



VÂNIA CHAVES DE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO MIOCÁRDICA
POR MEIO DO *FEATURE TRACKING*
BIDMENSIONAL EM CADELAS COM SEPSE**

LAVRAS – MG

2015

VÂNIA CHAVES DE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO MIOCÁRDICA POR MEIO DO
FEATURE TRACKING BIDIMENSIONAL EM CADELAS COM SEPSE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Ciências Veterinárias, para a obtenção do título de Mestre.

Orientadora

Dra. Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi

Coorientadores

Dr. Leonardo Augusto Lopes Muzzi

Dr. Guilherme Oberlender

LAVRAS – MG

2015

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Figueiredo, Vânia Chaves.

Cadelas com piometra: avaliação da função ventricular
esquerda por meio do *feature tracking* bidimensional / Vânia
Chaves Figueiredo. – Lavras : UFLA, 2015.

60 p. : il.

Dissertação (mestrado acadêmico)–Universidade Federal de
Lavras, 2015.

Orientadora: Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi.

Bibliografia.

1. Cão. 2. Disfunção miocárdica. 3. Ecocardiografia. I.
Universidade Federal de Lavras. II. Título.

VÂNIA CHAVES DE FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO MIOCÁRDICA POR MEIO DO
FEATURE TRACKING BIDIMENSIONAL EM CADELAS COM SEPSE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Ciências Veterinárias, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 30 de junho de 2015.

Dr. Moacir Leomil Neto	PUC – Poços de Caldas
Dr. Gregório Corrêa Guimarães	UFLA
Dr. Antônio Carlos Cunha Lacreta Júnior	UFLA

Dra. Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi
Orientadora

Dr. Leonardo Augusto Lopes Muzzi
Dr. Guilherme Oberlender
Coorientadores

LAVRAS – MG

2015

*À Adriana Cristina da Silva, minha
amiga (in memoriam), por me incentivar
a realizar mais essa etapa e que hoje
assiste essa nova conquista de um lugar
privilegiado,*

DEDICO!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, não só pelas oportunidades concedidas, mas por me ajudar a enxergá-las.

À minha família, que sempre apoia minhas decisões e faz o impossível para que eu consiga realizar meus sonhos.

À professora Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi, por ser um exemplo de pessoa e profissional a ser seguido, pela orientação e paciência.

Aos coorientadores, professores Leonardo Augusto Lopes Muzzi e Guilherme Oberlender, pela disponibilidade e boa vontade em ajudar no que for preciso.

À minha amiga Camila Santos Pereira, por me ajudar mais vezes do que consigo contar, por ser minha companheira de projeto, sem a qual não seria possível concluí-lo.

Aos membros da banca examinadora, professores Moacir Leomil Neto, Antônio Carlos Lacreta Júnior e Gregório Corrêa Guimarães, por aceitarem prontamente o convite, compartilhando seu conhecimento e contribuindo para a conclusão desse trabalho.

Aos amigos sempre presentes desde a época da residência, Letícia Rebello, Fernando Kawamoto, Mariana Porsani e Nathália Brant, que fizeram meus dias mais felizes durante esse período. Em especial, a Adriana Cristina da Silva (*in memoriam*), por me fazer perceber que o mestrado seria uma ótima opção.

Às alunas do Programa de Iniciação Científica, que participaram ativamente deste trabalho.

Aos residentes e funcionários do Hospital Veterinário da UFLA, pela paciência, compreensão e disposição em nos ajudar na execução do projeto.

Ao Departamento de Medicina Veterinária e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, pela oportunidade de aprendizado.

À Universidade Federal de Lavras, pelo seu ensino de excelência e por ter contribuído para minha formação desde 2006.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo suporte financeiro que possibilitou a realização do projeto e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades. Lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

Charles Chaplin

RESUMO GERAL

Com o objetivo de estudar a função do ventrículo esquerdo (VE) por meio do exame ecocardiográfico em animais com sepse e diagnosticar a depressão miocárdica, vinte e nove cadelas foram avaliadas e divididas em três grupos: grupo I (controle), grupo II (cadelas com piometra e sepse positivo) e grupo III (cadelas com piometra e sepse negativo). Os animais foram submetidos à avaliação pela ecocardiografia convencional e pelo *feature tracking* bidimensional (FTI-2D). Quanto aos parâmetros convencionais da ecocardiografia e Doppler tecidual, não houve diferença estatística entre os grupos avaliados. Em relação ao *Strain* (St) radial, o grupo I apresentou função ventricular superior no momento do diagnóstico ($22,80 \pm 5,80$ grupo I; $18,45 \pm 5,96$ grupo II; $18,71 \pm 9,45$ grupo III; $p=0,032$). Quanto ao *Strain rate* (StR) radial, apenas o grupo III obteve média de função ventricular inferior no momento do diagnóstico ($1,90 \pm 0,57$ grupo I; $1,91 \pm 0,70$ grupo II; $1,57 \pm 0,53$ grupo III; $p=0,021$). Já para o St longitudinal, foi observada função ventricular mais baixa nos grupos II e III no momento do diagnóstico ($11,04 \pm 3,38$ grupo I; $8,59 \pm 3,97$ grupo II; $8,21 \pm 1,99$; $p=0,048$) e após 10 dias de pós-cirúrgico ($11,04 \pm 3,38$ grupo I; $9,00 \pm 2,16$ grupo II; $8,12 \pm 2,27$ grupo III; $p=0,048$). Portanto, o FTI-2D foi capaz de detectar alterações precoces da função ventricular esquerda, sugerindo quadro de depressão miocárdica, até mesmo em cadelas com piometra sem quadro clínico evidente de sepse, que não foram observadas no exame ecocardiográfico convencional. Novos estudos precisam ser feitos para elucidar questões sobre a reversão da disfunção cardíaca e sua influência na taxa de mortalidade no paciente com sepse.

Palavras-chave: Sepse. Disfunção miocárdica. Ecocardiografia. *Feature tracking* bidimensional.

GENERAL ABSTRACT

In order to study the function of the left ventricle (LV) by means of echocardiographic exam in animals with sepsis and diagnosis the myocardial depression, twenty-nine dogs were evaluated and divided into 3 groups: group I (control), group II (female dogs with pyometra and positive sepsis) and group III (female dogs with pyometra and negative sepsis). The animals were submitted to conventional echocardiography and feature tracking (FTI-2D). There was no statistical difference between the groups, for the conventional parameters of echocardiography and tissue Doppler. Regarding the radial Strain (St), group I showed higher ventricular function at diagnosis ($22,80 \pm 5,80$ group I; $18,45 \pm 5,96$ group II; $18,71 \pm 9,45$ group III; $p=0,032$). For radial Strain rate (StR), only the III group had lower mean ventricular function at diagnosis ($1,90 \pm 0,57$ group I; $1,91 \pm 0,70$ group II, $1,57 \pm 0,53$ group III; $p=0,021$). For the longitudinal St, lower ventricular function was observed in groups II and III at diagnosis ($11,04 \pm 3,38$ group I; $8,59 \pm 3,97$ group II; $8,21 \pm 1,99$; $p=0,048$) and after 10 days of post-surgery ($11,04 \pm 3,38$ group I; $9,00 \pm 2,16$ group II; $8,12 \pm 2,27$ group III; $p=0,048$). In conclusion, the FTI-2D was able to detect early alterations of the left ventricular function, suggesting myocardial depression, even in female dogs with pyometra without the clinical course of sepsis. Further studies need to be carried out to elucidate questions about the reversal of cardiac dysfunction and its influence on mortality in patients with sepsis.

Keywords: Sepsis. Myocardial dysfunction. Echocardiography. Two-dimensional feature tracking.

