca induzida pela sepse (52). O acometimento da performance cardiovascular geralmente se apresenta como o surgimento de disfunção ventricular esquerda ou direita ao ecocardiograma. Entretanto, não há um critério diagnóstico formal para miocardiopatia séptica (53). Além disso, a associação entre disfunção ventricular e prognóstico na sepse não está clara. Alguns estudos mostraram que a disfunção cardiovascular na sepse está associada a piores desfechos intra-hospitalares e a longo prazo (29, 30), enquanto outros estudos não mostraram essa associação (4, 28, 54-56).

Um estudo realizado por Jardin e colaboradores na década de 1990, envolvendo 90 pacientes com choque séptico, avaliou a função cardíaca através de ecocardiograma convencional diário a partir do primeiro dia em que foi iniciado o suporte hemodinâmico (25). Esse estudo demonstrou que os pacientes sobreviventes apresentavam pior função ventricular que os não sobreviventes no momento da inclusão. No entanto, o mesmo reportou que os pacientes sobreviventes mantinham

o volume sistólico principalmente porque apresentavam melhora progressiva da fração de ejeção durante o tempo em que recebiam suporte hemodinâmico, que correspondeu a  $4,4 \pm 1,6$  dias. Por fim, os autores sugeriram que a disfunção do ventrículo esquerdo no paciente com choque séptico não acarreta risco maior de mortalidade a esses pacientes. Outro estudo, no entanto, encontrou associação entre disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, evidenciada através de fração de ejeção menor que 50% e mortalidade na sepse (57). Além disso, esse estudo reportou que disfunção diastólica, representada pela velocidade de pico diastólico mitral precoce (onda e'septal) menor que 8 cm/s, foi a preditora mais forte de mortalidade. Posteriormente Landesberg e colaboradores encontraram associação em análise univariada entre a velocidade de pico no anel mitral (*s' strain-rate*) e mortalidade na sepse (58). Entretanto, essa associação não se manteve na análise multivariada.

A disfunção miocárdica nas formas mais graves da sepse ocorre frequentemente de forma precoce e envolve ambos ventrículos (4, 59). Ainda não está claro se a disfunção miocárdica está relacionada a desfecho clínico e pode ser em parte associada com sua definição e método de avaliação (59, 60).

As medidas de mudança de área fracional e fração de ejeção podem ser influenciadas por oscilações no *status* volêmico e pré-carga do paciente, cenário comum na sepse. Sendo assim, essas medidas podem não refletir adequadamente a contratilidade subjacente, além de possivelmente não apresentarem sensibilidade adequada.

Uma série de estudos ecocardiográficos, demonstraram diferentes incidências de disfunção ventricular esquerda quando avaliadas em diferentes momentos do diagnóstico de sepse. Nas primeiras seis horas de ressuscitação houve incidência de disfunção ventricular de 18%, que aumentou para 40% após 24 horas e 60% após 2-3 dias. Foi postulado que o aumento da pós-carga secundário ao uso de vasopressores na ressuscitação do paciente, ou mesmo a resolução natural da doença explicariam esse fenômeno (61, 62). Dessa forma, Viellard-Baron descreveu em uma revisão sobre miocardiopatia associada a sepse que as medidas de fração de ejeção na realidade refletem mais a pós-carga ventricular esquerda que sua contratilidade intrínseca. Nesse contexto a miocardiopatia não é usualmente associada a pressões de enchimento elevadas, possivelmente devido aumento da complacência do ventrículo esquerdo e por disfunção ventricular direita frequentemente associada. Apesar da falta de evidências correlacionando a disfunção ventricular com prognóstico na sepse, o autor aponta para a existência um grupo de pacientes hiper cinéticos, ou seja, taquicárdicos, com fração de ejeção

elevada e cavidade ventricular esquerda reduzida à despeito de adequada ressuscitação volêmica, que poderia retratar um estado de profunda vasoplegia associado a maiores taxas de mortalidade (63).

Uma meta-análise, que incluiu 14 estudos e uma amostra com mais de 750 pacientes, não encontrou relação entre diferenças na função ventricular do VD ou VE e mortalidade na sepse grave ou choque séptico através dos métodos ecocardiográficos convencionais, além disso, quando indexado pela superfície corporal dos pacientes as dimensões do ventrículo esquerdo foram similares entre os sobreviventes quando comparado aos não sobreviventes (64). Entretanto, técnicas ecocardiográficas convencionais podem sofrer influência de fatores agravantes potencialmente envolvidos na sepse como sobrecarga de volume, níveis elevados da pressão expiratória final, atelectasia, hipóxia ou hipercapnia, entre outros (46).

### **2.3.2 Função diastólica e sepse**

Na ausência de doença cardíaca infiltrativa ou restritiva, a diástole é a principal determinante da complacência do VE (65). Mesmo que a pressão diastólica final do VE (PD2VE) seja inicialmente baixa na miocardiopatia séptica, ela pode aumentar à medida que a função diastólica piora, independentemente da função sistólica. O aumento da pré-carga pode levar à elevação adicional da PD2VE através do aumento do volume diastólico final. Brown e colaboradores (66) reportaram que disfunção diastólica (DD) foi mais comum em pacientes que receberam maior volume de fluido intravenoso. Mahjoub e colaboradores (67) demonstraram menor aumento da PD2VE em pacientes sépticos que responderam a volume que naqueles não respondedores, demonstrando os efeitos variados da reposição volêmica dependendo da função cardíaca subjacente.

Uma suposta explicação para os efeitos deletérios da DD na sepse é que as pressões de enchimento elevadas nas câmaras esquerdas levam ao aumento da pressão na circulação pulmonar, no ventrículo direito e nos tecidos periféricos, acarretando aumento de líquido extravascular pulmonar e edema tecidual.

O método preferido para avaliação da função diastólica é a velocidade do anel mitral derivada do Doppler tecidual durante a diástole precoce ( $e'$ ), com menores valores correspondendo a pior função diastólica (65). A relação entre a velocidade de pico do fluxo mitral na diástole precoce (E) e a velocidade diastólica do anel mitral ao Doppler tecidual ( $E/e'$ ) foi comprovadamente correlacionada com a pressão atrial esquerda, um substituto para a pressão capilar pulmonar em cunha (65) e maiores

valores refletem pressão elevada.

O valor da relação E/e' e da onda e' em predizer prognóstico foi avaliada em pacientes sépticos com resultados conflitantes. Três estudos reportaram menor e' em não sobreviventes comparado com sobreviventes (57, 58, 68), e outros dois estudos demonstraram que relação E/e' elevada foi preditora independente de mortalidade intra-hospitalar (68, 69). Uma meta-análise realizada em 2015 (70) que incluiu sete estudos e 636 pacientes encontrou prevalência de 20 a 57% de DD e risco relativo de morte de 1,82 (IC 95%; 1,12-2,97; p=0,002). Uma atualização realizada em 2017 (71) com 1507 pacientes encontrou menor e' lateral e maior relação E/e' entre os não sobreviventes. Interessantemente, Brown e colaboradores (66) reportaram mortalidade aumentada apenas em pacientes com baixo grau de DD, com relaxamento alterado e mínima elevação da PD2VE, no entanto esses pacientes receberam significativamente menos fluido que aqueles com DD mais grave, 2,6 L versus 5,5 litros, antes do ecocardiograma inicial e dessa forma eles podem ter recebido ressuscitação volêmica inadequada. Enquanto a onda e' é considerada ser relativamente independente de pré-carga (65), esse último achado sugere que existe uma ligação entre reposição volêmica e o desarranjo na função diastólica. Em contraste, vários outros estudos falharam em detectar associação entre DD e mortalidade, precoce ou tardia (considerando seguimento de até um ano) em pacientes com sepse grave e choque séptico (4, 55, 72-74).

Lanspa e colaboradores (54) encontraram melhor viabilidade na avaliação diastólica simplificada comparada à diretriz da Sociedade Americana de Ecocardiografia de 2009 sem redução do valor preditivo.

## 2.4 FUNÇÃO VENTRICULAR AVALIADA ATRAVÉS DO *STRAIN* NA SEPSE

A técnica ecocardiográfica STE é um método relativamente novo e sensível para avaliar a função ventricular e pode detectar disfunção miocárdica não observada através da ecocardiografia convencional (46, 75, 76). Vários estudos corroboraram com os achados de que o *strain* detecta de forma mais sensível a disfunção ventricular presente em pacientes sépticos (77-79). Um estudo experimental demonstrou que duas horas após a injeção de endotoxina lipopolissacarídeo em coelhos o *strain* global longitudinal estava reduzido anteriormente à fração de ejeção (80). A ecocardiografia utilizando *strain* representa uma medida gerada pelo *software* e é potencialmente mais objetiva que outras medidas ecocardiográficas (55). Além disso, foi demonstrado que o *strain* global longitudinal (GLS) é diretamente



proporcional a outros marcadores de gravidade como elevação da troponina, níveis séricos de lactato e saturação venosa central, independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (58, 81).

Em pacientes estratificados usando escores de gravidade de sepse, incluindo o SOFA score, pacientes mais graves apresentavam pior GLS (79). Observa-se discrepância nos valores de corte do *strain* utilizados nos estudos em sepse. Isso provavelmente se deve a múltiplos fatores, incluindo diferenças nas propriedades dos *softwares* e na tecnologia STE dos fabricantes. Uma meta-análise com 24 estudos incluindo pacientes sadios ou pacientes controles mostrou valores normais de GLS de VE variando entre -15,9% e -22,1%, com média de -19,7% (82).

Em um estudo observacional prospectivo em pacientes com sepse grave e choque séptico, Lanspa e colaboradores demonstraram que não foi possível classificar quase 60% das funções diastólicas na população estudada utilizando as definições preconizadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (54). Um estudo realizado por Landesberg e colaboradores em 2014 demonstrou associação entre *strain* diastólico medido através da onda diastólica de enchimento precoce pelo *strain* longitudinal e mortalidade intra-hospitalar (58).

Recentemente Orde e colaboradores investigaram a função biventricular através do STE em 60 pacientes com sepse grave ou choque séptico, demonstrando disfunção miocárdica frequente nas primeiras 24 horas do diagnóstico. Além disso, esse estudo detectou maior sensibilidade do STE na avaliação da disfunção sistólica biventricular em comparação à técnica ecocardiográfica convencional. Nesse estudo a incidência de disfunção ventricular esquerda e direita baseada no *strain* foi duas vezes maior que aquela detectada pela ecocardiografia convencional. O valor de corte do *strain* global longitudinal foi de -17% para o ventrículo esquerdo e de -21% para o ventrículo direito. A disfunção ventricular esquerda avaliada através do *strain* não se correlacionou com sobrevida. Por fim, a detecção de disfunção ventricular direita importante, avaliada através do STE, foi associada a pior prognóstico em um seguimento realizado com 30 e 180 dias (46).

Em um estudo desenvolvido com 149 pacientes consecutivos admitidos em unidade de terapia semi-intensiva com sepse ou choque séptico foram obtidas 115 imagens ecocardiográficas com *strain* nas primeiras 24 horas. Esse estudo acessou a relevância prognóstica da função ventricular avaliada através do *strain* e da fração de ejeção em um seguimento de sete e 28 dias. O valor de corte para o *strain* global longitudinal ventricular esquerdo utilizado foi de -15%. A fração de ejeção ventricular esquerda não apresentou valor prognóstico. O *strain* global longitudinal do ventrículo

esquerdo ajustado para a idade apresentou correlação limítrofe com mortalidade com 28 dias de seguimento e foi estatisticamente significativa no acompanhamento mais curto de sete dias. O estudo concluiu que a avaliação precoce da função sistólica através do *strain* na sepse pode ser um alvo para futuros estudos maiores devido a possibilidade de impactar na decisão clínica e no tratamento do paciente durante a internação hospitalar (83).

Em coorte retrospectiva desenvolvida por Dalla e colaboradores foram avaliados 48 pacientes com sepse grave e choque séptico, 24 pacientes com trauma maior sem sepse e 16 controles sadios (75). O ecocardiograma foi realizado com 48 horas da admissão no centro de terapia intensiva. A função biventricular avaliada através do *strain* foi menor em pacientes com sepse grave e choque séptico quando comparada a pacientes com trauma maior sem sepse. Além disso, o *strain* detectou disfunção ventricular esquerda em pacientes com sepse, não detectada através da medida da fração de ejeção, que se encontrava preservada nesses pacientes, tendo sido usado -15% como limite inferior do GLS de VE (75).

Um grande estudo prospectivo realizado em população asiática, que incluiu 111 pacientes com choque séptico, reportou que pacientes com pior *strain* global longitudinal de ventrículo esquerdo apresentaram maior mortalidade no CTI e intra-hospitalar. Além disso o valor de corte do strain de -13% apresentou a melhor sensibilidade e especificidade (AUC: 0,79) para mortalidade. Foi evidenciado que GLS do ventrículo esquerdo foi preditor independente de morte quando considerado tanto como variável contínua quanto dicotômica utilizando o valor de corte de -13% (77). No entanto outro estudo menor publicado em 2015 não confirmou esse resultado. De Geer e colaboradores não demonstraram diferença estatisticamente significativa no GLS de sobreviventes quando comparado a não sobreviventes em uma coorte com 50 pacientes com choque séptico (55).

Em estudo subsequente, Ng e colaboradores reportaram que o *strain* pode identificar disfunção ventricular significativa em pacientes com choque séptico, não detectável com ecocardiografia convencional. Além disso, o estudo demonstrou a natureza reversível da disfunção miocárdica na sepse, sendo o *strain* útil no diagnóstico e monitorização da disfunção miocárdica induzida pela sepse. Esse estudo comparou 33 pacientes com choque séptico versus 29 pacientes com sepse. Foram realizados ecocardiogramas com 24 horas da admissão no CTI, 72 horas após ou conforme recuperação (76).

Um estudo retrospectivo no qual se avaliou função ventricular na primeira semana da admissão no CTI, e não nas primeiras 24 horas, reportou falha do GLS

do ventrículo esquerdo em prever mortalidade em pacientes com sepse e choque séptico, no entanto a redução do valor absoluto do *strain* do segmento basal anterior foi associada a mortalidade intra-hospitalar (84).

Mais recentemente alguns estudos demonstraram a influência das condições hemodinâmicas como taquicardia e aumento das pressões de enchimento nas medidas de *strain* ventricular em pacientes sépticos (20, 85).

Os estudos que examinaram o valor do STE em prever mortalidade na sepse demonstraram resultados conflitantes (28, 46, 75, 83, 86). A natureza reversível da disfunção miocárdica e as diferenças na gravidade da apresentação da doença dificultam a avaliação do valor prognóstico do STE nos pacientes sépticos (76) e pode contribuir para essa controvérsia.

Recentemente foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de relacionar *strain* a mortalidade na sepse (86). Os autores reportaram que não foi possível realizar uma meta-análise devido heterogeneidade dos estudos realizados com essa finalidade. Foi ressaltado que havia diferenças nos critérios de inclusão e exclusão, no momento da realização dos ecocardiogramas, na tecnologia do *strain* fornecida por diferentes fabricantes e no valor inferior de referência do *strain* na sepse dificultando essa análise. Um sumário das maiores limitações na literatura em ecocardiografia na miocardiopatia séptica foi descrito na figura 4. Por fim, foram selecionados cinco estudos observacionais prospectivos, que incluíram 561 pacientes, e possuíam qualidade metodológica moderada a alta de acordo com a escala Newcastle–Ottawa. Três estudos demonstraram que pior GLS estava associado a maior mortalidade (58, 77, 83) enquanto dois estudos não mostraram associação significativa (46, 55), dessa forma foram observados dados conflitantes no que concerne à relação entre *strain* e mortalidade na sepse (86).

Sendo assim, ainda não foi definido se a alteração transitória da função biventricular na sepse detectada através do STE se correlaciona com marcadores de gravidade da sepse, e se pode ser preditora de resposta desfavorável à terapia instituída facilitando intervenção precoce.

Figura 4 – Limitações gerais da literatura sobre ecocardiografia em miocardiopatia séptica <sup>a</sup>

### Limitações da população

### Impacto potencial

|  |  |
|--|--|
| Estudos observacionais com amostra pequena                                 | ↑ Fatores confusionais e vieses  |
| Classificação heterogênea de sepse (SOFA, SIRS) e gravidade                | Valor prognóstico sujeito à colinearidade entre a gravidade e os desfechos adversos        |
| Função cardíaca basal desconhecida   | Contraposição entre disfunção crônica e aguda pode alterar diagnóstico                     |
| Variação nas comorbidades  | Interação complexa entre comorbidades, infecção aguda e o tratamento dificulta comparações |
| Variação nos tratamentos (ventilação mecânica, vasopressores, inotrópicos) | Intervenções terapêuticas afetam a função cardíaca e podem alterar desfechos               |

### Limitações dos dados

### Impacto potencial

|  |  |
|--|--|
| Momento variável do ecocardiograma inicial                         | História natural da doença e tratamento anterior ao exame inicial podem alterar achados  |
| Variabilidade do intervalo e do número de ecocardiogramas seriados | Ressuscitação contínua pode alterar a função cardíaca através de fatores intrínsecos (e.g., aumento de contratilidade) e extrínsecos (mudanças na pré-carga) |
| Valores de referência baseados em pacientes estáveis               | Não estão definidos valores de função normal no contexto de sepse  |
| Valores de GLS não padronizados entre diferentes fabricantes       | Difícil comparação de valores de GLS entre diferentes <i>softwares</i>   |

GLS: *strain* global longitudinal, SIRS: Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, SOFA: Avaliação de Falência Orgânica Sequencial.