LISTA DE FIGURAS

PRIMEIRA PARTE

- Figura 1 Principais fatores envolvidos na disfunção miocárdica secundária à sepse..... 26
- Figura 2 Vetores de sentido e velocidade gerados pelos pontos para aferição do Strain longitudinal no ventrículo esquerdo. Cada ponto é seguido por todo ciclo cardíaco 28
- Figura 3 Representação esquemática dos diferentes tipos de deformação miocárdica. Os eixos longitudinal (L), radial (R) e circunferencial (C) são perpendiculares entre si 29

LISTA DE TABELAS

SEGUNDA PARTE – ARTIGO 1

- Tabela 1. Médias globais do *Strain Rate* radial (%) de cada grupo avaliado no momento do diagnóstico e após 10 dias de pós-operatório.....48
- Tabela 2. Médias globais do *Strain Rate* radial (%) de cada grupo avaliado no momento do diagnóstico e após 10 dias de pós-operatório.....48
- Tabela 3. Médias globais do *Strain* longitudinal (%) de cada grupo avaliado no momento do diagnóstico e após 10 dias de pós-operatório.....49
- Tabela 4. Médias globais do *Strain Rate* longitudinal (%) de cada grupo avaliado no momento do diagnóstico e após 10 dias de pós-operatório.....50
- Tabela 5. Coeficiente de variação (%) inter-observador entre dias para a variável St e StR radial nos três grupos experimentais e nos dois momentos de avaliação (n = 29).50
- Tabela 6. Coeficiente de variação (%) inter-observador entre dias para a variável St e StR longitudinal nos três grupos experimentais e nos dois momentos de avaliação (n = 29).50

LISTA DE SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CV	Coefficiente de Variância
ECG	Exame eletrocardiográfico
FE	Fração de ejeção
FNT- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
FS	Fração de encurtamento
FTI-2D	<i>Feature Tracking Imaging</i> bidimensional
IL-1	Interleucina 1
IL-10	Interleucina 10
ON	Óxido Nítrico
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SDMO	Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos
SRIS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SRAC	Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória
STI-2D	<i>Speckle Tracking Imaging</i> bidimensional
St	Strain
StR	Strain Rate
TRL-4	Receptor <i>Tool-like</i> tipo 4
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
n°	Número
°C	Grau Celsius
®	Marca registrada
MHz	Mega-hertz
<	Menor que
Kg	Quilograma
±	Mais ou menos
=	Igual a

SUMÁRIO

PRIMEIRA PARTE	
1	INTRODUÇÃO 15
2	REFERENCIAL TEÓRICO 16
2.1	Aspectos clínicos da piometra 16
2.2	Sepse, SRIS e SDMO 17
2.3	Disfunção cardiovascular na seps 21
2.4	Exame ecocardiográfico e FTI-2D 26
3	CONSIDERAÇÕES GERAIS 31
	REFERÊNCIAS 32
	SEGUNDA PARTE - ARTIGO 39
	ARTIGO 1 Avaliação da depressão miocárdica por meio do <i>feature tracking</i> bidimensional em cadelas com seps 39
	ANEXO 60

PRIMEIRA PARTE

1 INTRODUÇÃO

A sepse pode ser definida como uma resposta inflamatória sistêmica descontrolada frente a uma infecção e está associada a uma alta taxa de mortalidade em humanos e animais. A síndrome da disfunção múltipla de órgãos (SDMO) secundária à sepse está relacionada ao prognóstico desfavorável do quadro clínico, sendo a disfunção cardiovascular bastante frequente.

Mesmo com vários estudos realizados em relação à disfunção miocárdica originada pela sepse, a sua caracterização e os mecanismos envolvidos no processo ainda não estão bem esclarecidos. Com o uso da ecocardiografia e com o surgimento de novas técnicas ultrassonográficas como o *feature tracking imaging* bidimensional (FTI-2D), tornou-se possível estabelecer novos parâmetros para avaliar as alterações cardíacas causadas pela sepse.

Dessa maneira, o objetivo desse estudo foi analisar a função miocárdica por meio do exame ecocardiográfico convencional e pelo FTI-2D em cadelas com piometra e diagnosticar de forma precoce a depressão miocárdica. A hipótese preconizada foi que o FTI-2D seria capaz de detectar as alterações miocárdicas causadas pela sepse, por ser a técnica considerada mais sensível.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Aspectos clínicos da piometra

Piometra é um processo patológico que envolve o acúmulo de material purulento no interior do útero, apresentando particular importância na medicina veterinária (PRETZER, 2008). A etiopatogenia da doença ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que desordens hormonais e infecções bacterianas são as causas subjacentes (KEMPISTY et al., 2013). Seu aparecimento está relacionado à idade da paciente, quantidade de ciclos estrais e alterações ovarianas (OLIVEIRA, 2007). Adicionalmente, a utilização de estrógeno para evitar o processo de nidação e progestágenos para sincronizar o estro e ovulação também contribuem para o desenvolvimento da piometra em cadelas (KEMPISTY et al., 2013).

Clinicamente, a cadela pode apresentar inapetência, polidipsia, letargia, distensão abdominal, presença ou ausência de descarga vaginal, estado febril, leucocitose, azotemia pré-renal, hiperproteinemia e hiperglobulinemia (SMITH, 2006). Sinais de repercussão sistêmica podem ocorrer, além do quadro local, já que o processo infeccioso pode desencadear uma resposta inflamatória sistêmica, caracterizando a sepse (RABELO, 2012).

O diagnóstico precoce da piometra e intervenção apropriada são necessários para evitar consequências mais graves como a sepse, choque séptico, SDMO e morte (BRADY; OTTO, 2001; HAGMAN; KINDAHL; LAGERSTEDT, 2006; PRETZER, 2008).

2.2 Sepses, SRIS e SDMO

Quando uma agressão tecidual ocorre, seja ela de natureza física, química ou biológica, a inflamação é a reação fisiológica primária. É uma resposta orgânica que possui uma magnitude variável, podendo ser local ou geral, apresentando como finalidade a proteção do indivíduo contra qualquer tipo de agressão (BONE, 1991). A inflamação localizada é uma resposta de proteção controlada pelo organismo, ocorrendo apenas no local da lesão. No entanto, em determinadas circunstâncias, essa resposta pode ser estimulada de forma excessiva, a ponto de se tornar potencialmente destrutiva. Assim, as funções e o equilíbrio do organismo são alterados. A perda desse controle local e a aparição de uma resposta hiperativa condiciona o desenvolvimento da resposta sistêmica conhecida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (SANCHES et al., 2004).

A SRIS pode ocorrer por uma variedade de insultos, porém passa a ser denominada sepsis quando é decorrente de um processo infeccioso (BONE et al., 1992; RABELO, 2012). Essa síndrome pode ser descrita em três estágios: os estágios I e II representam a fase inicial da resposta inflamatória. A primeira fase é exclusivamente local, mediada pela produção inicial de citocinas. Na segunda fase, os mediadores são liberados em pequena quantidade, para acentuar os efeitos locais, reunindo macrófagos e plaquetas, e estimulando a produção do fator de crescimento. Inicia-se uma fase aguda de resposta controlada por diminuição de mediadores pró-inflamatórios e antagonistas de liberação endógena (KURMAR; HAERY; PARRILLO, 2001; PURVIS; KIRBY, 1994).

Nestas duas fases as reações são protetoras e promotoras que evoluem continuamente para o combate à infecção, reparação da lesão e recuperação da homeostase. Contudo, a situação pode evoluir para o estágio III, fase em que a homeostase não se restabelece. Essa falha promove uma reação sistêmica

maciça, onde os efeitos dos mediadores são predominantemente destrutivos (PURVIS; KIRBY, 1994).

Os eventos desse estágio contribuem para o desenvolvimento de alterações fisiopatológicas que não possuem nenhuma relação com o agente etiológico, mas são responsáveis pelo desenvolvimento da SDMO (BRADY; OTTO, 2001). É compreendido que o paciente com sepse, na maioria das vezes, não morre da infecção primária e sim da SDMO progressiva (PIPER, 1998).

O termo sepse grave é utilizado para descrever o estado de disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão que ocorre na progressão da sepse. O quadro clínico ainda pode evoluir para choque séptico, em que a hipotensão persiste apesar de adequada fluidoterapia (BONE et al., 1992). Já a SDMO é definida como o desenvolvimento de uma desordem fisiológica potencialmente reversível que envolve dois ou mais sistemas orgânicos que não estavam envolvidos na causa de admissão do paciente (WANG, 2008). Adicionalmente, a SDMO tem sido classificada como primária ou precoce, quando ocorre nos primeiros sete dias após a injúria e secundária ou tardia, quando ocorre a partir do sétimo dia após a injúria (RAMÍREZ, 2013).

As informações relacionadas à epidemiologia da SDMO em animais são limitadas. Kenney et al. (2010) e Simpsom, Syring e Otto (2009) encontraram uma incidência de 50% e de 4% da síndrome em animais com sepse e trauma, respectivamente, sendo sempre associada a um prognóstico desfavorável.

A patofisiologia da SDMO é considerada multifatorial, complexa e ainda é pouco esclarecida. Atualmente, três modelos têm sido propostos para explicar o seu início. O modelo “*one-hit*” considera que a síndrome se desenvolve após um grave insulto inicial, como em casos de sepse, trauma e queimaduras (MOORE; MOORE, 1995). Já o modelo “*two-hit*” descreve um insulto primário grave seguido de um segundo insulto relativamente menor, que pode ser causado até mesmo por uma infecção no local de inserção do cateter

intravenoso (PRICE et al., 1999). Essa infecção induz uma maior inflamação e disfunção imunológica. Fatores iatrogênicos podem ser considerados um segundo insulto, como uma transfusão de sangue (MIZOCK, 2009). O terceiro e último modelo é conhecido como “*sustained-hit*”, caracterizado por um insulto inicial e sustentado, como a ventilação mecânica (MOORE; MOORE, 1995).