<sup>a</sup>Adaptada de Ehrman *et al.*, 2018 (53).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Avaliar a utilidade do estudo da função biventricular através do método de *speckle tracking strain* (STE) em pacientes críticos portadores de sepse, no que concerne à identificação precoce de disfunção cardíaca e associação com parâmetros de gravidade da sepse, com potencial prognóstico.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

Avaliar a frequência de disfunção ventricular pelo método de STE em pacientes com sepse;

Comparar os achados do STE com os achados obtidos utilizando-se métodos convencionais (ecocardiograma, marcadores de lesão e estress miocárdicos);

Correlacionar medidas de função biventricular através do método STE com a gravidade da sepse;

Correlacionar medidas de função biventricular através do método de STE com desfechos clínicos de pacientes sépticos, quais sejam a mortalidade hospitalar por qualquer causa e tempo de internação no CTI e no hospital;

Comparar os valores do *strain* ao diagnóstico da sepse e ao final da primeira semana de tratamento.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 SUJEITOS DA PESQUISA E LOCAL

Este estudo foi conduzido no centro de terapia intensiva (CTI) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) em Belo Horizonte. A unidade possui 18 leitos, destinados ao atendimento de pacientes em pós-operatório ou com condições críticas de caráter clínico.

Todos os pacientes adultos (idade  $\geq 18$  anos), com sepse ou choque séptico, diagnosticados há menos de 48 horas, internados no CTI do Hospital das Clínicas da UFMG, foram considerados para potencial inclusão.

Um estudante de mestrado visitou a unidade diariamente para proceder à busca de novos casos, e a inclusão de pacientes elegíveis. Os pacientes internados no CTI são procedentes da unidade de pronto atendimento, das enfermarias ou do bloco cirúrgico daquele hospital, além de outras unidades de pronto atendimento do estado ou município.

### 4.2 DESENHO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Este foi um estudo de coorte, prospectivo, observacional.

#### 4.2.1 Critérios de inclusão

- Idade  $\geq 18$  anos;
- Pacientes internados em Centro de Terapia Intensiva;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (permitiu-se assinatura por um familiar ou responsável caso o paciente não estivesse consciente ou com condições de discernimento adequadas);
- Paciente com suspeita clínica ou com confirmação microbiológica de sepse. Os pacientes deveriam apresentar no mínimo 2 de 4 critérios de SIRS: temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; frequência cardíaca  $> 90$  bpm; frequência respiratória  $> 20$  irpm ou hiperventilação indicada por  $\text{Pco}_2 < 32$  mmHg; e leucocitose ( $>12.000/\text{mm}^3$ ) ou Leucopenia ( $<4.000/\text{mm}^3$ ) ou presença  $> 10\%$  de formas imaturas de neutrófilos.

A suspeita de sepse foi definida como a expressão clara da suspeita de uma condição infecciosa grave por parte dos médicos assistentes, associada ao início de tratamento antimicrobiano e à realização de propedêutica direcionada ao

esclarecimento da provável infecção.

Sepse confirmada foi definida pela documentação microbiológica de uma infecção grave, devendo-se assim haver isolamento de pelo menos um microorganismo considerado patogênico, não mais do que 48h antes da inclusão no estudo, e para o qual os médicos assistentes tivessem direcionado a terapêutica antimicrobiana.

Os pacientes incluídos foram classificados como tendo sepse grave ou choque séptico, de acordo com as definições do segundo consenso de sepse (8, 9).

#### 4.2.2 Critérios de exclusão

- Uso de antibióticos supostamente ou comprovadamente eficazes contra o processo infeccioso em questão por mais de 48h;
- Pacientes sob cuidados paliativos (ênfase em conforto);
- Pacientes com expectativa de óbito para as próximas 24h;
- Infecções crônicas, localizadas (e.g. osteomielite crônica), sem SIRS;
- Paciente submetido a cirurgia de grande porte nos últimos 5 (cinco) dias (permitida a inclusão de pacientes submetidos a cirurgia para controle do foco infeccioso);
- Pacientes imunossuprimidos graves: portadores de HIV com linfócitos CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>; pacientes em terapia imunossupressiva pós-transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea; pacientes neutropênicos (abaixo de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> ou abaixo de 1000/mm<sup>3</sup> com tendência a queda); pacientes que tivessem sido submetidos à quimioterapia nos últimos 28 dias ou a outras terapias imunossupressoras; pacientes em uso crônico de corticoide em doses imunossupressoras (equivalente a 10mg/dia de prednisona por ≥ 30 dias ou 40mg de prednisona por ≥ 10 dias).
- Pacientes com doença cardíaca prévia que cause disfunção ventricular, incluindo especialmente miocardiopatias, doenças valvares e insuficiência coronariana;
- Pacientes apresentando arritmia supraventricular no momento da captura das imagens ecocardiográficas;
- Pacientes com imagem insuficiente para análise do *speckle strain*.

## 4.3 COLETA DE DADOS E AMOSTRAS

### 4.3.1 Dados clínicos

Os pacientes incluídos foram acompanhados desde a admissão na UTI (ou imediatamente após o diagnóstico de um episódio de sepse grave ou choque séptico diagnosticado durante a internação na unidade) até a alta hospitalar, ou até o óbito, caso este tenha ocorrido durante a internação.

Utilizou-se questionário padronizado para coleta de dados referentes às informações laboratoriais e clínicas, as quais foram obtidas prospectivamente, e digitadas em banco de dados criado utilizando-se o programa EpiData versão 3.1 As variáveis coletadas foram:

- Idade (anos);
- Sexo (masculino, feminino);
- Presença de comorbidades (insuficiência cardíaca sistólica ou em classe funcional NYHA  $\geq$  II; doença pulmonar obstrutiva crônica confirmada; cirrose hepática; insuficiência renal crônica dialítica e não dialítica; hipertensão arterial sistêmica; diabetes mellitus; infecção pelo HIV; neoplasia sólida ou hematológica);
- Tipo de internação (clínica, cirúrgica);
- Escores de gravidade SOFA (dias 1, 3 e 7) (87, 88) e APACHE II (89);
- Exames laboratoriais de rotina em terapia intensiva (níveis de hemoglobina, leucócitos totais, neutrófilos, bastonetes, eosinófilos, plaquetas, lactato arterial, PCR, ureia, creatinina, pH, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, alanino aminotransferase, aspartato aminotransferase);
- Ocorrência de disfunções orgânicas (cardiovascular, respiratória, renal, hematológica) e necessidade de terapias de substituição orgânica (aminas vasoativas, inotrópicos, ventilação mecânica, terapia substitutiva renal);
- Tempo de internação hospitalar (dias) e em terapia intensiva (dias).

### 4.3.2 Dados ecocardiográficos

Foi realizado ecocardiograma bidimensional e avaliação da função biventricular através do *speckle tracking strain*. Os exames ecocardiográficos foram executados por um único examinador especialista em cardiologia e ecocardiografia:



Foi realizado nas primeiras 24 horas seguintes à inclusão (D1), e no D7 com aparelho portátil de Ecocardiografia pertencente ao HC UFMG, (Vivid q, General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, EUA), equipado com um transdutor eletrônico de frequência variável de 4-12MHz de alta resolução. Os estudos envolveram o emprego das técnicas de ecocardiografia uni e bidimensional, Doppler pulsado e contínuo, guiados por mapeamento de fluxo em cores, conforme técnica de exame já estabelecida (90, 91). A fração de ejeção foi calculada utilizando o método de Teichholz. Para avaliar as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo foi empregado o Doppler tecidual, obtendo-se o índice E/e' médio. Foram empregados vários parâmetros para o estudo da função do ventrículo direito, como índice de performance miocárdica, deslocamento do anel tricúspide ao modo M e a análise de sua contratilidade ao bidimensional. Estudamos a função biventricular utilizando o método de *speckle tracking strain*.

Para o cálculo do índice ao Doppler da performance miocárdica do ventrículo direito, a velocidade do fluxo tricúspide foi medida no corte apical de quatro câmaras, com a amostra de volume do Doppler pulsado posicionada na extremidade dos folhetos da valva tricúspide ou no centro do anel tricúspide durante a diástole (92).

A presença e quantificação da regurgitação tricúspide foram determinadas pelo Doppler com mapeamento de fluxo em cores. A medida da velocidade máxima da regurgitação tricúspide foi usada para obtenção do gradiente átrio direito/ventrículo direito através da equação de Bernoulli modificada (Gradiente de pressão =  $4 \times V^2$ ). O gradiente assim obtido foi considerado estimativa não invasiva da pressão sistólica em artéria pulmonar (PSAP) (90, 91), na ausência de estenose pulmonar, através da fórmula:  $PSAP = 4 V^2 + \text{Pressão no átrio direito}$ .

O Doppler tecidual, permite a medida direta das velocidades de contração e relaxamento do músculo cardíaco, podendo-se analisar também a função do ventrículo direito. No corte apical de 4 (quatro) câmaras, no segmento basal da parede livre do ventrículo direito, foram medidas as velocidades de contração e expansão longitudinal, determinando-se o pico sistólico (S) e as velocidades na proto (E') e telediástole (A').

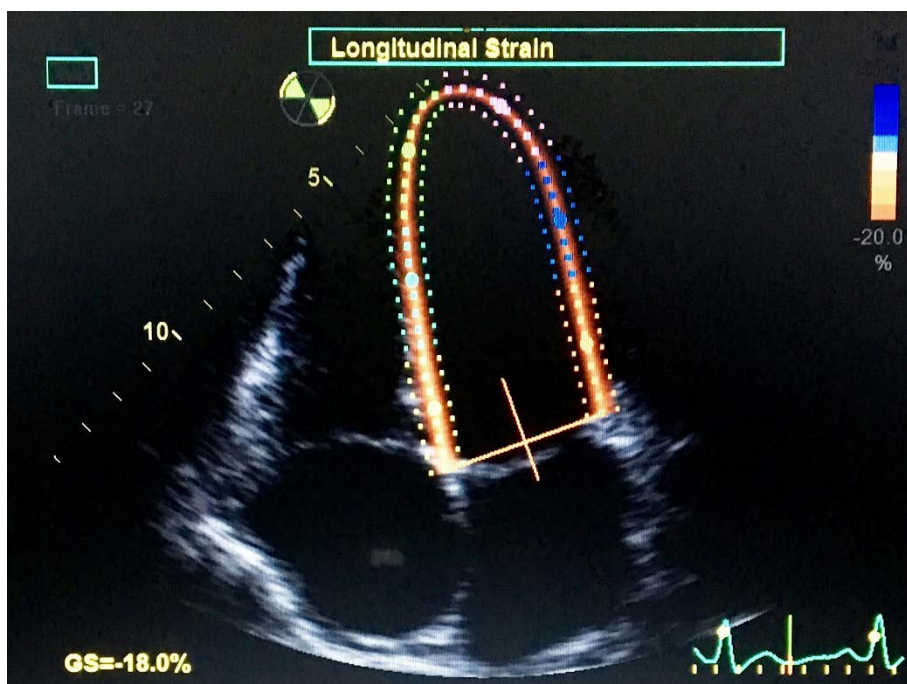
Para avaliação do *speckle tracking strain*, foram obtidas imagens bidimensionais do ventrículo esquerdo nas incidências apical 4 (quatro) câmaras, apical 2 (duas) câmaras e apical 3 (três) câmaras, utilizando uma taxa de aquisição maior que 44 *frames/seg*. Em cada plano foram obtidos três ciclos cardíacos consecutivos ao final da expiração, quando possível, e armazenados digitalmente para análise *off-line*. A análise das imagens foi realizada *off-line* em um computador,

utilizando *software* de análise e função de imagem automatizada (EchoPAC PC, versão 113; GE Healthcare, Fairfield, CT, EUA) conforme previamente descrito (93). O ventrículo esquerdo foi dividido em 18 segmentos, e cada segmento foi analisado individualmente. Com a utilização do *software* foi medido o *strain* longitudinal como anteriormente descrito (39). O *strain* longitudinal foi avaliado nas paredes do VE nas três incidências apicais e o valor médio dos seis segmentos em cada incidência foi utilizado para comparações. A medida do *strain* global longitudinal foi obtida através da divisão da soma do *strain* de todos os 18 segmentos das paredes do VE por 18. As imagens com rastreamento inadequado da borda miocárdica (dois ou mais segmentos) foram excluídas das medidas de *strain* (Figura 5). O *strain* longitudinal bidimensional do VD foi obtido a partir da incidência apical quatro câmaras. As paredes septal e lateral do ventrículo direito foram rastreadas (*tracked*) e então divididas em três segmentos resultando em um total de seis segmentos do VD (Figura 6) (94, 95).

Os valores dos dados ecocardiográficos obtidos nos pacientes com sepse foram avaliados em relação à:

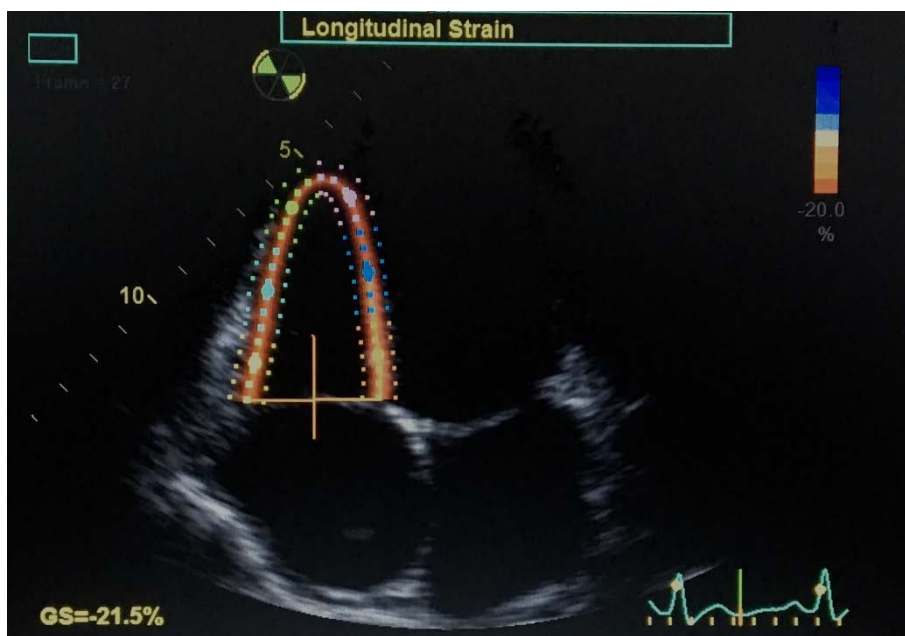
- Mortalidade no 28º dia após o início da infecção, no CTI e na internação hospitalar.
- Gravidade da doença de acordo com os escores previamente citados, incluindo-se então a avaliação sobre falência orgânica, necessidade de uso de aminas vasoativas e ventilação mecânica.
- Variáveis demográficas (idade e sexo) e presença de comorbidades.

Figura 5 – Detecção dos *speckles* no corte apical de quatro câmaras (*strain* longitudinal ventricular esquerdo normal)



Fonte: Imagem adquirida de Indivíduo participante do estudo (número 25)

Figura 6 – Detecção dos *speckles* no corte apical de quatro câmaras (*strain* longitudinal ventricular direito normal)



Fonte: Imagem adquirida de Indivíduo participante do estudo (número 25)

#### 4.4 COLETA E PROCESSAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO

As amostras de soro foram obtidas a partir do sangue coletado para os exames da rotina diária da terapia intensiva. Para este estudo, utilizou-se amostras

de sangue coletadas no dia da inclusão (dia 1) e nos dias 3 e 7 de seguimento.

#### 4.5 CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral foi feito para detectar um aumento de 10% do *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo após sete dias de tratamento em relação a admissão por sepse. O valor de 10% foi baseado em estudos que empregaram o *strain* para avaliar o efeito cardiotoxíco de drogas quimioterápicas. Em uma revisão sistemática (96), uma redução de 10% a 15% do *strain* global longitudinal durante a quimioterapia foi o parâmetro mais importante na predição de cardiotoxicidade, definida por redução da fração de ejeção do VE ou surgimento de insuficiência cardíaca.

A amostra foi calculada considerando o valor do *strain* global de  $19,7 \pm 2,5\%$  (82), erro alfa de 0,05, poder estatístico de 95%, obtendo-se uma amostra de 23 pacientes nos dois tempos (à admissão e ao final de sete dias).

Como às vezes não é possível obter imagem satisfatória para medida ecocardiográfica de *speckle strain*, e que alguns pacientes podem evoluir para o óbito antes do segundo exame, optou-se pela inclusão de mais 10% do número inicial para garantir que seriam avaliados no D1 e no D7 de seguimento. Dessa forma, a amostra total ficou de 26 pacientes.

O cálculo do tamanho amostral foi realizado utilizando-se o software GPower 3.1.

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis categóricas foram apresentadas de acordo com sua frequência absoluta e relativa. Média e desvio padrão foram utilizados para apresentação de variáveis contínuas de distribuição normal; e mediana e intervalo interquartilico para variáveis contínuas de distribuição não normal. Comparações entre variáveis categóricas foram feitas através do teste de chi-quadrado ou teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram comparadas pelos testes t Student ou Mann-Whitney U, de acordo com tipo de distribuição. Correlações entre variáveis contínuas foram feitas utilizando-se o teste de correlação de Spearman. A escolha do teste estatístico a ser empregado (paramétrico ou não paramétrico) na avaliação das variáveis ocorreu após análise de distribuição normal das variáveis pelo teste de Shapiro-Wilk. Empregou-se o modelo de regressão linear para analisar as variáveis que se

correlacionaram com o *strain* longitudinal global biventricular. Em todos os testes, utilizou-se a probabilidade de significância  $p < 0,05$  como necessária para rejeição da hipótese nula. O *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 21 foi empregado para todas as análises.

#### 4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto de pesquisa obedece à resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/12 que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG) como parte adendo ao projeto previamente aprovado e intitulado “Avaliação de marcadores biológicos da sepse de pacientes internados no CTI adulto do HC” em curso por grupo de pesquisadores de linha de pesquisa sobre sepse humana. Número de aprovação: 0319.0.203.000-11. Data da aprovação: 29 de julho de 2014.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ARTIGO

**Value of speckle-tracking echocardiography changes in monitoring myocardial dysfunction during treatment of sepsis: potential prognostic implications**

**Mariana de Braga Lima Carvalho Canesso<sup>a,b,e</sup>, Isabela Nascimento Borges<sup>b,e</sup>, Thiago Adriano de Deus Queiroz Santos<sup>b</sup>, Tijmen Hermen Ris<sup>c</sup>, Marcio Vinicius Lins de Barros<sup>d</sup>, Vandack Nobre<sup>a,b,e</sup>, Maria Carmo Pereira Nunes<sup>a,b,e</sup>.**

<sup>a</sup> Postgraduate Course of Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>b</sup> Hospital das Clínicas, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>c</sup> Erasmus University Rotterdam - Erasmus MC, Netherlands

<sup>d</sup> Mater Dei Hospital, Belo Horizonte, Brazil

<sup>e</sup> Núcleo Interdisciplinar de Investigação em Medicina Intensiva (NIIMI).

The authors take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Corresponding author: Maria do Carmo Pereira Nunes.

School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130100, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Tel: +55 31 34099746; fax: + 55 31 34099746.

Email: [mcarmo@waymail.com.br](mailto:mcarmo@waymail.com.br)

## **ABSTRACT**

### **Background**

Speckle-tracking echocardiography (STE) has been increasingly used for detection of sepsis-related myocardial dysfunction. However, the impact of strain changes during sepsis treatment has not been defined. This study assessed STE at admission and during the treatment of patients with sepsis to evaluate its changes as a potential factor for predicting in-hospital outcome.

**Methods:** This study included 26 patients with sepsis who underwent STE echocardiography on day 1 and 7 during treatment. Myocardial deformation of both ventricles was assessed using global longitudinal strain. The endpoint was in-hospital mortality.

**Results:** The mean age was  $51.4 \pm 18.3$  years, and 54% were female. The average SOFA score at T0 was  $8.6 \pm 3.8$  points and at day 7 was  $4.9 \pm 4.7$  points. The left ventricular (LV) ejection fraction at baseline was  $65.6 \pm 9.1\%$ , without changes in echocardiographic parameters during treatment. LV and RV longitudinal strain increased significantly in the patients who survived ( $-18.8 \pm 3.6$  at D1 vs  $-20.8 \pm 2.5$  at D7;  $p = 0.003$ ; and  $-21.3 \pm 4.9$  at D1 vs  $-24.3 \pm 5.8$  at D7;  $p = 0.035$ , respectively), whereas strain values remained unchanged in those who died. After adjustment for the SOFA score, RV longitudinal strain at admission was associated with in-hospital mortality (adjusted odds ratio [OR] 0.760; 95% confidence interval [CI] 0.591 – 0.977;  $p = 0.033$ ).

**Conclusions:** STE improved significantly after the first week of treatment in

patients with sepsis who survived compared with those patients who died during hospitalization. RV strain at admission predicted in-hospital mortality. An improvement in STE during sepsis treatment appears to be a useful tool for predicting in-hospital outcome.

**Keywords:** Sepsis, cardiovascular function, speckle tracking echocardiography, longitudinal strain, ventricular function.

## INTRODUCTION

Cardiovascular dysfunction is frequent in patients with sepsis, driven primarily by release of cytokines, mitochondrial dysfunction, and tissue hypoxia that leads to myocardial injury [1, 2]. Impaired cardiovascular performance often present as new-onset left ventricular (LV) or right ventricular (RV) dysfunction by echocardiography, defined as septic cardiomyopathy (SCM). However, the impact of sepsis-related myocardial dysfunction on outcomes remains unclear. Some studies showed that cardiovascular dysfunction in sepsis is associated with worse hospital and long-term outcomes [3, 4], whereas other studies did not find this association [2, 5].

These controversial results can be related to the method used to assess ventricular contractility in the context of sepsis [6]. A meta-analysis including 14 studies failed to find any differences in LV or RV functions between the survivor and non-survivor patients with sepsis using conventional echocardiographic methods [7]. Nevertheless ventricular function in sepsis is often affected by several factors, especially changes in load conditions, which can influence the assessment of



ventricular contractility by echocardiographic measurements [8].

Speckle-tracking echocardiography (STE) has been increasingly used for detection of early myocardial changes in sepsis, which may be not observed by conventional echocardiography [8-10]. Previous studies examining the value of STE in predicting mortality in sepsis have yielded conflicting results [2, 8, 9, 11, 12]. The reversible nature of myocardial dysfunction and illness severity difficult the evaluation of the prognostic value of STE in sepsis [10], and may contribute for this controversy. Therefore, strain changes in monitoring myocardial dysfunction during treatment would be useful to better predict outcome.

We hypothesized that STE technique can predict response to therapy and in-hospital outcome. Therefore, the aim of this study was to evaluate whether strain in patients with sepsis admitted to an intensive care unit (ICU) is a useful technique for monitoring therapy response and predicting in-hospital outcome.

## **METHODS**

We conducted a prospective observational study in the ICU of the University Hospital of the Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), a mixed ICU with 18 beds. This study was approved by the institutional ethics committee, and informed consent was signed by all patients or their next of kin. To be included in the study the patients should have the diagnosis of sepsis [13] in the first 24 hours of ICU admission. Patients who presented with LV systolic dysfunction at sepsis diagnosis, characterized by reduced LV ejection fraction or with other cardiac diseases were not included. The cases with limited image quality to measure STE

were excluded after the echocardiogram.

Fifty-six patients were initially evaluated for potential eligibility, from which 30 were excluded (16 did not performed the second echocardiogram on day 7, 10 had associated cardiac disease, and 4 presented with tachyarrhythmia at admission), leaving 26 patients with all data available for analysis.

We collected clinical and laboratory data and performed echocardiographic studies on day 1 and 7 during hospitalization. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score was calculated at ICU admission to quantifies the number and severity of organ dysfunction in six organ systems (respiratory, coagulatory, liver, cardiovascular, renal, and neurologic). The SOFA score is made of 6 variables, each representing an organ system, including  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , platelets, bilirubin, mean arterial pressure, Glasgow coma score, and creatinine or urine output. Each organ system was assigned a point value from 0 (normal) to 4 (high degree of dysfunction).

Ventricular contractility was assessed by STE, as previously described [14-16] and global longitudinal strain was obtained from LV and RV. Serum samples were obtained from the blood, obtained for daily intensive care workups. The patients were followed until hospital discharge or death.

### **Statistical analysis**

Clinical and echocardiographic data were analysed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.1. Data were presented in absolute and

relative frequencies, mean  $\pm$  SD, median and interquartile range, as appropriate. The paired t-test (Student or Mann-Whitney) compared the continuous variables and the chi-square or Fisher's test compared the categorical variables.

Logistic regression analysis was performed to determine the potential value of STE in predicting in-hospital death. In the multivariate model, longitudinal strain of both LV and RV were included, after adjustment for SOFA score.

## **RESULTS**

The mean age was  $51.4 \pm 18.3$  years, and 54% were female. Eleven patients (43%) had a solid malignancy and three (12%) suffered from chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Septic shock was diagnosed in 88%, with 17 patients (65%) mechanically ventilated.

Table 1 summarizes the demographics, initial clinical and echocardiographic characteristics of the entire study population at T0 and after 1 week of treatment.

The average SOFA score at T0 was  $8.6 \pm 3.8$  points and at day 7 was  $4.9 \pm 4.7$  points in the entire population.

All patients had normal LV function assessed by ejection fraction at baseline ( $65.6 \pm 9.1\%$ ), without changes in the conventional echocardiographic parameters with the treatment (Table 1). In the overall patients, there was an increase in longitudinal strain in both ventricles at the end of the first week of treatment (Table 1).

During hospitalization, seven patients (27%) died. There were no differences related to comorbidities including solid malignancy, diabetes mellitus, hypertension, chronic kidney disease, or COPD between survivors and non-

survivors. Baseline clinical characteristics of the patients according to in-hospital mortality are shown in Table 2. Patients who died had significantly higher SOFA score ( $11.1 \pm 5$  vs  $7.7 \pm 2.9$ ,  $p=0.036$ , arterial lactate levels ( $4.1 \pm 1.7$  vs  $2.6 \pm 1.5$ ,  $p=0.040$ ) and urea ( $92.9 \pm 16.8$  vs  $54.6 \pm 37.5$ ,  $p=0.017$ ) compared with those who survived.

STE according to in-hospital outcome showed a significant improvement in both ventricles after 7 days of treatment in the surviving compared to non-surviving patients. Left ventricular longitudinal strain in the patients who died was  $-18.4 \pm 3.2$  % at D1 vs  $-19.0 \pm 4.0$  at D7 ( $p= 0.767$ ) whereas in those who survived the strain was  $-18.8 \pm 3.6$  at D1 vs  $-20.8 \pm 2.5$  at D7;  $p = 0.003$ ) (Figure 1, A). Similarly, right ventricular strain increased significantly in the patients who survived whereas in those who died the strain did not change during the treatment ( $-16.3 \pm 6.1$  at D1 vs  $-19.5 \pm 4.8$  at D7 in deceased;  $p= 0.232$ ; and  $-21.3 \pm 4.9$  at D1 vs  $-24.3 \pm 5.8$  at D7 in survivors;  $p = 0.035$ ) (Figure 1, B).

After adjustment for the SOFA score, right ventricular global longitudinal strain at admission remained as an independent predictor of in-hospital mortality (adjusted OR 0.760; 95% CI 0.591 – 0.977;  $p - 0.033$ ) (Table 3).

## **DISCUSSION**

In the patient's population admitted in ICU with sepsis and preserved LV ejection fraction, an improvement in ventricular longitudinal strain was associated with a favorable prognosis. STE increased after the first week of treatment in the alive patients compared with those who died during hospitalization. Right ventricular

global longitudinal strain at ICU admission was associated with in-hospital mortality. Global longitudinal strain changes might be useful for in-hospital risk stratification in sepsis.

Several studies corroborate the findings that strain detects ventricular dysfunction in septic patients with better sensitivity than conventional echocardiography [17-19]. STE is able to unmask systolic dysfunction, which may be missed when using conventional echocardiography. Additionally, STE may be useful in monitoring sepsis-induced myocardial dysfunction [8, 10, 11, 20], with potential impact on prognosis in patients with sepsis.

Studies addressing the prognostic value of STE in sepsis demonstrated controversial results [8, 10, 12]. Orde et al assessing myocardial function by strain showed that LV dysfunction did not predict survival, whereas RV dysfunction was associated with high mortality in patients with severe sepsis or septic shock [8], which is agreement with our study. In contrast, Palmieri et al demonstrated that global LV longitudinal strain was associated with mortality at 7-day follow-up [11]. A retrospective study found that LV and RV systolic functions are impaired in patients with early septic shock and preserved LV ejection fraction compared to major trauma patients [9].

Different from previous studies that evaluated the strain only at baseline [3, 8, 17] our study measured strain in 2 consecutive moments. As myocardial dysfunction in patients with sepsis is usually reversible, we examined the impact of STE changes during treatment on in-hospital mortality. Interesting, an improvement of

ventricular strain was associated with favorable outcome. A recent study showed that acute LV dysfunction was not associated with a worse prognosis in septic shock [2]. However, different from our study that used strain, this previous study assessed LV function by conventional measurement of LV ejection fraction [2].

In our present study, all patients with myocardial impairment detected by conventional echocardiographic assessment at sepsis diagnosis were excluded to avoid introducing confounding factors that may be associated with outcome.

The main limitation of the present study was the small number of patients included, and the results need to be confirmed by further studies.

## **CONCLUSIONS**

Speckle-tracking ecocardiography improved significantly after the first week of treatment in patients with sepsis who survived compared with those patients who died during hospitalization. Right ventricular longitudinal strain at ICU admission was associated with in-hospital mortality. An improvement in biventricular longitudinal strain during sepsis treatment may predict a good in-hospital outcome.

**Funding:** CNPq (Brazilian Council for Scientific and Technological Development) partly supported the study.

**Compliance with ethical standards**

**Conflict of interest**

All authors declare that they have no conflict of interest

## REFERENCES:

- [1] Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *The New England journal of medicine*. 1989;321:280-7.
- [2] Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Geske JB, Kumar M, Sakhuja A, Singhal A, et al. New-Onset Heart Failure and Mortality in Hospital Survivors of Sepsis-Related Left Ventricular Dysfunction. *Shock*. 2018;49:144-9.
- [3] Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Annals of intensive care*. 2017;7:94.
- [4] Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, et al. Role of Admission Troponin-T and Serial Troponin-T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6.
- [5] Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V, et al. Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87:620-8.
- [6] Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJ, Murata GH. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;4:945-51.
- [7] Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Critical care*. 2013;17:R96.
- [8] Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Critical care*. 2014;18:R149.
- [9] Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, Haney M, Ricksten SE. Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with

septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovascular ultrasound*. 2015;13:30.

[10] Ng PY, Sin WC, Ng AK, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). *Critical care*. 2016;20:145.

[11] Palmieri V, Innocenti F, Guzzo A, Guerrini E, Vignaroli D, Pini R. Left Ventricular Systolic Longitudinal Function as Predictor of Outcome in Patients With Sepsis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003865; discussion e.

[12] Vallabhajosyula S, Rayes HA, Sakhuja A, Murad MH, Geske JB, Jentzer JC. Global Longitudinal Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography as a Mortality Predictor in Sepsis: A Systematic Review. *Journal of intensive care medicine*. 2018:885066618761750.

[13] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.

[14] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70.

[15] Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:1043-56.

[16] Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Kohncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017;18:212-23.

[17] Chang WT, Lee WH, Lee WT, Chen PS, Su YR, Liu PY, et al. Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive care medicine*. 2015;41:1791-9.

[18] Shahul S, Gulati G, Hacker MR, Mahmood F, Canelli R, Nizamuddin J, et al. Detection of Myocardial Dysfunction in Septic Shock: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Anesthesia and analgesia*. 2015;121:1547-54.

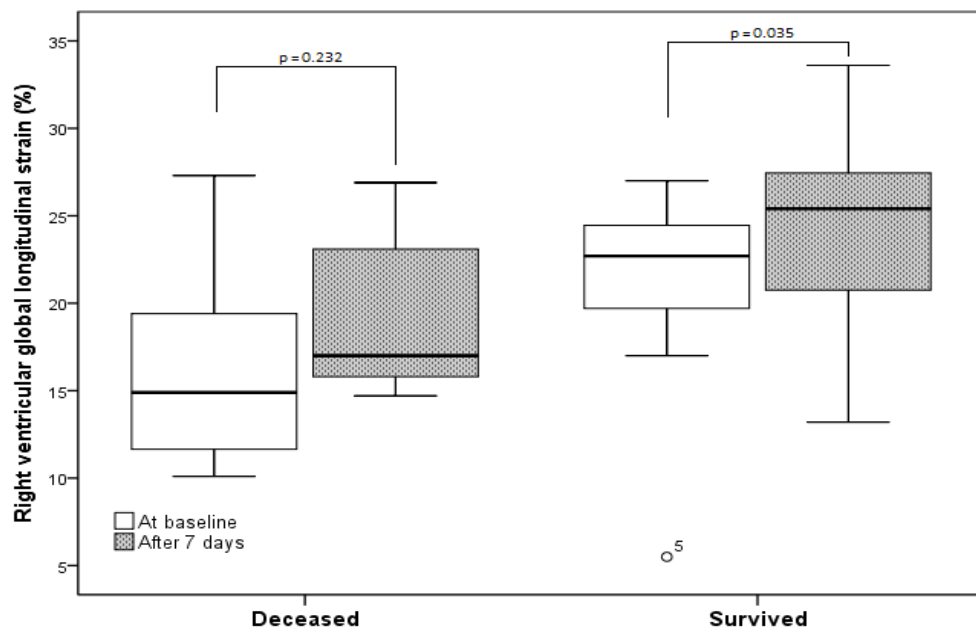
[19] Innocenti F, Palmieri V, Guzzo A, Stefanone VT, Donnini C, Pini R. SOFA



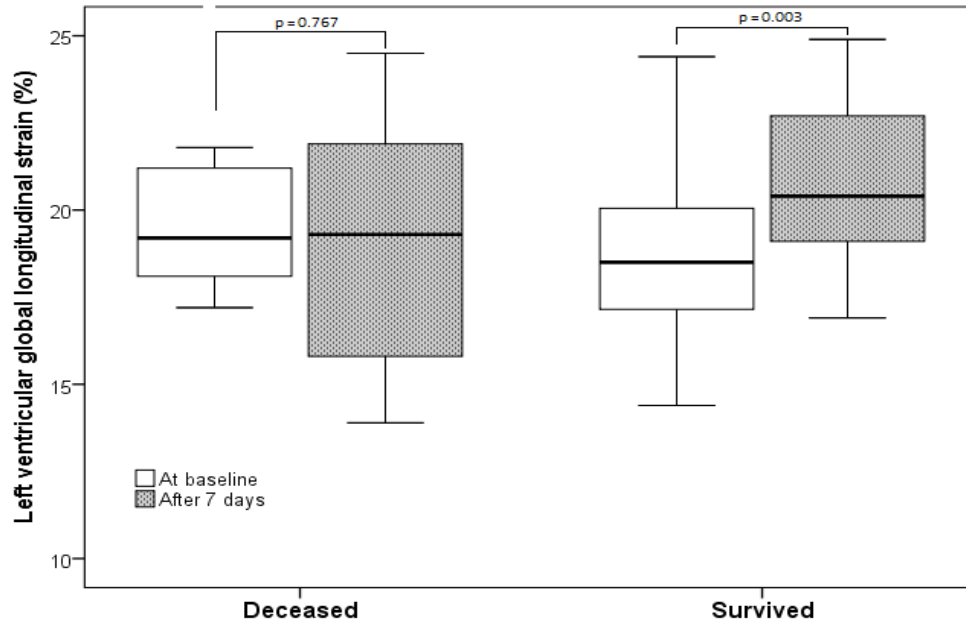
score and left ventricular systolic function as predictors of short-term outcome in patients with sepsis. *Internal and emergency medicine*. 2018;13:51-8.