Entre os mecanismos propostos para o desenvolvimento da SDMO, estão incluídos: hipóxia tecidual e celular; apoptose celular; translocação bacteriana do trato gastrointestinal; fatores iatrogênicos; desregulação do sistema imunológico e disfunção mitocondrial. É provável que a síndrome seja uma combinação desses fatores e outros que ainda não foram identificados, porém há evidências de que a desregulação do sistema imunológico e a disfunção mitocondrial sejam os fatores principais (MIZOCK, 2009). Outro fator que pode contribuir para a ocorrência da disfunção orgânica é a intervenção terapêutica, devido à toxicidade ou reações idiossincrásicas de fármacos usados (JOHNSON et al., 2004).

A desregulação do sistema imunológico é caracterizada por um desequilíbrio entre os mecanismos pró-inflamatório e anti-inflamatório. A primeira resposta do sistema imune inato (basicamente macrófagos) é a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (FNT- α). As citocinas produzidas estimulam a síntese de outros mediadores inflamatórios, levando a uma resposta anti-inflamatória adequada (MIZOCK, 2009). Em resposta à produção das citocinas inflamatórias, as citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10), são produzidas para a manutenção do equilíbrio do sistema imunológico, mecanismo conhecido como síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (SRAC). O objetivo da SRAC é limitar os danos causados pela resposta inflamatória sem interferir na eliminação do problema, mantendo a homeostase (LEWIS et al., 2012). Com o desequilíbrio, os mediadores inflamatórios sobrecarregam o sistema imune, induzindo sua

paralisia. Esse mecanismo é conhecido como imunoparalisia. O estado de imunodeficiência adquirida leva a uma incapacidade de neutralizar agentes patogênicos (BONE; GRODZIN; BALK, 1997; SAGY; AL-QAQAA; KIM, 2013). A SRAC ocorre de forma simultânea à SDMO e predispõe o organismo a infecções (DEWAR et al., 2009).

Também há evidências de que o sistema imune contribui diretamente para a falência orgânica devido à migração excessiva de neutrófilos, resultando na produção de radicais livres e enzimas proteolíticas, como colagenases, agentes usados para a degradação de bactérias (LEVI, 2008). Esse processo provoca uma lesão direta na membrana basal das células endoteliais (MIZOCK, 2009) e contribui para a lesão parenquimal dos órgãos, ocorrendo principalmente em pacientes com leucopenia grave, que indica uma grande migração de neutrófilos para os órgãos. Portanto, os mecanismos imunológicos que determinam a sequência e gravidade da SDMO envolvem a produção exacerbada de citocinas, as alterações nas células endoteliais e a ação das células inflamatórias intrínsecas em diferentes órgãos (WANG, 2008).

A disfunção mitocondrial resulta em hipóxia citopática, sendo os neutrófilos os principais contribuintes para a ocorrência desse processo. As ações associadas dos neutrófilos e óxido nítrico (ON) produzido pelo endotélio vascular causam inibição de várias etapas da respiração mitocondrial e síntese da adenosina trifosfato (ATP) (PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007), além de causarem lesão oxidativa na mitocôndria, depleção da quantidade de mitocôndrias devido à autofagia e incapacidade de reposição de novas mitocôndrias (EXLINE; CROUSER, 2008). Hipóxia citopática foi um conceito criado para caracterizar a falha na entrega de oxigênio, assim como a pobre utilização do oxigênio por parte dos tecidos (FINK, 2001). Dessa maneira, o resultado da hipóxia citopática é a disfunção celular e morte celular, em alguns casos (BREALEY et al., 2004). Entretanto, ainda não se sabe se a disfunção

mitocondrial é um mecanismo adaptativo quando há um estado inflamatório prolongado. Existe a possibilidade de que a disfunção mitocondrial ocorra com o intuito de diminuir a atividade celular que pode ser recuperada após o restabelecimento da homeostase. Esse fenômeno é conhecido como estado de hibernação celular. Porém, acredita-se que se o fenômeno permanecer ativado por um longo período poderá causar danos irreversíveis (MIZOCK, 2009).

Um estudo realizado por Chinnaiyan et al. (2001) mostrou que a sepse induz ou inibe expressões gênicas que podem ser específicas em cada órgão ou padrão para vários órgãos. Apesar de existirem conjuntos de genes que compartilham padrões de expressões semelhantes em muitos órgãos, cada órgão tem uma resposta molecular distinta frente a uma inflamação sistêmica. Também foi evidente nesse estudo que um conjunto de genes é diferencialmente expresso de modo específico em cada órgão. Esses genes podem ter efeito pró-inflamatório ou anti-inflamatório no órgão em questão, além de serem responsáveis por proteínas que previnem lesões em tecidos e promovem a homeostase. Assim, a resposta imune durante a sepse em órgãos pode ser individual e variar amplamente, e a patogênese da disfunção orgânica durante a SDMO pode não ser uniforme.

Na maioria das vezes, os pulmões são os primeiros órgãos envolvidos levando ao quadro de síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). O coração é o segundo órgão mais comumente afetado (FERDINANDY et al., 2000).

2.3 Disfunção cardiovascular na sepse

A anormalidade cardiovascular mais frequente na sepse é a disfunção vascular, resultando em hipotensão e comprometimento da perfusão tecidual. A disfunção miocárdica ocorre em até 64% dos casos de sepse em pacientes

humanos (PULIDO et al., 2012). Acredita-se que o dano secundário ao miocárdio devido ao quadro de sepse seja uma das principais causas de morte em pacientes humanos com morbidades infecciosas (SINGER; COHEN, 2012).

As alterações cardiovasculares relacionadas ao estágio inicial da sepse envolve a depleção de volume causada pela perda de fluido intravascular devido à lesão do endotélio capilar. Assim, ocorre diminuição da pré-carga, volume sistólico e menor débito cardíaco, apesar da taquicardia (FERNANDES; AKAMINE; KNOBEL, 2008). Esse evento é exacerbado com a diminuição da resistência vascular e a depressão do miocárdio, caracterizada por falha na contração. Com a evolução do quadro, a disfunção cardiovascular que ocorre secundariamente à sepse passa a ser referida como choque séptico (BONE et al., 1992). O choque séptico está associado a um prognóstico desfavorável em medicina veterinária, indicando taxas de sobrevivência abaixo de 10% (MATIJATKO et al., 2009).

Uma das primeiras hipóteses criadas para explicar a causa da disfunção cardíaca foi a existência de um fator depressor do miocárdio liberado durante a sepse. Atualmente, apesar da patofisiologia da depressão cardíaca ser considerada complexa e multifatorial, acredita-se que as alterações cardiovasculares estão principalmente relacionadas com a produção de substâncias que prejudicam a contratilidade cardíaca e lesam as mitocôndrias (HASSOUN et al., 2008).

A endotoxina é liberada pela decomposição de bactérias Gram-negativas e pode contribuir para a depressão miocárdica por meio de interações com o receptor de membrana *Toll-like* tipo 4 (TLR-4). No coração, há um infiltrado de células do sistema imune que expressam TLR-4, que são responsáveis pelo reconhecimento de bacilos Gram-negativos. Adicionalmente, a endotoxina estimula a liberação de mediadores inflamatórios (RUSSELL et al., 2011). Entretanto, é improvável que a endotoxina seja o principal fator envolvido na

disfunção miocárdica, já que esta pode ocorrer em quadros não infecciosos (HOCHSTADT; MEROZ; LANDESBURG, 2011). Além disso, a sepse induzida por Gram-positivos também pode ocorrer e é clinicamente semelhante, mas independente de endotoxinas (RUSSELL et al., 2011).

As citocinas inflamatórias induzem uma ativação endotelial caracterizada por uma maior expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais. O resultado é uma infiltração maciça de neutrófilos nos cardiomiócitos (RAEBURN et al., 2001). Além disso, as células endoteliais sofrem um dano físico, o que permite a entrada de fluido e células inflamatórias no espaço intersticial. Adicionalmente, há a indução de um estado pró-coagulante que pode causar microtrombos e isquemia tecidual (VALLET, 2003). Quanto às citocinas envolvidas na depressão miocárdica, o FNT- α e a interleucina1(IL-1) são consideradas as mais importantes, pois estão envolvidas na contração cardíaca e apresentam maiores efeitos sobre o sistema cardiovascular em animais e humanos (VICENT et al., 1992). Segundo Cavaillon (1998), sintomas de sepse como febre, aumento do débito cardíaco e frequência cardíaca, acidose metabólica, trombocitopenia, ativação da coagulação, hemorragias e insuficiência renal aguda, são produzidos ao se injetar o FNT- α e a IL-1 em animais. A atividade do FNT- α e IL-1 também causa um desequilíbrio na homeostase das células endoteliais vasculares, aumentando a expressão de fatores pró-coagulantes. Dessa maneira, as células vasculares são impedidas de manter a fluidez do sangue dando origem às coagulopatias (LEVI, 2008). Já um estudo conduzido por Carmona et al. (2014) mostrou que o FNT- α e IL-10 estão envolvidos na disfunção miocárdica e o FNT- α está associado à mortalidade em crianças com choque séptico.