[20] Zaky A, Gill EA, Lin CP, Paul CP, Bendjelid K, Treggiari MM. Characteristics of sepsis-induced cardiac dysfunction using speckle-tracking echocardiography: a feasibility study. *Anaesthesia and intensive care*. 2016;44:65-76.

## Figures



**Figure 1A:** Left ventricular longitudinal STE of  $-18.4 \pm 3.2$  % at D1 versus  $-19.0 \pm 4.0$  at D7 in deceased patients;  $P= 0.767$ ; and  $-18.8 \pm 3.6$  at D1 versus  $-20.8 \pm 2.5$  at D7 in survivors;  $P = 0.003$ .



**Figure 1B: Right ventricular longitudinal STE of  $-14.9$  [ $11.1/20.5$ ] at D1 versus  $-19.5 \pm 4.8$  at D7 in deceased;  $P= 0.232$ ; and  $-22.7$  [ $19.7/24.6$ ] at D1 versus  $-24.3 \pm 5.8$  at D7 in survivors;  $P = 0.035$ )**

## TABLES

**Table 1: Clinical, laboratorial and echocardiographic data at baseline and after 7 days of treatment**

|   | Baseline          | Time D7           | p value |
|---|-------------------|-------------------|---------|
| SOFA (points)                                 | $8.6 \pm 3.8$     | $4.9 \pm 4.7$     | <0.001  |
| Lactate levels (mg/dl)                        | $3.2 \pm 1.7$     | $1.5 \pm 0.9$     | <0.001  |
| Leukocytes (cells $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) | $16.5 \pm 10.7$   | $15.7 \pm 8.4$    | 0.701   |
| Platelets (cells $\times 10^3/\mu\text{L}$ )  | $208.1 \pm 140.3$ | $291.2 \pm 187.2$ | 0.011   |
| C-reactive protein (mg/L)                     | $256.6 \pm 143.9$ | $135.0 \pm 106.3$ | 0.001   |
| Echocardiographic data                        |                   |                   |         |
| LVEDD (mm)                                    | $45.1 \pm 3.9$    | $44.6 \pm 5.3$    | 0.538   |
| LVESD (mm)                                    | $29.0 \pm 4.2$    | $27.5 \pm 4.8$    | 0.051   |
| LVEF (%)                                      | $65.6 \pm 9.1$    | $68.0 \pm 7.7$    | 0.132   |
| Global LV strain (%)                          | $-18.7 \pm 3.5$   | $-20.3 \pm 3.0$   | 0.024   |

|                      |             |             |       |
|----------------------|-------------|-------------|-------|
| Global RV strain (%) | -20.0 ± 5.6 | -23.0 ± 5.9 | 0.012 |
| RV FAC (%)           | 44.4 ± 9.4  | 48.8 ± 7.1  | 0.075 |
| TAPSE (mm)           | 19.9 ± 3.9  | 21.7 ± 3.1  | 0.063 |
| E velocity (cm/s)    | 77.4 ± 18.3 | 70.5 ± 17.7 | 0.090 |
| A velocity (cm/s)    | 64.0 ± 16.8 | 65.4 ± 13.1 | 0.560 |
| E/A ratio            | 1.35 ± 0.65 | 1.15 ± 0.45 | 0.086 |
| E/e' ratio           | 7.8 ± 2.1   | 6.7 ± 1.6   | 0.039 |

\*Data presented as n (%), mean ± standard deviation

LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: Left ventricular end-systolic diameter; LVEF: Left ventricular ejection fraction; LV: Left ventricular; RV: Right ventricular; RV FAC: Right ventricular fractional area change; Tricuspid annular velocity: tricuspid annular Doppler tissue velocity; A late mitral valve inflow velocity; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; E/e'ratio: E/e' ratio of early diastolic mitral inflow blood velocity to early diastolic mitral annular tissue velocity.

**Table 2: Baseline clinical characteristics of the patients according to in-hospital mortality**

|   | Survivors     | Deceased      | p value |
|---|---------------|---------------|---------|
| Age (years)                             | 49.1 ± 17.7   | 57.6 ± 19.8   | 0.302   |
| Female (n/%)                            | 11 (58)       | 3 (43)        | 0.495   |
| SOFA (points)                           | 7.7 ± 2.9     | 11.1 ± 5      | 0.036   |
| Lactate levels (mg/dl)                  | 2.6 ± 1.5     | 4.1 ± 1.7     | 0.040   |
| Urea (mg/dL)                            | 54.6 ± 37.5   | 92.9 ± 16.8   | 0.017   |
| Leukocytes (cells x10 <sup>3</sup> /μL) | 15.1 ± 11.1   | 20.6 ± 7.7    | 0.175   |
| Platelets (cells x10 <sup>3</sup> /μL)  | 222.4 ± 99.7  | 183.7 ± 222.2 | 0.540   |
| C-reactive protein (mg/L)               | 266.2 ± 147.7 | 316.0 ± 140.6 | 0.448   |
| LVEF (%)                                | 69.1 ± 8.2    | 64.3 ± 9.3    | 0.238   |
| RV FAC (%)                              | 44.5 ± 10.6   | 43.9 ± 4.9    | 0.874   |
| Global LV strain (%)                    | -18.7 ± 3.6   | -18.4 ± 3.2   | 0.803   |
| Global RV strain (%)                    | -21.3 ± 4.9   | -16.3 ± 6.1   | 0.042   |

\*Data presented as n (%), mean ± standard deviation

**Table 3: Predictors of in-hospital mortality obtained at 24 hours of admission**

|                      | Odds ratio | 95% CI        | p-value |
|----------------------|------------|---------------|---------|
| SOFA (points)        | 1.120      | 0.816 - 1.538 | 0.483   |
| Global RV strain (%) | 0.760      | 0.591 – 0.977 | 0.033   |

## 5.2 RESULTADOS COMPLEMENTARES

### 5.2.1 Características dos pacientes estudados:

A coorte foi realizada no período de dezembro de 2014 a março de 2017. Foram inicialmente selecionados 56 pacientes, porém 30 apresentaram critérios de exclusão, 10 devido à cardiopatia, 4 devido à taquiarritmia e 16 devido a limitações técnicas e logísticas incluindo impossibilidade de realização do exame após sete dias da inclusão. Sendo assim, 26 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 7).

Figura 7 – Fluxograma de inclusões dos pacientes



A mediana da idade foi de 57.0 [35.8/64.8] anos, 54% eram do sexo feminino. Choque séptico foi diagnosticado em 88% com mediana do APACHE II e do escore SOFA de 15 [12,8/21,5] e 8 [5,8/11,3], respectivamente. Onze pacientes (43%) apresentavam neoplasia sólida e três (12%) apresentavam doença pulmonar obstrutiva crônica. Dezesete pacientes (65%) estavam em ventilação mecânica no momento da inclusão (Tabela 2).

Todos os pacientes incluídos possuíam fração de ejeção do VE dentro dos valores de referência, ( $65.6 \pm 9.1\%$ ), sem alterações nos parâmetros ecocardiográficos convencionais com o tratamento, com exceção da relação E/e´ que

reduziu discretamente ( $7,8 \pm 2,1$  vs  $6,7 \pm 1,6$ ,  $p=0.039$ ) (Tabela 4). Apesar da fração de ejeção do VE preservada, a média do valor absoluto do *strain* miocárdico ventricular esquerdo estava reduzido em 23% dos pacientes com sepse ou choque séptico à inclusão, considerando o valor inferior de referência de -17% (46). Os valores à inclusão do *strain* do VE e VD não foram diferentes comparando-se os pacientes que morreram com os sobreviventes (Tabela 5).

**Tabela 2 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com sepse ou choque séptico à inclusão**

| <b>Variáveis ao diagnóstico</b>                      |                     |
|--|---------------------|
| <b>Dados clínicos*</b>                               |                     |
| Idade (anos)   | 57,0 [35,8/64,8]    |
| Sexo feminino  | 14 (54)             |
| <b>Patologias subjacentes</b>                        |                     |
| Neoplasia sólida                                     | 11 (43)             |
| Neoplasia hematológica                               | 1 (4)               |
| DPOC   | 3 (12)              |
| Cirrose  | 2 (8)               |
| Doença renal crônica                                 | 1 (4)               |
| Doença renal crônica (terapia de substituição renal) | 1 (4)               |
| Hipertensão  | 9 (35)              |
| Diabetes   | 4 (15)              |
| <b>Gravidade da doença</b>                           |                     |
| Sepse grave  | 3 (12)              |
| Choque séptico                                       | 23 (88)             |
| APACHE II  | 15,5 [12,8/21,5]    |
| SOFA   | 8,0 [5,8/11,3]      |
| Ventilação mecânica (72h) †                          | 17 (65)             |
| Terapia de substituição renal (72h) †                | 5 (19)              |
| Suporte hemodinâmico (72h) †                         | 19 (73)             |
| <b>Tipo de admissão</b>                              |                     |
| Clínica  | 15 (58)             |
| Cirúrgica  | 11 (42)             |
| <b>Dados laboratoriais</b>                           |                     |
| Leucócitos (por $\mu$ L)                             | 14135 [9100/26305]  |
| Lactato (mg/dL)                                      | 2,0 [1,3/3,1]       |
| PCR (mg/L)   | 255,0 [177,0/355,5] |
| Ureia (mg/dL)  | 63 [35/88,5]        |
| Creatinina (mg/dL)                                   | 0,9 [0,6/2,3]       |

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| RNI                     | 1,3 [1,2/1,6]          |
| Plaquetas (por $\mu$ L) | 225000 [102250/329250] |

\*Dados apresentados como n (%), média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo entre quartis),  
† Necessidade nas primeiras 72h; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; PCR: Proteína C reativa; RNI: Razão normatizada internacional.

**Tabela 3 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com sepse ou choque séptico à inclusão, estratificada por mortalidade durante a internação hospitalar**

| Variáveis ao diagnóstico                             | Geral<br>(n = 26)   | Óbitos<br>(n = 7) | Sobreviventes<br>(n = 19) | p-valor      |
|--|---------------------|-------------------|---------------------------|--------------|
| <b>Dados clínicos*</b>                               |                     |                   |                           |              |
| Idade (anos)   | 57,0<br>[35,8/64,8] | 58 [47/77]        | 57 [35/64]                | 0,33         |
| Sexo feminino  | 14 (54)             | 3 (43)            | 11 (58)                   | 0,66         |
| <b>Patologias subjacentes</b>                        |                     |                   |                           |              |
| Neoplasia sólida                                     | 11 (43)             | 3 (43)            | 8 (42)                    | 1,00         |
| Neoplasia hematológica                               | 1 (4)               | 0 (0)             | 1 (5)                     | 1,00         |
| DPOC   | 3 (12)              | 0 (0)             | 3 (16)                    | 0,54         |
| Cirrose  | 2 (8)               | 2 (29)            | 0 (0)                     | 0,06         |
| Doença renal crônica                                 | 1 (4)               | 1 (14)            | 0 (0)                     | 0,27         |
| Doença renal crônica (terapia de substituição renal) | 1 (4)               | 1 (14)            | 0 (0)                     | 0,27         |
| Hipertensão  | 9 (35)              | 4 (57)            | 5 (26)                    | 0,19         |
| Diabetes   | 4 (15)              | 2 (29)            | 2 (10)                    | 0,29         |
| <b>Gravidade da doença</b>                           |                     |                   |                           |              |
| Sepse grave  | 10 (38)             | 1 (14)            | 9 (47)                    | 0,19         |
| Choque séptico                                       | 16 (62)             | 6 (86)            | 10 (53)                   | 0,19         |
| APACHE II  | 15,5<br>[12,8/21,5] | 23,0 [12,0/31,0]  | 15,0 [13,0/20,0]          | 0,23         |
| SOFA   | 8,0 [5,8/11,3]      | 11,1 $\pm$ 5,0    | 7,7 $\pm$ 2,9             | <b>0,036</b> |
| Ventilação mecânica (72h) †                          | 17 (65)             | 6 (86)            | 11 (58)                   | 0,357        |
| Terapia de substituição renal (72h) †                | 5 (19)              | 3 (43)            | 2 (11)                    | 0,101        |
| Suporte hemodinâmico (72h) †                         | 19 (73)             | 5 (71)            | 14 (74)                   | 1,0          |
| <b>Tipo de admissão</b>                              |                     |                   |                           |              |
| Clínica  | 15 (58)             | 5 (71)            | 10 (53)                   | 0,658        |
| Cirúrgica  | 11 (42)             | 2 (29)            | 9 (47)                    | 0,658        |
| <b>Dados laboratoriais</b>                           |                     |                   |                           |              |

|   |                        |                   |                   |              |
|---|------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Leucócitos ( $10^3$ por $\mu\text{L}$ ) | 14,1[9,1/26,]          | 20,5 $\pm$ 7,7    | 15,0 $\pm$ 11,2   | 0,242        |
| Lactato (mg/dL)                         | 2,0 [1,3/3,1]          | 4,1 $\pm$ 1,7     | 2,6 $\pm$ 1,5     | <b>0,040</b> |
| PCR (mg/L)                              | 255,0<br>[177,0/355,5] | 316,0 $\pm$ 140,6 | 266,2 $\pm$ 147,7 | 0,448        |
| Ureia (mg/dL)                           | 63 [35/88,5]           | 90,0 [80,0/96,0]  | 47,0 [25,0/67,2]  | <b>0,003</b> |
| Creatinina (mg/dL)                      | 0,9 [0,6/2,3]          | 1,0 [0,5/1,7]     | 0,7 [0,55/1,3]    | 0,701        |
| RNI                                     | 1,3 [1,2/1,6]          | 1,2 [1,1/3,5]     | 1,4 [1,2/1,8]     | 0,692        |
| Plaquetas ( $10^3$ por $\mu\text{L}$ )  | 225<br>[102,2/329,2]   | 97 [26/324]       | 232 [129/330]     | 0,135        |

\*Dados apresentados como n (%), média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo entre quartis).

† Necessidade nas primeiras 72h; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; PCR: Proteína C reativa; INR: Razão normatizada internacional.

### 5.2.2 Análise Clínica e Ecocardiográfica

Ao final da primeira semana, observou-se aumento dos valores do *strain* longitudinal de ambos os ventrículos (STE longitudinal do VE  $-18,7 \pm 3,5$  % no D0 versus  $-20,3 \pm 3,0$  % no D7; P: 0,024; e STE longitudinal do ventrículo direito  $-20,0 \pm 5,6$  % no D0 versus  $-23,0 \pm 5,9$  % do D7; P: 0,012) (Tabela 4 e Figura 8).

Durante a internação hospitalar, sete pacientes faleceram, correspondente a 27% dos pacientes com sepse estudados. Não houve diferença em relação às comorbidades entre os sobreviventes e não sobreviventes, incluindo neoplasia sólida, diabetes, hipertensão, doença renal crônica ou DPOC. Os pacientes não sobreviventes apresentavam escore SOFA ( $11,1 \pm 5$  vs  $7,7 \pm 2,9$ ,  $p= 0,036$ ), níveis arteriais de lactato ( $4,1 \pm 1,7$  vs  $2,6 \pm 1,5$ ,  $p= 0,04$ ) e níveis de uréia [ $90,0$  [80,0/96,0] vs  $47,0$  [25,0/67,2],  $p=0,003$ ] mais elevados quando comparado aos sobreviventes (Tabela 3).

A análise por desfecho intra-hospitalar demonstrou melhora significativa do *strain* biventricular após sete dias de tratamento no grupo sobrevivente em relação aos pacientes não sobreviventes. O *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo nos pacientes que morreram foi  $-18,4 \pm 3,2$  % no D1 vs  $-19,0 \pm 4,0$  no D7 ( $p= 0,767$ ) enquanto naqueles que sobreviveram o *strain* foi  $-18,8 \pm 3,6$  no D1 vs  $-20,8 \pm 2,5$  no D7;  $p = 0,003$ ) (Figura 1/ A do artigo). De forma similar o *strain* ventricular direito melhorou significativamente durante o tratamento nos pacientes que sobreviveram, enquanto não se modificou nos que morreram ( $-16,3 \pm 6,1$  no D1 vs  $-19,5 \pm 4,8$  no D7 em não sobreviventes;  $p= 0,232$ ; e  $-21,3 \pm 4,9$  no D1 vs  $-24,3 \pm 5,8$  at D7 nos



sobreviventes;  $p = 0,035$ ) (Figura 1/ B do artigo). Considerando apenas os pacientes em ventilação mecânica, o grupo sobrevivente manteve melhora significativa do *strain* ventricular direito no sétimo dia em relação à inclusão ( $p = 0,032$ ).