O ON induz a vasodilatação resultando em menor pré-carga e pós-carga, que leva a alterações cardíacas. Além disso, o ON é sintetizado por uma enzima chamada óxido nítrico sintase, que está presente não só no endotélio vascular,

mas em vários locais, incluindo o miocárdio (FERNANDES; ASSUNCAO, 2012). O ON produzido durante a resposta inflamatória pode alterar os receptores beta-adrenérgicos do miocárdio e diminuir o cálcio citosólico, levando a uma diminuição da contratilidade cardíaca (KHADOUR et al., 2002). Adicionalmente, o peroxinitrito formado a partir do ON causa lesão mitocondrial oxidativa e também diminui a contratilidade do miocárdio. Acredita-se que a produção de ON seja o fator chave no desenvolvimento da disfunção miocárdica na SDMO (FERDINANDY et al., 2000). Segundo Rassaf, Poll e Brouzos (2006), baixas doses de ON podem aumentar a função do ventrículo esquerdo, mas altas doses podem provocar distúrbio celular dos cardiomiócitos.

Em relação ao cálcio, acredita-se que ocorra uma desordem na homeostase quanto a sua cinética celular, ou seja, fluxo de cálcio, manejo e alteração da sensibilidade ao cálcio intracelular, o que prejudica a contratilidade cardíaca (ZAKY et al., 2014).

A diminuição do fluxo sanguíneo nas coronárias já foi indicada como uma das causas de disfunção miocárdica. Entretanto, parece improvável, já que o fluxo se mantém normal ou até mesmo aumentado em pacientes com sepse e depressão miocárdica (CUNNION et al., 1986). Acredita-se que o envolvimento do fluxo coronariano seja qualitativo e não quantitativo, uma vez que a disfunção microvascular é generalizada. Má distribuição do fluxo coronariano, aumento da resistência microvascular coronariana com reatividade comprometida a vasodilatadores foram observadas (BOGLE et al., 2000), além da migração de neutrófilos para o espaço intersticial (MADORIN et al., 2004).

O sistema nervoso autônomo também pode estar envolvido no processo de disfunção cardíaca durante a sepse. O choque séptico está associado com apoptose de neurônios e de células da glia em centros moduladores cardiovasculares, que são alterações decorrentes da resposta inflamatória

(SHARSHAR et al., 2003). Além disso, a função cardíaca pode ser afetada negativamente pelo desequilíbrio acidobásico, hipovolemia e dor (KUMAR; HAERY; PARRILLO, 2000).

Um estudo com pacientes humanos com sepse realizado por Takasu et al. (2013) indicou que a sepse não induz morte de cardiomiócitos de forma significativa, mas induz alterações consistentes com injúria mitocondrial. A translocação da conexina-43, uma proteína que regula a interação celular e forma sinapses elétricas entre os miócitos, também foi observada nos cardiomiócitos. Esse fator foi considerado compatível com injúria celular e disfunção cardíaca por desacoplamento dos cardiomiócitos. Entretanto, ainda não está determinado se esses mecanismos de depressão do miocárdio são benéficos ou prejudiciais.

Nos últimos 40 a 50 anos, numerosos estudos foram realizados em relação à disfunção miocárdica na sepse. Entretanto, o papel e significado clínico dessa disfunção ainda não estão estabelecidos (HOCHSTADT; MEROZ; LANDESBURG, 2011). A magnitude e gravidade da sepse é muito variada, o que pode prejudicar o entendimento dos mecanismos que explicam o quadro clínico. Portanto, essa diversidade da resposta inflamatória, a existência de metodologias variadas e a diferença entre as espécies dificultam a caracterização e o estudo da disfunção cardíaca na sepse (ZAKY et al., 2014).

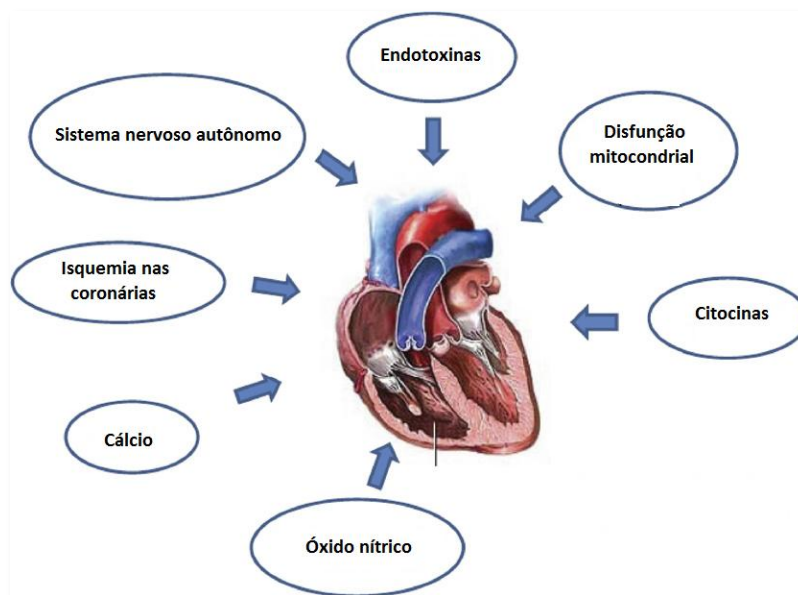


Figura 1 Principais fatores envolvidos na disfunção miocárdica secundária à sepse

Fonte: adaptado de Hochstadt, Meroz e Landesberg (2011).

2.4 Exame ecocardiográfico e FTI-2D

A ecocardiografia bidimensional é uma ferramenta valiosa no diagnóstico da disfunção miocárdica da sepse (MEBAZAA; TAVERNIER; CALLEBERT, 2002), uma vez que é capaz de avaliar a função intrínseca do coração (ZAKY et al., 2014). Poelaert et al. (1997) relataram que a ecocardiografia bidimensional com Doppler pode identificar vários subgrupos de pacientes sépticos de acordo com a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo. Neste estudo, foi sugerido que a disfunção cardíaca no choque séptico tem caráter espectral, variando de disfunção diastólica isolada até a falência ventricular.

No entanto, a ecocardiografia convencional pode subestimar o volume ventricular, resultando em avaliações conflitantes da função miocárdica

(DHAINAUT; CARIOU; LAURENT, 2000). Além disso, os parâmetros ecocardiográficos convencionais para a aferição da função sistólica apresentam baixa sensibilidade para a avaliação da contratilidade miocárdica, pois não detectam pequenas alterações ou mudanças precoces. Em relação à função diastólica, a sensibilidade é considerada significativa quando avaliada pelo Doppler tecidual convencional (CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010).

Recentemente, o avanço de novas técnicas ultrassonográficas como o Doppler tecidual de imagem do miocárdio e, principalmente o *tissue tracking* bidimensional, tem possibilitado a obtenção de novos parâmetros para determinar o desempenho miocárdico incluindo velocidade e deformação miocárdica, torção ventricular e sincronização mecânica, fornecendo valores mais apropriados da função cardíaca (CHETBOUL, 2010).

A medida de deformação da fibra miocárdica (*Strain* - St) e a taxa com que se reproduz (*Strain Rate* - StR) são parâmetros com boa sensibilidade para aferir a função ventricular sistólica e diastólica (HEIMDAL et al., 1998). O método baseado no Doppler tecidual detecta dois pontos do miocárdio e determinam a velocidade com que se afastam ou se aproximam ao longo do ciclo cardíaco. Porém, como a técnica analisa a movimentação dos pontos com relação ao transdutor, é muito dependente do ângulo de insonação e este ângulo varia constantemente durante o ciclo cardíaco. Assim, as regiões apicais do ventrículo esquerdo não podem ser bem avaliadas, pelo mesmo motivo (D'HOOGHE et al., 2000).

A metodologia baseada em imagens ecocardiográficas bidimensionais permite a aferição dos diferentes sentidos da deformação do miocárdio independente do ângulo de incidência do ultrassom. Cada ponto pode ser identificado durante o ciclo cardíaco, preservando suas características. O seu deslocamento gera um *loop* e cada ponto apresenta mudanças instantâneas de

direção e velocidade em seu percurso. Vetores representam essas mudanças, alterando seu tamanho e direção (Figura 2) (CASTILLO; HERSZKOWICZ; FERREIRA, 2010).