**Tabela 4 – Dados ecocardiográficos à inclusão (D1) e após 7 dias de tratamento**

| Dados ecocardiográficos*                                     | D1               | D7               | p-valor      |
|--|------------------|------------------|--------------|
| VED (mm)   | 45,1 ± 3,9       | 44,6 ± 5,3       | 0,538        |
| VES (mm)   | 29,0 ± 4,2       | 27,5 ± 4,8       | 0,051        |
| FEVE (%)   | 65,6 ± 9,1       | 68,0 ± 7,7       | 0,132        |
| <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo (%) | -18,7 ± 3,5      | -20,3 ± 3,0      | <b>0,024</b> |
| <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo direito(%)   | -20,0 ± 5,6      | -23,0 ± 5,9      | <b>0,012</b> |
| FAC VD (%)   | 44,4 ± 9,4       | 48,8 ± 7,1       | 0,075        |
| Velocidade ao Doppler tecidual no anel tricúspide (cm/s)     | 15,0 [12,7/17,0] | 16,0 [14,0/17,0] | 0,181        |
| TAPSE (mm)   | 19,9 ± 3,9       | 21,7 ± 3,1       | 0,063        |
| PSAP (mmHg)  | 40,5 [35,5/44,2] | 36,0 [30,5/41,0] | 0,610        |
| Volume atrial esquerdo (mL)                                  | 39,0 ± 13,6      | 40,4 ± 12,9      | 0,669        |
| Velocidade E (cm/s)  | 77,4 ± 18,3      | 70,5 ± 17,7      | 0,090        |
| Velocidade A (cm/s)  | 64,0 ± 16,8      | 65,4 ± 13,1      | 0,560        |
| Relação E/A  | 1,1 [0,9/1,5]    | 1,2 ± 0,5        | 0,086        |
| DT (ms)  | 179,2 ± 47,6     | 187,1 ± 58,2     | 0,581        |
| E' septal (cm/s)   | 9,3 ± 2,7        | 10,0 ± 2,5       | 0,200        |
| E' lateral(cm/s)   | 13,3 ± 3,9       | 12,6 ± 3,3       | 0,272        |
| Relação E/e'   | 7,8 ± 2,1        | 6,7 ± 1,6        | <b>0,039</b> |

\*Dados apresentados como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo entre quartis). VED: diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; VES: diâmetro sistólico final ventricular esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FAC VD: mudança de área fracional do ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; Velocidade E: velocidade de enchimento ventricular diastólico precoce; Velocidade A: velocidade de enchimento ventricular diastólico tardio; DT: tempo de desaceleração; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; E' septal: velocidade diastólica precoce septal ao Doppler tecidual; E' lateral: velocidade diastólica precoce lateral ao Doppler tecidual; Relação E/e': Relação da velocidade de fluxo sanguíneo transmitral pela velocidade do Doppler tecidual.

**Tabela 5 – Dados ecocardiográficos à inclusão (D1), estratificada por mortalidade durante a internação hospitalar**

| <b>Dados ecocardiográficos*</b>                              | <b>Geral</b><br>(n = 26) | <b>Óbitos</b><br>(n = 7) | <b>Sobreviventes</b><br>(n = 19) | <b>p-valor</b> |
|--|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------|
| VED (mm)   | 45,1 ± 3,9               | 43,6 ± 3,2               | 45,7 ± 4,0                       | 0,228          |
| VES (mm)   | 29,0 ± 4,2               | 26,6 ± 3,0               | 29,9 ± 4,2                       | 0,071          |
| FEVE (%)   | 65,6 ± 9,1               | 69,1 ± 8,2               | 64,3 ± 9,3                       | 0,238          |
| <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo (%) | -18,7 ± 3,5              | -18,4 ± 3,2              | -18,8 ± 3,6                      | 0,803          |
| <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo direito (%)  | -20,0 ± 5,6              | -14,9 [11,1/20,5]        | -22,7 [19,7/24,6]                | 0,063          |
| FAC VD (%)   | 44,4 ± 9,4               | 41,2 ± 2,6               | 41,4 ± 10,2                      | 0,964          |
| Velocidade ao Doppler tecidual no anel tricúspide (cm/s)     | 14,8 ± 2,6               | 14,7 ± 3,2               | 14,9 ± 2,4                       | 0,870          |
| TAPSE (mm)   | 19,9 ± 3,9               | 18,9 ± 3,6               | 20,2 ± 4,1                       | 0,497          |
| PSAP (mmHg)  | 39,7 ± 9,6               | 40,5 [38,5/53,0]         | 40,5 [33,2/44,2]                 | 0,574          |
| Volume atrial esquerdo (mL)                                  | 39,0 ± 13,6              | 43,5 ± 15,4              | 39,7 ± 13,4                      | 0,581          |
| Velocidade E (cm/s)  | 77,4 ± 18,3              | 70,0 ± 21,9              | 80,2 ± 18,7                      | 0,282          |
| Velocidade A (cm/s)  | 64,0 ± 16,8              | 81,0 ± 6,7               | 61,3 ± 16,7                      | <b>0,001</b>   |
| Relação E/A  | 1,1 [0,9/1,5]            | 0,83 [0,65/1,26]         | 1,28 [0,97/1,67]                 | <b>0,048</b>   |
| DT (ms)  | 179,2 ± 47,6             | 165,3 ± 15,3             | 176,7 ± 50,9                     | 0,713          |
| E' septal (cm/s)   | 9,3 ± 2,7                | 8,2 ± 2,6                | 9,7 ± 2,7                        | 0,243          |
| E' lateral (cm/s)  | 13,3 ± 3,9               | 12,5 ± 4,5               | 13,5 ± 3,8                       | 0,601          |
| Relação E/e'   | 7,8 ± 2,1                | 7,8 ± 2,3                | 7,6 ± 2,1                        | 0,847          |

\*Dados apresentados como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo entre quartis). VED: diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; VES: diâmetro sistólico final ventricular esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FAC VD: mudança de área fracional do ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; Velocidade E: velocidade de enchimento ventricular diastólico precoce; Velocidade A: velocidade de enchimento ventricular diastólico tardio; DT: tempo de desaceleração; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; E' septal: velocidade diastólica precoce septal ao Doppler tecidual; E' lateral: velocidade diastólica precoce lateral ao Doppler tecidual; Relação E/e': Relação da velocidade de fluxo sanguíneo transmitral pela velocidade do Doppler tecidual.

**Tabela 6 – Dados ecocardiográficos da amostra do estudo em D7, estratificada por mortalidade durante a internação hospitalar**

| <b>Dados ecocardiográficos*</b>                              | <b>Geral</b><br>(n = 26) | <b>Óbitos</b><br>(n = 7) | <b>Sobreviventes</b><br>(n = 19) | <b>p-valor</b> |
|--|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------|
| VED (mm)   | 44,6 ± 5,3               | 44,0 ± 7,8               | 44,8 ± 4,3                       | 0,806          |
| VES (mm)   | 27,5 ± 4,8               | 25,7 ± 5,5               | 28,1 ± 4,5                       | 0,265          |
| FEVE (%)   | 68,0 ± 7,7               | 73,0 [60,0/77,0]         | 68,0 [65,0/72,0]                 | 0,334          |
| <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo (%) | -20,3 ± 3,0              | -19,0 ± 4,0              | -20,8 ± 2,5                      | 0,188          |
| <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo direito (%)  | -23,0 ± 5,9              | -19,5 ± 4,8              | -24,3 ± 5,8                      | 0,065          |
| FAC VD (%)   | 48,8 ± 7,1               | 46,9 ± 6,5               | 46,5 ± 6,2                       | 0,901          |
| Velocidade ao Doppler tecidual no anel tricúspide (cm/s)     | 16,0 [14,0/17,0]         | 17,0 ± 3,9               | 15,7 ± 2,5                       | 0,357          |
| TAPSE (mm)   | 21,7 ± 3,1               | 20,7 ± 3,5               | 22,0 ± 3,0                       | 0,351          |
| PSAP (mmHg)  | 36,0 [30,5/41,0]         | 50,0 ± 14,4              | 34,2 ± 6,5*                      | <b>0,008</b>   |
| Volume atrial esquerdo (mL)                                  | 40,4 ± 12,9              | 41,8 ± 10,5              | 42,0 ± 14,5                      | 0,978          |
| Velocidade E (cm/s)  | 70,5 ± 17,7              | 63,8 ± 13,6              | 73,8 ± 18,1                      | 0,265          |
| Velocidade A (cm/s)  | 65,4 ± 13,1              | 79,8 ± 12,9              | 62,9 ± 12,8*                     | <b>0,016</b>   |
| Relação E/A  | 1,2 ± 0,5                | 0,82 ± 0,3               | 1,24 ± 0,4                       | 0,06           |
| DT (ms)  | 187,1 ± 58,2             | 178,0 ± 42,4             | 196,2 ± 60,2                     | 0,687          |
| E' septal (cm/s)   | 10,0 ± 2,5               | 9,0 ± 3,1                | 10,1 ± 2,4                       | 0,374          |
| E' lateral (cm/s)  | 12,6 ± 3,3               | 11,3 ± 4,4               | 12,9 ± 2,7                       | 0,265          |
| Relação E/e'   | 6,7 ± 1,6                | 8,1 ± 1,9                | 6,7 ± 1,7                        | 0,159          |

\*Dados apresentados como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo entre quartis).

VED: diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; VES: diâmetro sistólico final ventricular esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FAC VD: mudança de área fracional do ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; Velocidade E: velocidade de enchimento ventricular diastólico precoce; Velocidade A: velocidade de enchimento ventricular diastólico tardio; DT: tempo de desaceleração; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; E' septal: velocidade diastólica precoce septal ao Doppler tecidual; E' lateral: velocidade diastólica precoce lateral ao Doppler tecidual; Relação E/e': Relação da velocidade de fluxo sanguíneo transmitral pela velocidade do Doppler tecidual.

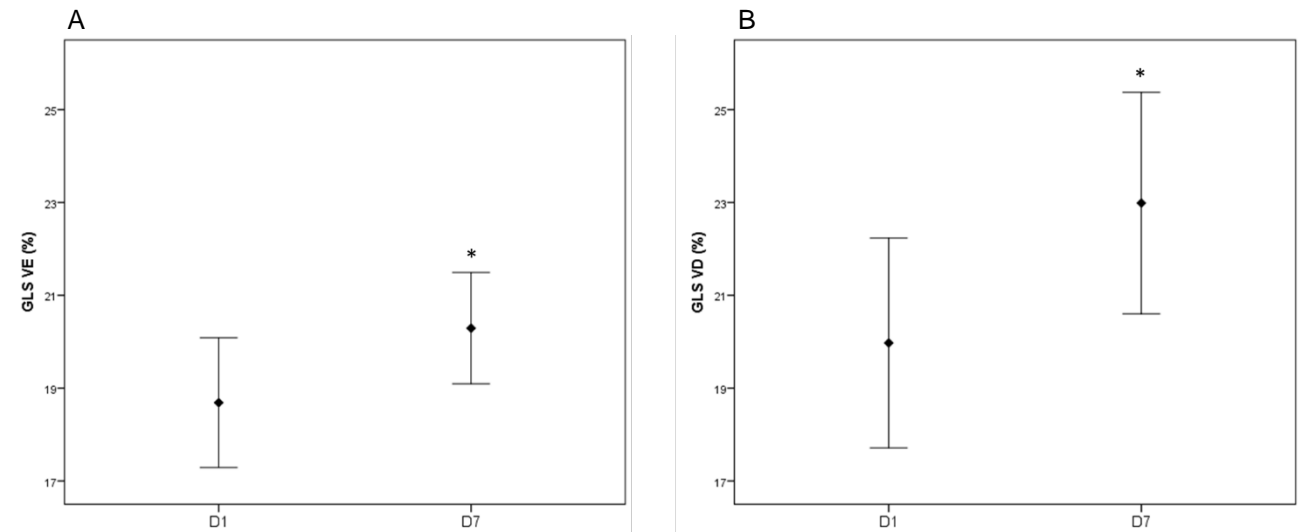
**Tabela 7 – Variação dos dados ecocardiográficos da amostra do estudo, estratificada por mortalidade durante a internação hospitalar**

| <b>Dados ecocardiográficos *</b>                             | <b>Geral</b>    | <b>Óbitos</b>  | <b>Sobreviventes</b> | <b>p-valor</b> |
|--|-----------------|----------------|----------------------|----------------|
| N  | 26 (100%)       | 7 (27%)        | 19 (73%)             |                |
| VED (mm)   | 0 [-2,0/1,25]   | 2 [0,0/3,0]    | -1 [-2,0/-1,0]       | 0,073          |
| VES (mm)   | -1,5 [-3,0/0,0] | 0 [-5,0/4,0]   | -2,0 [-3,0/-1,0]     | 0,188          |
| FEVE (%)   | 2,3 ± 7,7       | 1,7 ± 9,0      | 2,6 ± 7,3            | 0,805          |
| <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo (%) | 1,6 ± 3,4       | 0,6 ± 5,2      | 2,0 ± 2,5            | 0,533          |
| <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo direito (%)  | 3,0 ± 5,7       | 3,1 ± 6,2      | 2,9 ± 5,7            | 0,947          |
| FAC VD (%)   | 5,0 ± 13,2      | 7,1 [-0,2/7,8] | 5,0 [-0,9/13,2]      | 0,878          |
| Velocidade o Doppler tecidual no anel tricúspide (cm/s)      | 1,2 ± 3,2       | 2,2 ± 5,3      | 0,9 ± 2,4            | 0,634          |
| TAPSE (mm)   | 1,8 ± 4,5       | 1,7 ± 4,2      | 1,8 ± 4,7            | 0,970          |
| PSAP (mmHg)  | -1,8 ± 10,3     | 8 ± 5,6        | -4,7 ± 9,6           | 0,056          |
| Volume atrial esquerdo (mL)                                  | 1,3 ± 13,2      | 2,2 ± 6,0      | 1,0 ± 15             | 0,808          |
| Velocidade E (cm/s)  | -6,8 ± 17,7     | -4,5 ± 10,8    | -7,4 ± 19,1          | 0,775          |
| Velocidade A (cm/s)  | 1,3 ± 9,8       | -2,0 ± 7,0     | 1,9 ± 10,2           | 0,541          |
| DT (ms)  | 7,9 ± 53,9      | 4 ± 46,7       | 8,4 ± 56,7           | 0,918          |
| E' septal (cm/s)   | 0,7 ± 2,6       | 0,8 ± 1,5      | 0,7 ± 2,9            | 0,897          |
| E' lateral (cm/s)  | -0,7 ± 2,9      | -1,0 ± 2,7     | -0,5 ± 3,0           | 0,753          |
| Relação E/e'   | -1,0 ± 2,0      | -1,3 ± 1,2     | -1,0 ± 2,2           | 0,764          |

\*Dados apresentados como n (%), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo entre quartis).

VED: diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; VES: diâmetro sistólico final ventricular esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FAC VD: mudança de área fracional do ventrículo direito; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; Velocidade E: velocidade de enchimento ventricular diastólico precoce; Velocidade A: velocidade de enchimento ventricular diastólico tardio; DT: tempo de desaceleração; TAPSE: excursão sistólica do plano do anel tricúspide; E' septal: velocidade diastólica precoce septal ao Doppler tecidual; E' lateral: velocidade diastólica precoce lateral ao Doppler tecidual; Relação E/e': Relação da velocidade de fluxo sanguíneo transmitral pela velocidade do Doppler tecidual.

**Figura 8 – Strain global longitudinal à inclusão e ao sétimo dia de tratamento**



A: GLS VE: *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo;

B: GLS VD: *strain* global longitudinal do ventrículo direito.

\* p-valor <0,05

Os fatores associados aos valores do *strain* à inclusão foram posteriormente analisados. A pontuação inicial do escore SOFA respiratório, presença de choque séptico e o tempo de internação no CTI foram associados ao *strain* do VD, enquanto diabetes, pontuação do escore SOFA respiratório, níveis basais de lactato e proteína C reativa foram associados ao *strain* do VE (Tabela 8). Após ajuste para o escore SOFA inicial, o *strain* longitudinal do VD à inclusão foi associado a mortalidade intrahospitalar (*odds ratio* ajustado 0,760; Intervalo de confiança 95%; 0,591-9,77;  $p = 0,033$ ) (Tabela 3 do artigo).

A associação do *strain* longitudinal do ventrículo esquerdo com o nível sérico de lactato é particularmente interessante pois reflete o potencial do *strain* na predição do subgrupo de pacientes com sepse de maior morbimortalidade. Recentemente a definição de choque séptico foi modificada com a incorporação de hiperlactatemia como condição necessária para seu diagnóstico (1). Foi argumentado que o lactato representa um marcador robusto de disfunção celular e oferece ao conceito de choque séptico maior acurácia na identificação da sepse de maior gravidade.

A associação do *strain* longitudinal com o escore SOFA respiratório pode refletir a associação da função miocárdica reduzida, detectada de forma mais sensível pelo STE, com possível congestão pulmonar subjacente.