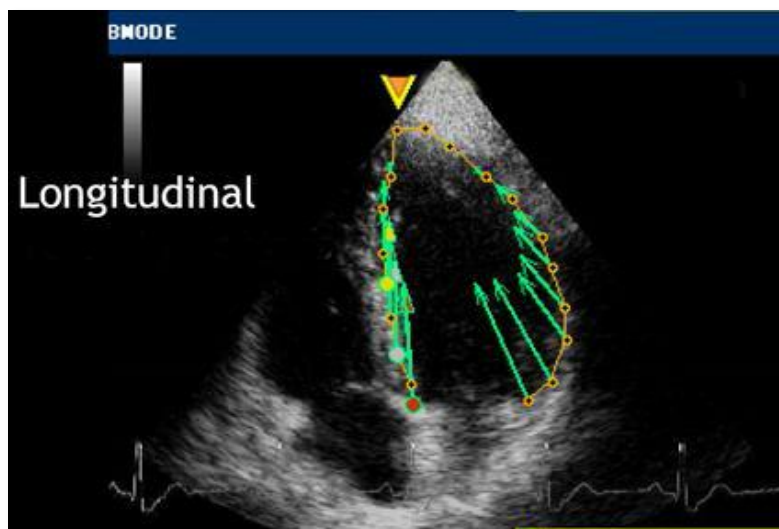


Figura 2 Vetores de sentido e velocidade gerados pelos pontos para aferição do Strain longitudinal no ventrículo esquerdo. Cada ponto é seguido por todo ciclo cardíaco

Fonte: Castillo (2010).

Em relação a esse método, os algoritmos mais utilizados para a quantificação da deformação do miocárdio são o *speckle tracking imaging* bidimensional (STI-2D) e o FTI-2D. Em comparação ao STI-2D, o FTI-2D apresenta a vantagem técnica de permitir o acompanhamento das margens epicárdicas e endocárdicas separadamente. Assim, é possível quantificar a deformação miocárdica epicárdica e endocárdica de forma independente (BUSSADORI et al., 2009).

Entretanto, essa técnica também apresenta limitações como resolução lateral em regiões miocárdicas distantes, reverberações, pontos fora do plano

miocárdico e a qualidade de imagem bidimensional, que precisa ser acima da média (PAVLOPOULOS; NIHOYANNOPOULOS, 2008).

O trajeto realizado por cada ponto pode ser analisado em diversos planos de observação. O St longitudinal é o plano que mede a deformação no sentido base-ápice, ou seja, o encurtamento da câmara. Como o comprimento sistólico da cavidade é menor que o diastólico, a porcentagem de deformação é negativa. O St radial avalia o espessamento das paredes e a porcentagem de deformação é positiva, já que a espessura sistólica é maior do que a diastólica. Já o St circunferencial mede a variação da circunferência, apresentando deformação negativa, uma vez que a circunferência sistólica é menor do que a diastólica (Figura 3) (CASTILLO, 2010).

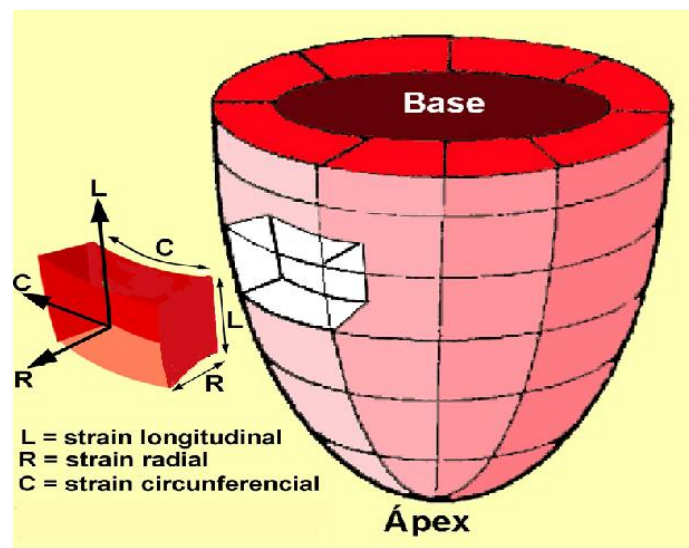


Figura 3 Representação esquemática dos diferentes tipos de deformação miocárdica. Os eixos longitudinal (L), radial (R) e circunferencial (C) são perpendiculares entre si

Fonte: Castillo, Herszkowicz e Ferreira (2010).

Desta forma, o exame ecocardiográfico poderia ser utilizado como uma ferramenta diagnóstica para identificar a depressão miocárdica no paciente séptico ou com SRIS, além de fornecer parâmetros prognósticos adicionais (KRISHNAGOPALAN; KUMAR; PARRILLO, 2002; NAKAMURA et al., 2007; STEVENSON et al., 2007). De acordo com um estudo realizado por Geer, Engvall e Oscarsson (2015), o St longitudinal foi um parâmetro ecocardiográfico com tendência a diferir entre os grupos de pacientes sobreviventes e não sobreviventes, apesar de não haver diferença estatística. Os autores concluíram que um estudo envolvendo um maior número de pacientes é necessário para relacionar o parâmetro com a mortalidade.

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Para o estudo da disfunção cardíaca, tanto em animais quanto em humanos, é necessária a avaliação da arquitetura intrínseca do miocárdio. Portanto, identificar uma modalidade válida e confiável para avaliar a disfunção miocárdica é um passo importante para a compreensão da alteração cardíaca causada pela sepse. O uso de técnicas ecocardiográficas avançadas, como o St e StR pelo FTI-2D podem fornecer informações relevantes, já que apresentam boa sensibilidade em relação à função sistólica e diastólica, sendo capazes de detectar alterações precoces e sutis.

REFERÊNCIAS

BOGLE, R. G. et al. Impaired vascular sensitivity to nitric oxide in the coronary microvasculature after endotoxaemia. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 130, n. 1, p. 118-124, May 2000.

BONE, R. C. The pathogenesis of sepsis. **Annals Internal Medicine**, Philadelphia, v. 115, p. 457-69, 1991.

BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. **Chest**, Chicago, v. 101, n. 6, p. 1664-1665, June 1992.

BONE, R. C.; GRODZIN, C. J.; BALK, R. A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. **Chest**, Chicago, v. 112, n. 1, p. 235-243, July 1997.

BRADY, C. A.; OTTO, C. M. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and multiple organ dysfunctions. **Veterinary Clinics North American: Small Animal Practices**, Philadelphia, v. 31, n. 6, p. 1147-1162, Nov. 2001.

BREALEY, D. et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 286, n. 3, p. R491-R497, Mar. 2004.

BUSSADORI, C. et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and pediatric population: assessment of reference values. **Cardiovascular Ultrasound**, London, v. 7, n. 8, p. 1-11, Feb. 2009.

CARMONA, F. et al. Inflammation, myocardial dysfunction, and mortality in children with septic shock: an observational study. **Pediatric Cardiology**, New York, v. 35, n. 3, p. 463-470, Mar. 2014.

CASTILLO, J. M. D. O que sabemos sobre deformação miocárdica: strain e strain rate? **Cetrus**, São Paulo, v. 2, p. 1-8, mar. 2010.

CASTILLO, J. M. D.; HERSZKOWICZ, N.; FERREIRA, C. Speckle tracking: a contratilidade miocárdica em sintonia fina. **Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 46-54, nov. 2010.

CAVAILLON, J. M. Pathophysiological role of pro- and anti-inflammatory cytokines in sepsis. **Sepsis**, Boston, v. 2, n. 2, p. 127-140, Oct. 1998.

CHETBOUL, V. Advanced techniques in echocardiography in small animals. **The Veterinary clinics of North America: Small animal practice**, Philadelphia, v. 40, n. 4, p. 529-543, July 2010.

CHINNAIYAN, A. M. et al. Molecular signatures of sepsis: multiorgan gene expression profiles of systemic inflammation. **American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 159, n. 4, p. 1199-1209, Oct. 2001.

CUNNION, R. E. et al. The coronary circulation in human septic shock. **Circulation**, Dallas, v. 73, p. 637-644, 1986.

DEWAR, D. et al. Postinjury multiple organ failure. **Injury**, Bristol, v. 40, n. 9, p. 912-918, Sept. 2009.

DHAINAUT, J. F.; CARIOU, A.; LAURENT, I. Myocardial dysfunction in sepsis. **Sepsis**, Boston, v. 4, n. 2, p. 89-97, Mar. 2001.

D'HOOGHE, J. et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementations and limitations. **European Journal Echocardiography**, London, v. 1, n. 1, p. 154-170, Sept. 2000.

EXLINE, M. C.; CROUSER, E. D. Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure. **Frontiers in Bioscience**, Tampa, v. 13, n. 1, p. 5030-5041, May 2008.

FERDINANDY, P. et al. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure. **Circulation Research**, Baltimore, v. 87, n. 3, p. 241-247, Aug. 2000.

FERNANDES JUNIOR, C. J.; AKAMINE, N.; KNOBEL, E. Myocardial deoression in sepsis. **Shock**, Augusta, v. 30, n. 1, p. 14-17, Oct. 2008. Supplement.

FERNANDES JUNIOR, C. J.; ASSUNCAO, M. S. C. Myocardial dysfunction in sepsis: a large, unsolved puzzle. **Critical Care Research and Practice**, Cairo, v. 2012, n. 1, p. 1-9, Mar. 2012.

FINK, M. P. Cytopathic hypoxia: mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 17, n. 1, p. 219-237, Jan. 2001.

GEER, L. D.; ENGVALL, J.; OSCARSSON, A. Strain echocardiography in septic shock: a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. **Critical Care**, London, v. 26, n. 1, p. 119-122, Mar. 2015.

HAGMAN, R.; KINDAHL, H.; LAGERSTEDT, A. S. Pyometra in bitches induces elevated plasma endotoxin and prostaglandin F_{2α} metabolite levels. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Copenhagen, v.47, n. 1, p. 55-68, Mar. 2006.

HASSOUN, S. M. et al. Prevention of endotoxin-induced sarcoplasmic reticulum calcium leak improves mitochondrial and myocardial dysfunction. **Critical Care Medicine**, New York, v. 36, n. 9, p. 2590-2596, Sept. 2008.

HEIMDAL, A. et al. Real-time strain and strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. **Journal of the American Society of Echocardiography**, Saint Louis, v. 11, n. 11, p. 1013-1019, Nov. 1998.

HOCHSTADT, A.; MEROZ, Y.; LANDESBURG, G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 526-535, June 2011.

JOHNSON, V. et al. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 14, n. 3, p. 158-166, Sept. 2004.

KEMPISTY, B. et al. Endometritis and pyometra in bitches: a review. **Veterinarni Medicina**, Prague, v. 58, n. 6, p. 289-297, June 2013.

KENNEY, E. M. et al. Association between outcome and organ system dysfunction in dogs with sepsis: 114 cases (2003-2007). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 236, n. 1, p. 83-87, Jan. 2010.

KHADOUR, F. H. et al. Enhanced NO and superoxide generation in dysfunctional hearts from endotoxemic rats. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 283, n. 3, p. H1108-1115, Sept. 2002.

KRISHNAGOPALAN, S.; KUMAR, A.; PARRILLO, J. E. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. **Current Opinion in Critical Care**, Hagerstown, v. 8, n. 5, p. 376-388, Oct. 2002.

KUMAR, A.; HAERY, C.; PARRILLO, J. E. Myocardial dysfunction in septic shock. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 16, n. 2, p. 251-287, Apr. 2000.

KUMAR, A.; HAERY, C.; PARRILLO, J. E. Myocardial dysfunction in septic shock: part I, clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, Philadelphia, v. 15, n. 2, p. 364-376, Apr. 2001.

LEVI, M. The coagulant response in sepsis. **Clinics in Chest Medicine**, Philadelphia, v. 29, n. 4, p. 627-642, Dec. 2008.

LEWIS, D. H. et al. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 26, n. 3, p. 457-482, May/June 2012.

MADORIN, W. S. et al. Cardiac myocytes activated by septic plasma promote neutrophil transendothelial migration: role of platelet-activating factor and the chemokines LIX and KC. **Circulation Research**, Baltimore, v. 94, n. 7, p. 944-951, Apr. 2004.

MATIJATKO, V. et al. Septic shock in canine babesiosis. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 162, n. 3/4, p. 263-270, June 2009.

MEBAZAA, A.; TAVERNIER, B.; CALLEBERT, J. Heart dysfunction in human septic shock. **Clinical Pulmonary Medicine**, Baltimore, v. 9, n. 4, p. 206-212, July 2002.

MIZOCK, B. A. The multiple organ dysfunction syndrome. **Disease a Month**, Chicago, v. 55, n. 8, p. 476-526, Aug. 2009.

MOORE, F. A.; MOORE, E. E. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. **Surgical Clinics of North American**, Philadelphia, v. 75, n. 2, p. 257-277, Apr. 1995.

NAKAMURA, M. et al. C-Reactive protein concentration in dogs with various diseases. **Journal of Veterinary Medicine Science**, Tokyo, v. 70, n. 2, p. 127-131, Feb. 2007.

OLIVEIRA, K. S. Complexo hiperplasia endometrial cística. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 35, n. 2, p. 270-272, jun. 2007.

PACHER, P.; BECKMAN, J. S.; LIAUDET, L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. **Physiological Reviews**, Washington, v. 87, n. 1, p. 315-424, Jan. 2007.

PAVLOPOULOS, H.; NIHOYANNOPOULOS, P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. **The International Journal of Cardiovascular Imaging**, Boston, v. 24, n. 5, p. 479-491, June 2008.

PIPER, R. Myocardial dysfunction in sepsis. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Oxford, v. 25, n. 11, p. 951-954, Nov. 1998.

POELAERT, J. et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. **Intensive Care Medicine**, Boston, v. 23, n. 5, p. 553-560, May 1997.

PRETZER, S. D. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: a review. **Theriogenology**, Los Altos, v. 70, n. 3, p. 359-363, Aug. 2008.

PRICE, S. A. et al. Altered vasoconstrictor and dilator responses after a “two-hit” model of sequential hemorrhage and bacteremia. **Journal of Surgical Research**, Philadelphia, v. 81, n. 1, p. 59-64, Jan. 1999.

PULIDO, J. N. et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 87, n. 7, p. 620-628, July 2012.

PURVIS, D.; KIRBY, R. Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. **Veterinary Clinical North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.24, n. 6, p. 1225-1247, Nov. 1994.

RABELO, R. C. Sepsis, sepse grave e choque séptico. In: _____. **Emergências de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 322-340.

RAEBURN, C. D. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 expression is obligatory for endotoxin-induced myocardial neutrophil accumulation and contractile dysfunction. **Surgery**, Saint Louis, v. 130, n. 3, p. 319-325, Aug. 2001.

RAMÍREZ, M. Multiple organ dysfunction syndrome. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, Saint Louis, v. 43, n. 10, p. 273-277, Nov./Dec. 2013.

RASSAF, T.; POLL, L. W.; BROUZOS, P. Positive effects of nitric oxide on left ventricular function in humans. **European Heart Journal**, London, v. 27, n. 14, p. 1699-1705, July 2006.

RUSSELL, J. A. et al. Molecular mechanisms of sepsis. **Contributions to Microbiology**, Basel, v. 17, n. 1, p. 48-85, June 2011.

SAGY, M.; AL-QAQAA, Y.; KIM, P. Definitions and pathophysiology of sepsis. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, Saint Louis, v. 43, n. 10, p. 260-263, Nov./Dec. 2013.

SANCHEZ, A. P. et al. Respuesta inflamatoria sistêmica inespecífica infecciosa y no infecciosa em los pacientes críticos. **Revista Cubana de Medicina Militar**, Habana, v. 33, n. 1, ene./mar. 2004. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572004000100002&script=sci_arttext>. Acesso em: 10 mar. 2015.

SHARSHAR, T. et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. **Lancet**, London, v. 362, n. 29, p. 1799-1805, Nov. 2003.

SIMPSON, S. A.; SYRING, R.; OTTO, C. M. Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997-2003). **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 19, n. 6, p. 588-602, Dec. 2009.

SINGER, P.; COHEN, J. D. The surviving sepsis campaign guidelines: should we follow? **The Israel Medical Association Journal**, Ramat Gan, v. 13, n. 11, p. 692-693, Nov. 2012.

SMITH, F. O. Canine piometra. **Theriogenology**, Los Altos, v. 66, n. 3, p. 610-612, Aug. 2006.

STEVENSON, C. K. et al. Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, Columbia, v. 36, n. 3, p. 234-239, Sept. 2007.

TAKASU, O. et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 187, n. 5, p. 509-517, Mar. 2013.

VALLET, B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? **Critical Care**, London, v. 7, n. 7, p. 130-138, Apr. 2003.

VICENT, J. L. et al. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients; Results of a pilot study. **Chest**, Chicago, v. 101, n. 3, p. 810-815, Mar. 1992.

WANG, H. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, v. 26, n. 6, p. 711-715, July 2008.

ZAKY, A. et al. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. **Shock**, Augusta, v. 41, n. 1, p. 12-24, Jan. 2014.

SEGUNDA PARTE - ARTIGO

ARTIGO 1 Avaliação da depressão miocárdica por meio do *feature tracking* bidimensional em cadelas com sepse

*Este artigo é uma versão preliminar, considerando que o conselho editorial do periódico Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, ao qual será posteriormente submetido, poderá sugerir alterações para adequá-lo ao seu estilo próprio.