Tabela 8 – Fatores associados com *strain* global longitudinal à inclusão

| Variável   | Univariável    |         | Multivariável  |             |
|--|----------------|---------|----------------|-------------|
|  | Coefficiente b | p-valor | Coefficiente b | p-valor     |
| <b><i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo direito*</b>  |                |         |                |             |
| Idade  | ,042           | ,566    | ,038           | ,525        |
| Escore SOFA (respiratório)                                       | -2,794         | ,040    | -2,300         | <b>,019</b> |
| Tempo de permanência no CTI                                      | -,254          | ,057    | -,253          | <b>,003</b> |
| Choque séptico**   | 4,799          | ,258    | 6,697          | <b>,033</b> |
| <b><i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo†</b> |                |         |                |             |
| Tempo de permanência no CTI                                      | ,018           | ,789    | ,027           | ,586        |
| Escore SOFA (respiratório)                                       | -1,606         | ,013    | -1,477         | <b>,002</b> |
| Lactato  | -,715          | ,054    | -,644          | <b>,037</b> |
| DM   | 4,761          | ,005    | 4,802          | <b>,001</b> |
| PCR  | -,010          | ,055    | -,009          | <b>,012</b> |

\* O valor R<sup>2</sup> para o modelo multivariado final foi 0,62

† O valor R<sup>2</sup> para o modelo multivariado final foi 0,71

\*\*Definição conforme consenso Sepsis 2, Levy *et al.*, 2003 (9),

DM: Diabetes PCR: Proteína C reativa CTI: Centro de Terapia Intensiva SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Em uma subanálise comparando o grupo dos pacientes que foram excluídos em relação aos incluídos para o estudo ecocardiográfico, não observamos diferença em relação ao sexo nem à presença de choque séptico, porém a idade foi estatisticamente diferente entre os dois grupos, sendo mais elevada no grupo dos pacientes excluídos ( $p = 0,022$ ). Não houve associação do *strain* global longitudinal do ventrículo direito com idade, no entanto foi observada associação do *strain* com o escore SOFA respiratório. Dentre as condições que motivaram as exclusões temos a presença de cardiopatia, que é uma comorbidade mais prevalente em pacientes idosos.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na população de pacientes admitidos no CTI com sepse e fração de ejeção preservada, a melhora do *strain* global longitudinal foi associada a prognóstico favorável. O STE aumentou em valores absolutos após a primeira semana de tratamento nos pacientes sobreviventes comparado aos que morreram durante a internação. O presente estudo sugere que as variações dos valores de *strain* global longitudinal podem ser úteis na estratificação de risco intra-hospitalar do paciente séptico.

A disfunção ventricular esquerda é um fenômeno bem estabelecido nos pacientes com sepse e choque séptico. Acredita-se que múltiplos mecanismos são responsáveis pela depressão da função ventricular esquerda induzida pela sepse, incluindo disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, mecanismos inflamatórios e lesão miocárdica (97).

Diversos estudos corroboram com os achados de que o *strain* miocárdico detecta disfunção ventricular em pacientes sépticos com melhor sensibilidade que a técnica ecocardiográfica convencional (77-79) e que é um método viável para o estudo da função ventricular nesses pacientes (84). A técnica do STE é capaz de evidenciar disfunção sistólica não identificada através dos índices de função sistólica do ecocardiograma convencional. A medida convencional da fração de ejeção do ventrículo esquerdo tem como base a mudança fracional do volume ventricular sistólico e diastólico. Tendo em vista que o movimento sistólico em direção ao interior do ventrículo traciona conjuntamente segmentos normais e doentes, a fração de ejeção pode ser relativamente pouco sensível para detectar mudanças sutis na função miocárdica (98). Orde e colaboradores demonstraram que nos pacientes com sepse ou choque séptico estudados, 33% apresentavam disfunção ventricular com base na fração de ejeção, enquanto 69% apresentavam disfunção avaliada pelo *strain* miocárdico (46). O presente estudo evidenciou que a média do valor absoluto do *strain* miocárdico ventricular esquerdo estava reduzido em 23% dos pacientes com sepse ou choque séptico à inclusão, considerando o valor inferior de referência de -17% (46), no entanto esses pacientes apresentavam fração de ejeção preservada. Esses resultados estão de acordo com outros estudos em modelo animal e também com estudos clínicos que compararam medidas de *strain* miocárdico e de fração de ejeção, demonstrando redução do valor absoluto do *strain* sem alterações significativas na

fração de ejeção do ventrículo esquerdo no contexto de sepse (45, 99). Apesar de ainda não ter sido esclarecido os mecanismos envolvidos nas alterações do *strain* em pacientes com sepse e choque séptico, uma possibilidade é que ocorra disfunção endotelial e alteração do tônus da microvasculatura da musculatura subendocárdica (100), sendo essa camada mais vulnerável à isquemia. A técnica STE pode ser útil para monitorar disfunção miocárdica induzida pela sepse (46, 76, 83) com potencial implicação prognóstica em pacientes com sepse.

Os estudos que avaliaram o valor prognóstico do STE na sepse demonstraram resultados controversos (46, 55, 76, 86). Orde e colaboradores reportaram que a disfunção ventricular esquerda avaliada pelo *strain* não prediz sobrevida, enquanto disfunção ventricular direita avaliada pelo *strain* foi associada a maior mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico (46). Em um estudo prospectivo no qual se avaliou função ventricular na primeira semana da admissão no CTI foi demonstrada falha do *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo em predizer mortalidade em pacientes com choque séptico (55). Em contraste, Palmieri e colaboradores demonstraram que o *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo foi associado com mortalidade no sétimo dia de seguimento (83). Um estudo retrospectivo encontrou que as funções sistólicas do VE e VD avaliadas pelo *strain* estavam alteradas no choque séptico precoce em pacientes com fração de ejeção preservada quando comparada a pacientes com trauma maior (75).

Diferentemente dos estudos prévios que avaliaram a função ventricular e o *strain* miocárdico somente à inclusão (46, 75, 77), o presente estudo mediu o *strain* biventricular em dois momentos consecutivos. Tendo em vista que a disfunção miocárdica em pacientes com sepse é usualmente reversível, nesse estudo foi avaliado o impacto das mudanças do STE na mortalidade hospitalar durante o tratamento de sepse. Foi observado que a melhora do *strain* biventricular foi associada a desfecho favorável. Recentemente um estudo demonstrou que disfunção aguda do ventrículo esquerdo não estava associada a pior prognóstico no choque séptico (28). No entanto, diferentemente do presente estudo que utilizou *strain*, o estudo desenvolvido por Vallabhajosyula e colaboradores avaliou a função ventricular através da medida convencional da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (28).

No presente estudo foram excluídos todos os pacientes com disfunção miocárdica ao diagnóstico de sepse avaliada pela técnica ecocardiográfica convencional. Dessa forma, se evitou a inclusão de fatores de confusão que poderiam



se associar aos desfechos clínicos. Além disso o tratamento de sepse, incluindo manejo volêmico e de vasopressores foi realizado pela equipe especializada em terapia intensiva conforme protocolo institucional bem estabelecido, os médicos responsáveis pelo atendimento dessa população estavam cientes dos dados laboratoriais e das medidas encontradas pela ecocardiografia convencional, porém cegos para os valores de *strain* biventricular obtidos, apesar de considerarmos que a intenção do estudo não foi avaliar diferenças no tratamento.

O cálculo amostral *post-hoc* foi realizado para se avaliar o poder do estudo para detectar diferenças no *strain* do ventrículo esquerdo ao diagnóstico e após sete dias. A amostra total foi estimada em 26 pacientes com poder de 90%. O cálculo do tamanho amostral foi realizado utilizando-se o software GPower 3.1.

Esse estudo de coorte observacional conduzido na presente tese apresenta limitações. Ele foi realizado em centro único e possui pequeno número de pacientes, porém a amostra atingida confere diferenças estatisticamente significativas em relação às avaliações consecutivas da função biventricular pelo *strain*. Essa amostra possui baixo poder estatístico para avaliação prognóstica do *strain* na sepse, sendo necessário interpretar com cautela as associações relacionadas aos desfechos descritas no presente estudo. Uma limitação adicional é representada pelas diferenças entre o *software* dos diferentes fabricantes podendo dificultar o esclarecimento dos valores considerados normais (101, 102), inclusive da população com diagnóstico de sepse. Então foi considerado o limite inferior da normalidade de acordo com estudos recentes envolvendo populações maiores e estudos envolvendo pacientes com sepse (46, 90, 91). Existe perspectiva de que o *strain* se torne uma medida melhor padronizada no futuro com o avanço da tecnologia e conforme a técnica STE se torne mais difundida.

## 7 CONCLUSÃO

A medida ecocardiográfica da função biventricular através da técnica do *speckle tracking strain* melhorou significativamente após a primeira semana de tratamento em pacientes com sepse que sobreviveram comparado aos que morreram durante a internação. O *strain* longitudinal do ventrículo direito à inclusão foi associado a mortalidade intra-hospitalar. A melhora no *strain* longitudinal biventricular durante o tratamento da sepse pode predizer desfecho intra-hospitalar favorável. Esses achados deverão ser confirmados em estudos futuros maiores. Além disso, estudos subsequentes deverão avaliar se a detecção subclínica de disfunção ventricular esquerda e seu tratamento podem melhorar desfecho a longo prazo em pacientes com sepse.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. Epub 2016/02/24.
2. Gonsalves MD, Sakr Y. Early identification of sepsis. *Current infectious disease reports*. 2010;12(5):329-35.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54.
4. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Hrasevich V, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clinic proceedings*. 2012;87(7):620-8.
5. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2013;369(9):840-51. Epub 2013/08/30.
6. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Critical care medicine*. 2013;41(5):1167-74. Epub 2013/02/28.
7. Sales Junior JA, David CM, Hatum R, Souza PC, Japiassu A, Pinheiro CT, et al. [An epidemiological study of sepsis in Intensive Care Units: Sepsis Brazil study]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):9-17. Epub 2006/03/01. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras.
8. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical care medicine*. 1992;20(6):864-74. Epub 1992/06/01.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530-8. Epub 2003/03/29.
10. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1629-38. Epub 2015/03/18.
11. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in

- intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*. 1998;26(11):1793-800. Epub 1998/11/21.
- 12.Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):463-75. Epub 2014/04/22.
- 13.Russell JA, Boyd J, Nakada T, Thair S, Walley KR. Molecular mechanisms of sepsis. *Contrib Microbiol*. 2011;17:48-85. Epub 2011/06/11.
- 14.Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M. Immune Activation in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):29-42. Epub 2017/11/19.
- 15.Anthonymuthu TS, Kim-Campbell N, Bayir H. Oxidative lipidomics: applications in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):251-6. Epub 2017/07/01.
- 16.Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care*. 2016;4:22. Epub 2016/03/25.
- 17.Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(5):392-7. Epub 2009/07/28.
- 18.Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, et al. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*. 2017;45(9):1538-45. Epub 2017/08/18.
- 19.Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Critical care medicine*. 2016;44(5):981-91. Epub 2016/01/08.
- 20.Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):633-42. Epub 2017/02/17.
- 21.Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care*. 2015;3:48. Epub 2015/11/14.
- 22.Madorin WS, Rui T, Sugimoto N, Handa O, Cepinskas G, Kvietys PR. Cardiac myocytes activated by septic plasma promote neutrophil transendothelial migration: role of platelet-activating factor and the chemokines LIX and KC. *Circ Res*. 2004;94(7):944-51. Epub 2004/02/28.
- 23.Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction.

Critical care medicine. 2007;35(6):1599-608. Epub 2007/04/25.

24.Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984;100(4):483-90. Epub 1984/04/01.

25.Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest.* 1999;116(5):1354-9. Epub 1999/11/13.

26.Siddiqui Y, Crouser ED, Raman SV. Nonischemic myocardial changes detected by cardiac magnetic resonance in critical care patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):1037-9. Epub 2013/10/17.

27.Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2711-9. Epub 2012/08/02.

28.Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Geske JB, Kumar M, Sakhuja A, Singhal A, et al. New-Onset Heart Failure and Mortality in Hospital Survivors of Sepsis-Related Left Ventricular Dysfunction. *Shock.* 2018;49(2):144-9. Epub 2017/07/21.

29.Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):94. Epub 2017/09/09.

30.Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, et al. Role of Admission Troponin-T and Serial Troponin-T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9). Epub 2017/09/11.

31.Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res.* 1973;33(2):233-43. Epub 1973/08/01.

32.Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2008;24(5):479-91. Epub 2007/12/13.

33.Burckhardt CB. Speckle in ultrasound B-mode scans. *IEEE Trans Sonics Ultrason.* 1978;25:1-6.

34.Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic

assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(10):1021-9. Epub 2004/09/29.

35. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(3):234-43. Epub 2007/03/06.

36. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(3):154-70. Epub 2002/03/28.

37. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11(11):1013-9. Epub 1998/11/13.

38. Blessberger H, Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart.* 2010;96(9):716-22. Epub 2010/04/29.

39. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(4):351-69; quiz 453-5.

40. Abduch MC, Alencar AM, Mathias W, Jr., Vieira ML. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403-12. Epub 2014/05/23.

41. Rushmer RF, Crystal DK. Changes in configuration of the ventricular chambers during the cardiac cycle. *Circulation.* 1951;4(2):211-8.

42. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;54(7):618-24.

43. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *The American journal of cardiology.* 2006;98(5):699-704.

44. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.*

2014;27(9):911-39.

45. Basu S, Frank LH, Fenton KE, Sable CA, Levy RJ, Berger JT. Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2012;13(3):259-64.

46. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Critical care*. 2014;18(4):R149.

47. Vallabhajosyula S, Pruthi S, Shah S, Wiley BM, Mankad SV, Jentzer JC. Basic and advanced echocardiographic evaluation of myocardial dysfunction in sepsis and septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2018;46(1):13-24. Epub 2018/01/24.

48. Cinotti R, Delater A, Fortuit C, Roquilly A, Mahe PJ, Demeure-dit-Latte D, et al. Speckle-Tracking analysis of left ventricular systolic function in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47(5):482-6. Epub 2015/11/21.

49. Burns AT, La Gerche A, D'Hooge J, Maclsaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(3):283-9. Epub 2009/12/23.

50. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1175-81.

51. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *The New England journal of medicine*. 1989;321(5):280-7. Epub 1989/08/03.

52. Svennerholm K, Park KS, Wikstrom J, Lasser C, Crescitelli R, Shelke GV, et al. *Escherichia coli* outer membrane vesicles can contribute to sepsis induced cardiac dysfunction. *Sci Rep*. 2017;7(1):17434. Epub 2017/12/14.

53. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Critical care*. 2018;22(1):112. Epub 2018/05/05.

54. Lanspa MJ, Gutsche AR, Wilson EL, Olsen TD, Hirshberg EL, Knox DB, et al.

Application of a simplified definition of diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Critical care*. 2016;20(1):243. Epub 2016/08/05.

55.De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock - a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Critical care*. 2015;19:122. Epub 2015/04/18.

56.Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, Doherty JA, Kollef MH. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Critical care*. 2013;17(5):R246. Epub 2013/10/22.

57.Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012;33(7):895-903. Epub 2011/09/14.

58.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\*. *Critical care medicine*. 2014;42(4):790-800. Epub 2013/12/25.

59.Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJ, Murata GH. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;4(5):945-51.

60.Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2014;29(4):495-9. Epub 2014/04/22.

61.Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical care medicine*. 2008;36(6):1701-6. Epub 2008/05/23.

62.Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology*. 2001;94(3):400-6. Epub 2001/05/26.

63.Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):6. Epub 2011/09/13.

64.Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Critical care*. 2013;17(3):R96.



65. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. Epub 2016/04/03.
66. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J.* 2012;4(1):8. Epub 2012/08/09.
67. Mahjoub Y, Benoit-Fallet H, Airapetian N, Lorne E, Levrard M, Seydi AA, et al. Improvement of left ventricular relaxation as assessed by tissue Doppler imaging in fluid-responsive critically ill septic patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(9):1461-70. Epub 2012/06/22.
68. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Critical care.* 2010;14(2):R44. Epub 2010/03/25.
69. Rolando G, Espinoza ED, Avid E, Welsh S, Pozo JD, Vazquez AR, et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(4):333-9. Epub 2016/01/14.
70. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1004-13. Epub 2015/03/25.
71. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, Vieillard-Baron A, Cecconi M, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):583-94. Epub 2017/11/10.
72. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine.* 2007;35(4):1019-26. Epub 2007/03/06.
73. Chang WT, Chow NH, Tsai YS, Lin CC. Acute ruptured mycotic aneurysm mimicking myocardial tumor with ST elevation myocardial infarction. *Intensive Care Med.* 2015;41(10):1834-5. Epub 2015/04/09.
74. Weng L, Liu YT, Du B, Zhou JF, Guo XX, Peng JM, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic

shock. *Critical care*. 2012;16(3):R71. Epub 2012/05/05.

75.Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, Haney M, Ricksten SE. Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:30. Epub 2015/07/03.

76.Ng PY, Sin WC, Ng AK, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). *Critical care*. 2016;20(1):145. Epub 2016/05/15.

77.Chang WT, Lee WH, Lee WT, Chen PS, Su YR, Liu PY, et al. Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2015;41(10):1791-9. Epub 2015/07/18.

78.Shahul S, Gulati G, Hacker MR, Mahmood F, Canelli R, Nizamuddin J, et al. Detection of Myocardial Dysfunction in Septic Shock: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Anesth Analg*. 2015;121(6):1547-54. Epub 2015/09/24.

79.Innocenti F, Palmieri V, Guzzo A, Stefanone VT, Donnini C, Pini R. SOFA score and left ventricular systolic function as predictors of short-term outcome in patients with sepsis. *Intern Emerg Med*. 2016. Epub 2016/12/03.

80.Li T, Liu JJ, Du WH, Wang X, Chen ZQ, Zhang LC. 2D speckle tracking imaging to assess sepsis induced early systolic myocardial dysfunction and its underlying mechanisms. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(20):3105-14. Epub 2014/11/14.

81.Lanspa MJ, Pittman JE, Hirshberg EL, Wilson EL, Olsen T, Brown SM, et al. Association of left ventricular longitudinal strain with central venous oxygen saturation and serum lactate in patients with early severe sepsis and septic shock. *Critical care*. 2015;19:304. Epub 2015/09/01.

82.Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185-91. Epub 2012/12/12.

83.Palmieri V, Innocenti F, Guzzo A, Guerrini E, Vignaroli D, Pini R. Left Ventricular Systolic Longitudinal Function as Predictor of Outcome in Patients With Sepsis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(11):e003865; discussion e. Epub 2015/11/08.

84.Zaky A, Gill EA, Lin CP, Paul CP, Bendjelid K, Treggiari MM. Characteristics of sepsis-induced cardiac dysfunction using speckle-tracking echocardiography: a feasibility study. *Anaesth Intensive Care*. 2016;44(1):65-76. Epub 2015/12/18.