**Avaliação da depressão miocárdica por meio do *feature tracking*
bidimensional em cadelas com sepse**

**Assessment of myocardial depression by two-dimensional feature tracking
in dogs with sepsis**

Vânia Chaves de Figueiredo^{1*}, Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi¹, Camila Santos Pereira¹, Matheus Matioli Mantovani², Leonardo Augusto Lopes Muzzi², Guilherme Oberlender³, Antonio Carlos Cunha Lacreta Junior¹, Paula de Melo Arruda¹

¹Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras – MG;

²Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ – USP), São Paulo – SP;

³Instituto Federal do Sul de Minas (IFSULDEMINAS), Câmpus de Muzambinho – MG

*Autor para correspondência: vaninhafigueiredo@hotmail.com

RESUMO

O objetivo deste estudo prospectivo foi analisar a função do ventrículo esquerdo de cadelas que apresentavam sepse ou não e diagnosticar a depressão miocárdica de forma precoce por meio do *feature tracking imaging* bidimensional (FTI-2D). Vinte e nove cadelas diagnosticadas com piometra, patologia usada como modelo experimental para sepse, foram avaliadas. Os animais foram submetidos ao exame ecocardiográfico convencional e ao FTI-2D, e divididos em três grupos: grupo I (controle), grupo II (piometra sepse) e grupo III (piometra não sepse). Em relação aos parâmetros da ecocardiografia convencional, não houve diferença estatística entre os grupos avaliados. Quanto ao *Strain* radial, os grupos II e III apresentaram função ventricular inferior no momento do

diagnóstico ($22,80 \pm 5,80$ grupo I; $18,45 \pm 5,96$ grupo II; $18,71 \pm 9,45$ grupo III; $p=0,032$) e o grupo III manteve esta redução no retorno. Já no *Strain* rate radial, apenas o grupo III obteve função ventricular inferior no momento do diagnóstico ($1,90 \pm 0,57$ grupo I; $1,91 \pm 0,70$ grupo II, $1,57 \pm 0,53$ grupo III; $p=0,021$). Para o *Strain* longitudinal, observou-se função ventricular mais baixa nos grupos II e III no momento do diagnóstico ($11,04 \pm 3,38$ grupo I; $8,59 \pm 3,97$ grupo II; $8,21 \pm 1,99$; $p=0,048$) e após dez dias de pós-cirúrgico ($11,04 \pm 3,38$ grupo I; $9,00 \pm 2,16$ grupo II; $8,12 \pm 2,27$ grupo III; $p=0,048$). O FTI-2D foi capaz de detectar alterações precoces da função ventricular esquerda, sugerindo quadro de depressão miocárdica, até mesmo em cadelas com piometra sem quadro clínico evidente de sepse, que não foram observadas no exame ecocardiográfico convencional. Assim, essa modalidade pode ser útil no diagnóstico, pois pode detectar alterações cardíacas precoces, possibilitando uma intervenção terapêutica rápida.

Palavras-chave: Cão, Disfunção miocárdica, Ecocardiografia, *Strain*, *Strain* rate.

ABSTRACT

The aim of this prospective study was to analyze the left ventricular function of dogs who had sepsis or not and diagnose myocardial depression early on through the two-dimensional feature tracking imaging (2D-FTI). Twenty-nine dogs diagnosed with pyometra, pathology used as an experimental model for sepsis were evaluated. The animals were subjected to conventional echocardiography and 2D-FTI, and divided into three groups: Group I (control), group II (sepsis pyometra) and group III (no sepsis pyometra). Regarding the parameters of conventional echocardiography, there was no statistical difference between the groups. As for the radial *Strain*, group II and III had lower ventricular function at diagnosis (22.80 ± 5.80 Group I; 18.45 ± 5.96 Group II; 18.71 ± 9.45 Group III;

$p = 0.032$) and group III maintained this reduction in return. About the radial Strain rate, only the III group had lower ventricular function at diagnosis (1.90 ± 0.57 Group I; 1.91 ± 0.70 Group II, 1.57 ± 0.53 Group III; $p = 0.021$). For Longitudinal Strain observed lower ventricular function in groups II and III at diagnosis (11.04 ± 3.38 Group I, Group II 8.59 ± 3.97 , 8.21 ± 1.99 ; $p = 0.048$) and after ten days after surgery (11.04 ± 3.38 Group I; 9.00 ± 2.16 Group II; 8.12 ± 2.27 Group III; $p = 0.048$). The 2D-FTI was able to detect early changes in left ventricular function, suggesting myocardial depression frame, even in female dogs with pyometra without clear clinical picture of sepsis, which were not seen in conventional echocardiography. Thus, this mode can be useful in diagnosis, because it can detect early cardiac changes, enabling a rapid therapeutic intervention.

Keywords: Dog, Myocardial dysfunction, Echocardiography, Strain, Strain rate

INTRODUÇÃO

A disfunção miocárdica ocorre em até 64% dos pacientes humanos com sepse e parece estar associada a um prognóstico desfavorável (Pulido et al., 2012). Quanto aos animais, as informações epidemiológicas ainda são limitadas (Osterbur et al., 2014). Apesar de numerosos estudos terem sido realizados nos últimos anos, o papel e significado clínico da disfunção miocárdica secundária a sepse ainda não estão estabelecidos (Hochstadt et al., 2011).

A ecocardiografia convencional é um método não invasivo bastante utilizado para avaliar o desempenho cardíaco. Entretanto, essa avaliação pode sofrer influência da pré-carga e pós-carga, sendo seu uso considerado limitado em casos de sepse, já que alterações de volume e resistência vascular estão presentes na maioria das vezes (Basu et al., 2012). O *tissue tracking* bidimensional é considerado uma nova modalidade ecocardiográfica com potencial para detectar alterações miocárdicas precoces, já que estuda a

deformação regional do ventrículo esquerdo (VE) (Zaky et al., 2014). Essa técnica apresenta novos parâmetros de avaliação da função do VE, incluindo o *Strain* (St) e *Strain Rate* (StR) (Chetboul et al., 2007). As curvas do St são representadas em porcentagem de deformação, ou seja, como determinada região se modificou em relação ao seu estado inicial. Já o StR envolve o tempo de reprodução da deformação (Castillo et al., 2010).

A ferramenta *tissue tracking* bidimensional é baseada no rastreamento de pontos criados pela interferência entre o feixe do ultrassom e o miocárdio, formando assim uma imagem ecocardiográfica bidimensional em escala de cinza. Além disso, é uma técnica independente do ângulo de insonação e translação cardíaca (Chetboul, 2010). Dois métodos podem ser considerados para utilização dessa técnica, sendo o primeiro conhecido como *speckle tracking imaging* bidimensional (STI-2D) e o segundo como *feature tracking imaging* bidimensional (FTI-2D) (Bussadori et al., 2009).

Assim, o objetivo desse estudo foi analisar a função do ventrículo esquerdo de cadelas com sepse ou não e diagnosticar a depressão miocárdica por meio do exame ecocardiográfico, modalidade FTI-2D. A hipótese preconizada foi que o FTI-2D seria capaz de detectar as alterações miocárdicas causadas pela sepse, por ser a técnica considerada mais sensível.

MATERIAL E MÉTODOS

Cadelas oriundas da rotina do Hospital Veterinário da instituição com diagnóstico de piometra foram avaliadas, independente de raça, idade e peso. A piometra foi utilizada como modelo experimental para o estudo da sepse, sendo o diagnóstico baseado no histórico, sintomatologia clínica, exame ultrassonográfico abdominal e análise citológica para confirmação de exsudato séptico. Os proprietários foram informados de todo o processo, sendo solicitada a assinatura de um formulário de consentimento que autorizava a realização dos

procedimentos e exames. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da instituição sob o protocolo nº 034/2011.

Quarenta animais foram inicialmente selecionados. Destes, vinte e um animais foram excluídos. Dez animais apresentavam doença cardíaca primária, cinco apresentavam doenças concomitantes (hemoparasitoses, neoplasia mamária), um apresentava politraumatismo, três não compareceram ao retorno no dia estabelecido e três não tiveram a piometra confirmada durante o procedimento cirúrgico. Assim, o estudo em questão foi composto por 19 animais divididos em dois grupos: piometra sepse e piometra não sepse. Em relação ao grupo controle, somente cadelas sem alterações na avaliação clínica e laboratorial fizeram parte deste grupo. Dessa maneira, o grupo controle (grupo I) possuía 10 animais, o grupo sepse positivo (grupo II) tinha 12 animais, e o grupo sepse negativo (grupo III) tinha 7 animais.

Para a determinação da presença ou ausência de sepse nas pacientes, empregaram-se os seguintes critérios: frequência respiratória maior que 20 movimentos por minuto; frequência cardíaca maior que 120 batimentos por minuto; temperatura corporal menor que 38,1°C ou maior que 39,2°C; leucócitos totais superiores a 16×10^3 ou inferiores a 6×10^3 ; e/ou mais de 3% de bastonetes (Rabelo, 2012). As pacientes foram consideradas sépticas quando apresentaram, no mínimo, três desses critérios.

A aferição da pressão arterial sistêmica (PAS) de todas as pacientes foi feita pelo método Doppler vascular (Doppler Ultrassonic Flow Detector, Parker Medical Electronics®), de acordo com o protocolo estabelecido por Brown et al. (2007). O exame eletrocardiográfico (ECG) também foi realizado em todas as cadelas submetidas ao estudo, sem o uso de contenção farmacológica. Foram registradas as derivações I, II, III, aVR, aVL e aVF em aparelho eletrocardiográfico digital com 6 derivações simultâneas (ECG PC, TEB®), como proposto por Tilley (1992).