- 85.Lanspa MJ, Shahul S, Hersh A, Wilson EL, Olsen TD, Hirshberg EL, et al. Associations among left ventricular systolic function, tachycardia, and cardiac preload in septic patients. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):17. Epub 2017/02/19.
- 86.Vallabhajosyula S, Rayes HA, Sakhuja A, Murad MH, Geske JB, Jentzer JC. Global Longitudinal Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography as a Mortality Predictor in Sepsis: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2018;885066618761750. Epub 2018/03/20.
- 87.Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10. Epub 1996/07/01.
- 88.Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8. Epub 2001/10/12.
- 89.Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29. Epub 1985/10/01.
- 90.Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63. Epub 2005/12/27.
- 91.Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. Epub 2015/02/26.
- 92.Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9(6):838-47. Epub 1996/11/01.
- 93.Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative

evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313. Epub 2011/02/23.

94.Barbosa MM, Costa Rocha MO, Vidigal DF, Bicalho Carneiro Rde C, Araujo RD, Palma MC, et al. Early detection of left ventricular contractility abnormalities by two-dimensional speckle tracking strain in Chagas' disease. *Echocardiography*. 2014;31(5):623-30.

95.Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Kohncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(2):212-23. Epub 2016/02/14.

96.Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.

97.Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(3):526-35. Epub 2011/02/08.

98.Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324-31. Epub 2013/09/24.

99.Hestenes SM, Halvorsen PS, Skulstad H, Remme EW, Espinoza A, Hyler S, et al. Advantages of strain echocardiography in assessment of myocardial function in severe sepsis: an experimental study. *Critical care medicine*. 2014;42(6):e432-40.

100.Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Critical care*. 2003;7(2):130-8. Epub 2003/05/02.

101.Risum N, Ali S, Olsen NT, Jons C, Khouri MG, Lauridsen TK, et al. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(11):1195-203. Epub 2012/09/18.

102.Negishi K, Lucas S, Negishi T, Hamilton J, Marwick TH. What is the primary source of discordance in strain measurement between vendors: imaging or

analysis? *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(4):714-20. Epub 2013/02/19.

## 9 APÊNDICE – FORMULÁRIO INDIVIDUAL PARA REGISTRO DOS DADOS DO ECOCARDIOGRAMA CONVENCIONAL E DO *SPECKLE TRACKING STRAIN*

### Ecocardiograma na Sepsis – Protocolo

#### IDENTIFICAÇÃO:

|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| Nome:                           | Idade:  | Número:                                |
| Data Nascimento: ____/____/____ | Sexo: 1- M <input type="checkbox"/> 2- F <input type="checkbox"/> | Superfície Corpórea (m <sup>2</sup> ): |

**ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **Exame:** ( ) 1 ( ) 2

| Medidas – Modo M           |                      | Doppler           |                           | Regurgitações Valvares  |                      |
|----------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------|---|----------------------|
| VD (mm)                    | <input type="text"/> | E (cm/s)          | <input type="text"/>      | <b>IM:</b> 1- Ausente 2- Leve<br>3- Moderado<br>4- Importante | <input type="text"/> |
| Ved (mm)                   | <input type="text"/> | A (cm/s)          | <input type="text"/>      | <b>IAo:</b> 1-Ausente 2- Leve<br>3- Moderado<br>4- Importante | <input type="text"/> |
| Ves (mm)                   | <input type="text"/> | DT da onda E (ms) | <input type="text"/>      |   |                      |
| SIV (mm)                   | <input type="text"/> | DP/DT(mmHg)       | <input type="text"/>      | <b>IT:</b> 1-Ausente 2- Leve<br>3-Moderado<br>4- Importante   | <input type="text"/> |
| PP (mm)                    | <input type="text"/> | Vmáx IT(cm/s)     | <input type="text"/>      |   |                      |
| FE (%)                     | <input type="text"/> | PSAP (mmHg)       | <input type="text"/>      |   |                      |
| FS (%)                     | <input type="text"/> | TVI VSVE(cm)      |                           |   |                      |
| Ao (mm)                    | <input type="text"/> | VSVE (mm)         |                           |   |                      |
| AE (mm)                    | <input type="text"/> |                   |                           |   |                      |
| <b>Ventrículo EsquErdo</b> |                      |                   | <b>Ventrículo Direito</b> |   |                      |

|  |   |   |         |
|--|---|---|---------|
| <b>Volume AE (ml)</b>                          | □□□□  | <b>Dilatação VD</b><br>1-Ausente 2- Leve<br>3-Moderado 4-Importante<br><br><b>Hipocontratibilidade</b><br>1- Sim 2-Não<br><br>A-VD diástole (cm <sup>2</sup> )<br>A-VD sístole (cm <sup>2</sup> )<br><br><b>Índice:</b> A:<br><br>B:<br><br>Índice:<br><b>Doppler tissular do VD: E' (cm/s)</b><br><br>A' (cm/s)<br><br>S (cm/s)<br><br>Excursão do anel tricúspide: (mm) | □□      |
| <b>Volume AE ind (ml/m<sup>2</sup>)</b>        | □□□□  |   | □□      |
| <b>Doppler tissular septal E' (cm/s)</b>       | □□□□  |   | □□□□    |
| <b>Doppler tissular lateral E' (cm/s)</b>      | □□□□  |   | □□□□    |
| Derrame pericárdico<br>1- Sim 2-Não            | □□□□  |   | □□□□    |
| Veia cava inferior (mm)                        | □□□□  |   | □□□□    |
| Variação respiratória >50% VCI<br>1- Sim 2-Não | □□□□  |   | □□□□    |
|  | □□□□  |   | □□□□    |
|  | □□□□  |   | □□□□    |
|  | □□□□  |   | □□□□    |
|  | □□□□  |   | □□□□    |
| Nome:  |   | Idade:  | Número: |
| Data Nascimento: ____/____/____                | Sexo: 1- M <input type="checkbox"/> 2- F <input type="checkbox"/> | Superfície Corpórea (m <sup>2</sup> ):  |         |

| <b>Strain bid VD<br/>(4 câmaras)</b> |       | <b>Strain bid VE<br/>Longitudinal</b> |       |
|--------------------------------------|-------|---------------------------------------|-------|
| Septal basal                         | - _ _ | Long basal anterior                   | - _ _ |
| Septal medial                        | - _ _ | Long basal antero-septal              | - _ _ |
| Septal apical                        | - _ _ | Long basal ínfero-septal              | - _ _ |
| Anterior (lateral) basal             | - _ _ | Long basal inferior                   | - _ _ |
| Anterior medial                      | - _ _ | Long basal ínfero-lateral             | - _ _ |
| Anterior apical                      | - _ _ | Long basal ântero-lateral             | - _ _ |
| GLS GLOBAL:                          | - _ _ | Long medial anterior                  | - _ _ |
|                                      |       | Long medial ântero-septal             | - _ _ |
|                                      |       | Long medial ínfero-septal             | - _ _ |
|                                      |       | Long medial inferior                  | - _ _ |
|                                      |       | Long medial ínfero-lateral            | - _ _ |
|                                      |       | Long medial ântero-lateral            | - _ _ |
|                                      |       | Long apical anterior                  | - _ _ |
|                                      |       | Long apical ântero-septal             | - _ _ |
|                                      |       | Long apical ínfero-septal             | - _ _ |
|                                      |       | Long apical inferior                  | - _ _ |
|                                      |       | Long apical ínfero-lateral            | - _ _ |
|                                      |       | Long apical ântero-lateral            | - _ _ |
|                                      |       | GLS GLOBAL:                           | - _ _ |



## 10 ANEXOS

### ANEXO 1 – FORMULÁRIO INDIVIDUAL PARA REGISTRO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

| Coorte Sepsis – Fase II  |                                  |
|--|----------------------------------|
| <b>1-VARIÁVEIS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS</b>  |                                  |
| <b>1.1- Nome:</b>  |                                  |
| <b>1.2- Iniciais:</b> _____  | I _ I _ I _ I _<br>I             |
| <b>1.3- Número inclusão estudo:</b> _____  | I _ I _ I _ I                    |
| <b>1.4 – Inclusão citometria e quimiotaxia:</b> __<br><i>0 – não 1 – sim</i><br>Motivo não inclusão: _____   | I _ I                            |
| <b>1.5 – Número inclusão citometria e quimiotaxia:</b> _____   | I _ I _ I                        |
| <b>1.6- Data inclusão estudo:</b> ____/____/____   | I _ I _ I _ I _<br>I _ I _ I     |
| <b>1.7- SAME:</b> _____  | I _ I _ I _ I _<br>I _ I _ I _ I |
| <b>1.8- Data de nascimento:</b> ____/____/____   | I _ I _ I _ I _<br>I _ I _ I     |
| <b>1.9- Data internação HC:</b> ____/____/____   | I _ I _ I _ I _<br>I _ I _ I     |
| <b>1.10- Data internação CTI:</b> ____/____/____   | I _ I _ I _ I _<br>I _ I _ I     |
| <b>1.11- Data alta HC:</b> ____/____/____  | I _ I _ I _ I _<br>I _ I _ I     |
| <b>1.12- Data alta CTI:</b> ____/____/____   | I _ I _ I _ I _<br>I _ I _ I     |
| <b>1.13- Sexo:</b> __<br><i>1- M 2- F</i>  | I _ I                            |
| <b>Contatos telefônicos:</b><br>Fixo: (____) _____<br>Celular: (____) _____<br><b>Contato alternativo:</b><br>Nome: _____ Tel1: (____) _____<br>Tel2: (____) _____<br><b>Endereço:</b><br>Rua/Av: _____<br>No.: _____ Complemento: _____<br>Bairro: _____ Cidade: _____<br>CEP: _____. ____ - ____ | <b>Observações</b><br>:          |

| <b>2-VARIÁVEIS CLÍNICAS À INCLUSÃO</b>   |            |
|--|------------|
| 2.1 - Tipo de internação: __<br><i>1. Clínica 2. Cirúrgica (pós ou pré- imediato de cirurgia eletiva ou urgência)</i>  | I__I       |
| 2.2 - Principal causa internação clínica em CTI<br><i>1. Insuf. respiratória 2. Insuf. cardíaca 3. Choque 4. Coma 5. Distúrbio hidroeletrólítico 6. Insuf. renal 7. SCA 8. PO cirurgia complicado fora do CTI 9. NSA Outras: _____</i> | I__I       |
| 2.3 - Principal causa internação cirúrgica: __<br><i>1. PO cirurgia urgência 2. PO eletivo alto-risco 9. NSA Sítio cirúrgico: _____</i>  | I__I       |
| 2.4 – Localização prévia:<br><i>1. Urgência 2. Outro CTI 3. Bloco 4. Enfermaria 5. Outro 9. NSA</i>  | I__I       |
| 2.5 – Uso de drogas vasoativas previamente a admissão em CTI:<br><i>0- não 2-sim 8- IGN</i>  | I__I       |
| 2.6- APACHE II: __ __  | I__I__I    |
| 2.7 – SAPS 3 admission Score: __ __ __   | I__I__I__I |
| 2.8- SOFA total: __ __   | I__I__I    |
| 2.9- SOFA respiratório: __<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> :   | I__I       |
| 2.10- SOFA coagulação: __<br>Plaquetas:  | I__I       |
| 2.11- SOFA hepático: __<br>Bilirrubina:  | I__I       |
| 2.12- SOFA cardiovascular: __<br>PAM: Aminos:  | I__I       |
| 2.13- SOFA neurológico: __<br>ECG:   | I__I       |
| 2.14- SOFA renal: __<br>Creatinina:  | I__I       |
| 2.15 – Episódio índice de sepse: __<br><i>1. Primeiro episódio 2. Segundo episódio 3. Terceiro ou mais episódio</i>  | I__I       |
| <b>3-HISTÓRIA PREGRESSA/COMORBIDADES</b>   |            |
| 3.1- Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA ≥ II e/ou FE < 40%): __<br><i>0- não 1-sim 8- IGN</i>   | I__I       |
| 3.2 História de neoplasia sólida ativa: __<br><i>0- não 1-sim 2- sim e sob tratamento 8- IGN</i>   | I__I       |
| 3.3 História de neoplasia hematológica ativa: __<br><i>0- não 1-sim 2 – sim e sob tratamento 8- IGN</i>  | I__I       |
| 3.4 História confirmada (relatório, exames) de doença neuro-degenerativa: __<br><i>0- não 1-sim 8- IGN</i>   | I__I       |
| 3.5- DPOC: __<br><i>0- não 1-sim 8- IGN</i>  | I__I       |
| 3.6- Cirrose hepática (confirmada, por ex., em seguimento ambulatorial específico): __   | I__I       |

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| 0- não 1-sim 8- IGN   |                             |
| 3.7- Insuficiência renal crônica não Dialítica (Clearance < 60ml/min): __<br>0- não 1-sim 8- IGN                                      | I__I                        |
| 3.8- Insuficiência renal crônica Dialítica: __<br>0- não 1-sim 8- IGN   | I__I                        |
| 3.9- HAS: __<br>0- não 1-sim 8- IGN   | I__I                        |
| 3.10- Diabetes mellitus: __<br>0- não 1-sim 8- IGN  | I__I                        |
| 3.11- Uso de corticoides (referência ≥15mg/dia prednisona): __<br>0- não 1-sim 8- IGN   | I__I                        |
| 3.12- Uso de imunossupressores: __<br>0- não 1 - sim 8- IGN   | I__I                        |
| 3.13 – Infecção HIV (cels. CD4+ > 200): __<br>0- não 1-sim 8- IGN   | I__I                        |
| <b>4 - DADOS MICROBIOLÓGICOS REFERENTES AO EPISÓDIO ÍNDICE DE SEPSE</b>   |                             |
| 4.1- Tipo de infecção: __<br>1. Comunitária 2. Nosocomial   | I__I                        |
| 4.2- Sítio de infecção: __<br>1.Pulmonar 2.Intra-abdominal 3.Renal 4.Cateter 5.Partes moles<br>6.Neurológico 7.Indeterminado 11.Misto | I__I__I                     |
| 4.3- Tipo de pneumonia: __<br>1.Comunitária 2.Nosocomial não VAP 3.Nosocomial VAP 9.NSA   | I__I                        |
| 4.4- Confirmação microbiológica da sepse: __<br>0.Não 1.Sim   | I__I                        |
| 4.5- Hemocultura positiva: __<br>0.Não 1.Sim  | I__I                        |
| 4.6 – Outra cultura positiva: __<br>0. Não 1. Sim   | I__I                        |
| 4.7- Germe isolado como causa da sepse_1: __ __ __ (Tabela código)  | I__I__I__I                  |
| 4.8- Germe isolado como causa da sepse_2: __ __ __ (Tabela código)  | I__I__I__I                  |
| <b>5- VARIÁVEIS LABORATORIAIS À INCLUSÃO</b>  |                             |
| 5.1- Hb: __ __, __g/L   | I__I__I,I__I                |
| 5.2- Leucócitos totais: __ __ __ __ __ __ __ __   | I__I__I__I__I<br>I__I__I__I |
| 5.3- Neutrófilos: __ __ __ __ __ __ __ __   | I__I__I__I__I<br>I__I__I__I |
| 5.4- Bastonetes: __ __ __ __ __ __ __ __ cl/mm <sup>3</sup>   | I__I__I__I__I<br>I__I__I    |
| 5.5- Eosinófilos: __ __ __ __ __ __ __ __ cl/mm <sup>3</sup>  | I__I__I__I__I<br>I__I__I    |

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| 5.6- Plaquetas: _____ cls/mm <sup>3</sup>   | I _ I _ I _ I _<br>I _ I _ I        |
| 5.7- Lactato: __ __, __ mmol/L  | I _ I _ I, I _ I                    |
| 5.8- PCR: __ __ __ mg/dL  | I _ I _ I _ I                       |
| 5.9 Ureia: __ __ __   | I _ I _ I _ I                       |
| 5.10- Creatinina: __ __, __   | I _ I _ I, I _ I                    |
| 5.11- pH: __ , __   | I _ I, I _ I                        |
| 5.12- RNI: __ __ , __   | I _ I _ I, I _ I                    |
| 5.13-PTTa: __. __ vezes o controle  | I _ I. I _ I                        |
| 5.14 – AST: _____   | I _ I _ I _ I                       |
| 5.15 – ALT:   | I _ I _ I _ I                       |
| 5.16 – IL-3: __ __ , __   | I _ I _ I, I _ I                    |
| <b>6- INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS PRIMEIRAS 72h INCLUSÃO</b>                            |                                     |
| 6.1-Uso de corticoide durante as primeiras 72h de inclusão: __<br><i>0. não 1.sim</i> | I _ I                               |
| 6.2- Corticoide usado para choque séptico: __<br><i>0. não 1.sim 9.NSA</i>            | I _ I                               |
| 6.3 Uso de ventilação mecânica durante as primeiras 72h: __<br><i>0. não 1.sim</i>    | I _ I                               |
| 6.4- Tipo de ventilação mecânica: __<br><i>0. invasiva 1. não invasiva 9. NSA</i>     | I _ I                               |
| 6.5- Uso de aminas vasopressoras nas primeiras 72h: __<br><i>0. não 1.sim</i>         | I _ I                               |
| 6.6- Uso de inotrópicos positivos nas primeiras 72h: __<br><i>0. não 1.sim</i>        | I _ I                               |
| 6.6- Submetido a hemodiálise nas primeiras 72h: __<br><i>0. não 1.sim</i>             | I _ I                               |
| <b>7- SEGUIMENTO 3º. DIA INCLUSÃO</b>   |                                     |
| _ I _ _ I   | <b>DATA:</b> I _ _ I _              |
| 7.1- PCR: __ __ __  | I _ I _ I _ I                       |
| 7.2 – IL-3: __ __ , __  | I _ I _ I, I _ I                    |
| 7.3 - Lactato: __ __, __  | I _ I _ I, I _ I                    |
| 7.4 - Plaquetas: __ __ __   | I _ I _ I _ I<br>. I _ II _ I I _ I |

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| 7.5 – Global de leucócitos: __ __ __ __  | I _ I _ I _ I _                     |
| 7.6- SOFA total: __ __   | I _ I _ I                           |
| 7.7 – Resolução da febre: __<br>0. não 1.sim 9 .NSA                                      | I _ I                               |
| <b>8 - SEGUIMENTO 7º. DIA INCLUSÃO</b> DATA: I _ _ I _<br>_ I _ _ I                      |                                     |
| 8.1- PCR: __ __ __   | I _ I _ I _ I                       |
| 8.2 – IL-3: __ __ , __   | I _ I _ I, I _ I                    |
| 8.3 - Lactato: __ __, __   | I _ I _ I, I _ I                    |
| 8.4 - Plaquetas: __ __ __  | I _ I _ I _ I<br>. I _ II _ I I _ I |
| 8.5 – Global de leucócitos: __ __ __ __  | I _ I _ I _ I _                     |
| 8.6- SOFA total: __ __   | I _ I _ I                           |
| 8.7 – Resolução da febre: __<br>0. não 1.sim 9 .NSA                                      | I _ I                               |
| 8.8 – Resposta terapêutica: __<br>0. não 1. sim<br># Resolução febre + Queda SOFA 30%    | I _ I                               |
| <b>9 – ANTIBIOTICOTERAPIA</b>  |                                     |
| 9.1 – ATB 1: __ __ __ (Tabela código)  | I _ I _ I _ I                       |
| 9.2 – Tempo uso ATB 1: __ __   | I _ _ I                             |
| 9.3 – ATB 2: __ __ __ (Tabela código)  | I _ I _ I _ I                       |
| 9.4 - Tempo uso ATB 2: __ __   | I _ _ I                             |
| 9.5 – ATB 3: __ __ __ (Tabela código)  | I _ I _ I _ I                       |
| 9.6 – Tempo uso ATB 3: __ __   | I _ _ I                             |
| 9.7 – Tempo total ATB: __ __   | I _ _ I                             |
| <b>10 - DADOS FINAL SEGUIMENTO (28º. INCLUSÃO)</b> DATA: I _ _ I _<br>_ I _ _ I          |                                     |
| 10.1 – Condição alta CTI: __<br>0. Óbito 1. Sobrevivente Data:                           | I _ I                               |
| 10.2 – Condição alta HC (caso tenha recebido alta): __<br>0. Óbito 1. Sobrevivente Data: | I _ I                               |
| 10.3 - Condição no 28º. dia inclusão: __   | I _ I                               |

|   |                  |
|---|------------------|
| <i>0. óbito 1. Sobrevivente</i>   |                  |
| 10.4 - Se óbito, data:<br>___/___/___   | I__I__<br>__I__I |
| 10.5- Submetido à VM invasiva durante o seguimento: ___<br><i>0. não 1.sim</i>            | I_I              |
| 10.6- Submetido à hemodiálise durante o seguimento: ___<br><i>0. não 1.sim</i>            | I_I              |
| <b>11- DADOS 90°. DIA INCLUSÃO</b> DATA: I__I__<br>__I__I                                 |                  |
| 11.1- Condição alta CTI: ___<br><i>0. óbito 1. Sobrevivente</i>                           | I_I              |
| 11.2- Condição alta HC (caso tenha recebido alta): ___<br><i>0. óbito 1. sobrevivente</i> | I_I              |
| 11.3- Condição no 90°. dia incluso: ___<br><i>0. óbito 1. Sobrevivente</i>                | I_I              |
| 11.4 Se óbito, data:<br>___/___/___   | I__I__<br>__I__I |
| <b>12- DADOS 1 ANO INCLUSÃO</b> DATA: I__I__<br>__I__I                                    |                  |
| 12.1- Condição 1 ANO: ___<br><i>0. óbito 1. Sobrevivente</i>                              | I_I              |

## ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PACIENTE

**Projeto de pesquisa:** Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica

**Pesquisador responsável:** Vandack Alencar Nobre Jr

**Instituição:** Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

A Universidade Federal de Minas Gerais convida o Sr. / a Sra. a participar de uma pesquisa sobre infecções graves (septicemia) causadas por bactérias. Muitas questões sobre esse tipo de doença permanecem desconhecidas pelos médicos. As infecções graves são motivo de diversas pesquisas no mundo todo. Os pesquisadores do Hospital das Clínicas da UFMG estão propondo uma pesquisa sobre essa doença. Trata-se de um projeto para conhecer melhor o problema e tentar descobrir formas de diagnosticá-lo mais rapidamente e tratar melhor os pacientes. Sabe-se que nos pacientes com septicemia ocorre uma significativa inflamação. Vários exames realizados no sangue podem ajudar a descobrir se esta inflamação está muito intensa e se terá maiores conseqüências. Além disso, o funcionamento de vários órgãos fica prejudicado quando o paciente tem uma infecção grave. Os pesquisadores da UFMG querem estudar o funcionamento do coração, dos vasos sanguíneos e do sistema neurológico nesses pacientes, utilizando exames que são feitos por cima da pele, e não doem, coleta de sangue para exames e avaliação clínica padronizada realizada por profissional capacitado. Este profissional aplicará alguns questionários e testes para investigar a presença de alterações da força muscular, da capacidade de raciocínio, da memória, da atenção e do comportamento. Não haverá nenhuma mudança no seu tratamento se você participar da pesquisa. Além disso, não se prevê benefícios diretos para você, caso você participe. Se você aceitar participar, serão coletadas amostras de seu sangue diariamente, juntamente com a coleta realizada todos os dias para exames de rotina. O sangue será enviado para o Laboratório do Hospital das Clínicas, onde serão realizadas dosagens de várias substâncias. Essas substâncias poderão ajudar a entender melhor o funcionamento do corpo nas infecções graves. Além disso serão separados dois tipos de células do sistema

de defesa contra infecções, as quais serão testadas em laboratório. Os pesquisadores querem saber como essas células estão funcionando. Essas células não serão utilizadas para qualquer tipo de procedimento do tipo clonagem ou algo parecido. Por fim, o sangue dos pacientes não será utilizado para outros fins e será descartado após os exames da pesquisa.

Os procedimentos propostos nesta pesquisa e os seus respectivos riscos são os seguintes:

Coleta de sangue: procedimento feito rotineiramente nos pacientes internados no CTI.

A coleta de sangue apresenta riscos mínimos e pode causar:

hematomas no local de coleta

infecção no local de coleta

Ecocardiograma bidimensional: também frequentemente realizado em pacientes internados. Trata-se de exame não invasivo e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes deve ficar deitado de lado.

Aplicação de questionários e testes: sua aplicação não traz constrangimentos ao paciente e o único incômodo refere-se ao tempo de duração da entrevista, que pode durar aproximadamente 60 minutos. Esses testes só serão realizados a partir do momento em que o paciente apresente condições clínicas gerais melhores, para não deixá-lo fadigado.

Os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa. Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Eu tenho o direito de recusar ou cancelar o meu consentimento de participação a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar a minha decisão aos organizadores da pesquisa.



EU, \_\_\_\_\_,  
ENTENDI O QUE ME FOI PROPOSTO E TIVE OPORTUNIDADE DE  
ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS. ESTOU CIENTE E CONSINTO QUE SE  
REALIZE COLETA DE SANGUE (50 ML DE SANGUE AO TODO). SEI QUE OS  
RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER  
INFORMADOS SOMENTE A MINHA PESSOA. ESTOU CIENTE DE QUE OS  
RESULTADOS SERÃO PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO  
PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ / \_ / \_

Assinatura

\_\_\_\_\_

Impressão digital (se analfabeto – nesse caso ler o consentimento em voz alta após  
explicá-lo)

\_\_\_\_\_

## Pesquisador responsável

Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos: Pesquisadores:

1-Dr. Vandack Alencar Nobre Jr (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9436 / 9831- 0004.  
Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100.

Alunos de Mestrado e Doutorado responsáveis:

1- Carolina Braga de Resende (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9626. Av. Alfredo Balena, 190 – Centro de Terapia Intensiva do HC UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100.

2- Isabela Borges (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9626.  
Av. Alfredo Balena, 190 – Centro de Terapia Intensiva do HC UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100.

Comitês de Ética em Pesquisa:

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592 Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2o andar, sl 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901.

### ANEXO 3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – FAMILIAR

**Projeto de pesquisa:** Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica

**Pesquisador responsável:** Vandack Alencar Nobre Jr

**Instituição:** Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

A Universidade Federal de Minas Gerais convida o o(a) seu(sua) familiar / amigo(a) a participar de uma pesquisa sobre infecções graves (septicemia) causadas por bactérias. Muitas questões sobre esse tipo de doença permanecem desconhecidas pelos médicos. As infecções graves são motivo de diversas pesquisas no mundo todo. Os pesquisadores do Hospital das Clínicas da UFMG estão propondo uma pesquisa sobre essa doença. Trata-se de um projeto para conhecer melhor o problema e tentar descobrir formas de diagnosticá-lo mais rapidamente e tratar melhor os pacientes. Sabe-se que nos pacientes com septicemia ocorre uma significativa inflamação. Vários exames realizados no sangue podem ajudar a descobrir se esta inflamação está muito intensa e se terá maiores conseqüências. Além disso, o funcionamento de vários órgãos fica prejudicado quando o paciente tem uma infecção grave. Os pesquisadores da UFMG querem estudar o funcionamento do coração, dos vasos sanguíneos e do sistema neurológico nesses pacientes, utilizando exames que são feitos por cima da pele, e não doem, coleta de sangue para exames e avaliação clínica padronizada realizada por profissional capacitado. Este profissional aplicará alguns questionários e testes para investigar a presença de alterações da força muscular, da capacidade de raciocínio, da memória, da atenção e do comportamento. Não haverá nenhuma mudança no tratamento se ele/ela participar da pesquisa. Além disso, não se prevê benefícios diretos, caso ele/ela participe. Se você autorizar a participação do(a) seu(sua) familiar / amigo(a), serão coletadas amostras de sangue diariamente, juntamente com a coleta realizada todos os dias para exames de rotina. O sangue será enviado para o Laboratório do Hospital das Clínicas, onde serão realizadas dosagens de várias substâncias. Essas substâncias poderão ajudar a entender melhor o funcionamento do corpo nas infecções graves. Além disso serão separados dois tipos de células do sistema de defesa contra infecções, as quais serão testadas em laboratório. Os pesquisadores querem saber como essas células estão

funcionando. Essas células não serão utilizadas para qualquer tipo de procedimento do tipo clonagem ou algo parecido. Por fim, o sangue dos pacientes não será utilizado para outros fins e será descartado após os exames da pesquisa.

Os procedimentos propostos nesta pesquisa e os seus respectivos riscos são os seguintes:

Coleta de sangue: procedimento feito rotineiramente nos pacientes internados no CTI.

A coleta de sangue apresenta riscos mínimos e pode causar:

hematomas no local de coleta

infecção no local de coleta

Ecocardiograma bidimensional: também frequentemente realizado em pacientes internados. Trata-se de exame não invasivo e que não traz qualquer risco ao paciente. Pode haver pequeno desconforto devido ao posicionamento do paciente, que às vezes deve ficar deitado de lado.

Aplicação de questionários e testes: sua aplicação não traz constrangimentos ao paciente e o único incômodo refere-se ao tempo de duração da entrevista, que pode durar aproximadamente 60 minutos. Esses testes só serão realizados a partir do momento em que o paciente apresente condições clínicas gerais melhores, para não deixá-lo fadigado.

Os pesquisadores assumem o dever de dar assistência aos participantes da pesquisa para problemas relacionados aos procedimentos citados acima ou mesmo para quaisquer outros problemas da saúde apresentados durante a pesquisa. Os registros (informações dos pacientes) serão mantidos de forma confidencial com códigos de identificação de acesso limitado e o nome do paciente não será mencionado em nenhum momento.

Eu tenho o direito de recusar ou cancelar o meu consentimento de participação a qualquer instante, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado, bastando comunicar a minha decisão aos organizadores da pesquisa.

EU, \_\_\_\_\_,  
DO PACIENTE \_\_\_\_\_

ENTENDI O QUE ME FOI PROPOSTO E TIVE OPORTUNIDADE DE ESCLARECER MINHAS DÚVIDAS. ESTOU CIENTE E CONSINTO QUE SE REALIZE COLETA DE SANGUE (50 ML DE SANGUE AO TODO). SEI QUE OS RESULTADOS DO ESTUDO SERÃO MANTIDOS EM SIGILO, PODENDO SER INFORMADOS SOMENTE AO MEU(MINHA) FAMILIAR / AMIGO(A). ESTOU CIENTE DE QUE OS RESULTADOS SERÃO PUBLICADOS SOMENTE EM CONJUNTO, NÃO PERMITINDO A IDENTIFICAÇÃO INDIVIDUAL.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ / \_ / \_

\_\_\_\_\_

Assinatura

\_\_\_\_\_

Impressão digital (se analfabeto – nesse caso ler o consentimento em voz alta após explicá-lo)

\_\_\_\_\_

Pesquisador responsável

Os telefones abaixo podem lhe ser úteis para esclarecimentos: Pesquisadores:

1-Dr. Vandack Alencar Nobre Jr (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9436 / 9831- 0004.  
Av. Alfredo Balena, 190 – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100.

Alunos de Mestrado e Doutorado responsáveis:

1- Carolina Braga de Resende (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9626. Av. Alfredo Balena, 190 – Centro de Terapia Intensiva do HC UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100.

2- Isabela Borges (Hospital das Clínicas): (31) 3409-9626.  
Av. Alfredo Balena, 190 – Centro de Terapia Intensiva do HC UFMG – Santa Efigênia – Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 30130-100.

Comitês de Ética em Pesquisa:

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP: Telefax (31) 3409-4592 Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2o andar, sl 2005 – Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil – CEP 31270-901.

## ANEXO 4 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Projeto: CAAE – 0319.0.203.000-11**

**Interessado(a): Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG**

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 29 de julho de 2014, as alterações, abaixo relacionadas, no projeto de pesquisa intitulado "Estudo da função endotelial e cardiovascular em pacientes portadores de sepse: implicações diagnósticas, definição de risco e terapêutica":

1. Avaliação oftalmológica completa; exame clínico, realizado por oftalmologista, no próprio CTI, ou seja, sem necessidade de transporte do paciente para o setor de oftalmologia;
2. Coleta de sangue total para separação de:
  - 2.1 Células mononucleares do sangue periférico (CMSP): avaliar a apoptose celular e viabilidade dessas células, bem como características da via do inflamossoma e da produção de citocinas in vitro (os resultados serão correlacionados com a gravidade e prognóstico dos pacientes);
  - 2.2 Neutrófilos; este estudo pretende avaliar o perfil de ativação e capacidade de migração de neutrófilos, avaliar vias de sinalização da P13K nos neutrófilos através de marcação de atividade de Akt/PKB e sua fosforilação e, por fim, avaliar o efeito do tratamento de inibidores na via da P13K no recrutamento de neutrófilos provenientes de pacientes com sepse;
  - 2.3 estudo da função dos neutrófilos na sepse através da realização de ensaios de marcadores de membrana celular e de moléculas relacionadas à via de sinalização da P13K;
3. Dosagem de alguns micro RNAs (miRNA 150, miRNA 574-5p, miRNA 133<sup>b</sup> e miRNA 193b) no plasma, que serão testados em relação à gravidade da sepse e ao prognóstico dos pacientes;
4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para familiar ou responsável;
5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o paciente.

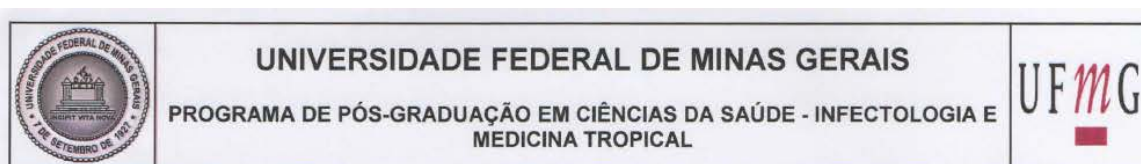
A aprovação é válida por dois anos (de 29 de julho de 2014 a 28 de julho de 2017).

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz**  
Coordenadora do COEP-UFMG

## ANEXO 5 – FOLHA DE APROVAÇÃO




## FOLHA DE APROVAÇÃO

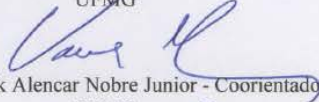
**"Estudo da função ventricular pela técnica do speckle tracking strain em pacientes críticos com sepse: potenciais implicações prognósticas"**

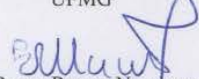
**MARIANA DE BRAGA LIMA CARVALHO CANESSO**

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

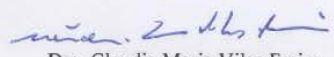
Aprovada em 17 de agosto de 2018, pela banca constituída pelos membros:

  
 Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes - Orientadora  
 UFMG

  
 Prof. Vandack Alencar Nobre Junior - Coorientador  
 UFMG

  
 Prof. Bruno Ramos Nascimento  
 UFMG

  
 Profa. Cecília Gomez Ravetti  
 UFMG

  
 Dra. Claudia Maria Vilas Freire  
 EBSERH

  
 Dr. Bráulio Muzzi Ribeiro de Oliveira  
 IPSEMG

Belo Horizonte, 17 de agosto de 2018.