Foi utilizado um aparelho de ecoDopplercardiografia (MyLab 40, Esaote[®]) com transdutores de varredura setorial eletrônica multifrequencial de 4-10 MHz e com acompanhamento eletrocardiográfico no monitor, cujos eletrodos foram colocados na parte distal dos membros torácicos e pélvicos. Todos os exames foram feitos por um único investigador e foram registrados para avaliações posteriores.

Para obtenção das imagens ecocardiográficas os animais foram contidos em decúbito lateral direito e esquerdo, sem auxílio de sedação. As medidas foram realizadas nos modos bidimensional, M, Doppler pulsado, Doppler contínuo, mapeamento de fluxo em cores e Doppler tecidual de acordo com as recomendações de Thomas et al. (1993), Boon (2011) e Chetboul (2002). Os valores médios foram obtidos a partir de três medições realizadas em imagens de alta qualidade. Para obtenção dos parâmetros St e StR do VE foi utilizado o método FTI-2D (Xstrain version 10.1, algoritmo opticalflow, Esaote[®]), conforme descrito por Carnabuci et al. (2013). Na visão paraesternal direita eixo transversal no plano dos músculos papilares, todos os segmentos miocárdicos do VE foram analisados, fornecendo os valores de deformação ventricular radial. Na visão paraesternal esquerda eixo longitudinal apical quatro câmaras, todos os segmentos miocárdicos do VE foram analisados para obtenção dos valores de deformação ventricular longitudinal.

A face endocárdica do VE foi manualmente marcada e a face epicárdica foi automaticamente marcada pelo *software*. Ajustes manuais foram realizados, quando necessários, nos pontos marcados para melhorar a qualidade dos vetores de velocidade e obter valores de rastreamento adequados. O *software* calculava automaticamente os valores do St e StR de seis segmentos miocárdicos (Fig. 1). Foram realizadas três medidas em ciclos cardíacos diferentes para a obtenção de valores médios do St e StR radial e longitudinal.

Após a avaliação, os animais foram encaminhados para o Setor Cirúrgico para a realização da ovariosalpingohisterectomia terapêutica e outros procedimentos como fluidoterapia, terapia antibiótica e anti-inflamatória. As cadelas pertencentes ao grupo controle também foram encaminhadas para a realização da ovariosalpingohisterectomia eletiva. O retorno foi solicitado em dez dias de pós-cirúrgico, sendo realizada nova avaliação.

Para a análise estatística foi utilizado um delineamento em blocos ao acaso em esquema fatorial 3×2 (três grupos, sendo animais controle, animais com piometra, sepse positivo e animais com piometra, sepse negativo, em dois momentos de avaliação, momento do diagnóstico (consulta) e após dez dias de pós-operatório (retorno). Cada parcela experimental (unidade experimental) foi representada por um cão. Os dados estatísticos para as diferentes medidas são apresentados como média \pm desvio-padrão e foram calculados a partir da média das medidas obtidas de três ciclos cardíacos diferentes e consecutivos, a partir de um *cine loop* (três ciclos cardíacos por *cine loop*). Após o teste de normalidade dos resíduos (*Kolmogorov-Smirnov*) e homocedasticidade das variâncias (*Levene*), a análise de variância dos dados de avaliação cardíaca foi realizada. Quando significativos a análise de variância, os dados nos dois momentos de avaliação (consulta ou retorno) em cada um dos grupos experimentais foram submetidos ao teste F. Para a comparação dos dados de avaliação cardíaca nos três grupos experimentais em cada momento de avaliação foi utilizado o teste Tukey. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $P < 0,05$.

Foi realizada a determinação da variabilidade inter-observador para as variáveis St e StR radial e longitudinal. Para tal, um segundo examinador realizou a medida dos dados de todos os animais nos três diferentes grupos experimentais. Cada variável foi mensurada uma vez em três ciclos cardíacos consecutivos em um *cine loop*. A variabilidade inter-observador entre dias foi

determinada baseado nos resultados de análise de variância de todas as medidas repetidas. O grau de variabilidade foi definido baseado no coeficiente de variação (CV) da seguinte forma: $CV < 15\%$ (baixa variabilidade); $CV 15\text{--}25\%$ (moderada variabilidade) e $CV > 25\%$ (alta variabilidade) (Declodt et al., 2011). Toda análise estatística foi realizada utilizando um pacote estatístico (IBM® SPSS® for Windows versão 20.0).

RESULTADOS

Os animais sem raça definida apresentaram maior prevalência em todos os grupos. Em relação ao peso médio (Kg), não houve diferença estatística entre os grupos ($13 \pm 8,64$ grupo I; $12,75 \pm 9,47$ grupo II; $18,43 \pm 17,29$ grupo III, $p = 0,545$). Quanto à idade média (meses), houve diferença estatística dos grupos II e III em relação ao grupo I ($27 \pm 25,50$ grupo I, $82 \pm 41,52$ grupo II; $89,14 \pm 52,24$ grupo III, $p = < 0,01$). Todos os animais avaliados apresentaram a PAS dentro do intervalo de valores considerado normal por Brown et al. (2007) e estavam em ritmo cardíaco sinusal, segundo Tilley (1992). Além disso, os animais não apresentavam alterações cardíacas compatíveis com doença cardíaca de acordo com Tomas et al. (1993), Boon (2011) e Chetboul (2002).

Quanto aos parâmetros avaliados no exame ecocardiográfico convencional, não houve diferença estatística significativa entre os grupos avaliados. Em relação à avaliação pelo FTI-2D, as Tab. 1 e 2 mostram as médias globais de deformação miocárdica obtidas em cada grupo para o St e StR radial, respectivamente, no momento do diagnóstico e após dez dias de pós-operatório.

Tabela 1. Médias globais do *Strain Rate* radial (%) de cada grupo avaliado no momento do diagnóstico e após 10 dias de pós-operatório.

Grupo avaliado (G)	Momento da avaliação (M)		Média	Valor de P		
	Consulta	Retorno		G	M	G × M
Controle	22,80 ± 5,90A	22,10 ± 2,77 A	22,43 ± 5,55 A	0,017	0,174	0,032
Sepse	18,45 ± 5,96 bB	20,50 ± 5,42 aA	19,37 ± 6,10 AB			
Não sepse	18,71 ± 9,45 aB	14,00 ± 6,22 bB	16,32 ± 8,26 B			
Média	22,80 ± 5,90	19,41 ± 5,73				

^{a,b} Médias seguidas por diferentes letras minúsculas na linha diferem entre si pelo teste F ($P < 0,05$).

^{A,B} Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas na coluna diferem entre si pelo teste Tukey ($P < 0,05$).

Tabela 2. Médias globais do *Strain Rate* radial (%) de cada grupo avaliado no momento do diagnóstico e após 10 dias de pós-operatório.

Grupo avaliado (G)	Momento da avaliação (M)		Média	Valor de P		
	Consulta	Retorno		G	M	G × M
Controle	1,90 ± 0,57 A	2,00 ± 0,00 A	1,98 ± 0,46 A	0,042	0,487	0,021
Sepse	1,91 ± 0,70 aA	1,70 ± 0,48 bB	1,82 ± 0,65 A			
Não sepse	1,57 ± 0,53 aB	1,33 ± 0,52 bC	1,48 ± 0,56 B			
Média	1,82 ± 0,61	1,73 ± 0,45				

^{a,b} Médias seguidas por diferentes letras minúsculas na linha diferem entre si pelo teste T ($P < 0,05$).

^{A,B,C} Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas na coluna diferem entre si pelo teste Tukey ($P < 0,05$).

Em relação ao St radial, o grupo I apresentou média superior significativa aos demais grupos no momento do diagnóstico (22,80 ± 5,80 grupo I; 18,45 ± 5,96 grupo II; 18,71 ± 9,45 grupo III; $p=0,032$), sendo que aos dez dias de pós-operatório apenas o grupo III apresentou média inferior significativa (22,10 ± 2,77 grupo I; 20,50 ± 5,42 grupo II; 14,00 ± 6,22; $p=0,032$). Quanto ao StR radial, apenas o grupo III obteve média inferior significativa no momento do diagnóstico (1,90 ± 0,57 grupo I; 1,91 ± 0,70 grupo II, 1,57 ± 0,53 grupo III; $p=0,021$), sendo que após dez dias o grupo II e III apresentaram médias

inferiores significativas ao grupo I ($2,00 \pm 0,00$ grupo I; $1,70 \pm 0,48$ grupo II; $1,33 \pm 0,52$ grupo III; $p=0,021$). Além disso, o grupo III apresentou média ainda mais baixa estatisticamente significativa na reavaliação em comparação ao momento do diagnóstico.

Considerando o St longitudinal, foi observada função ventricular prejudicada significativamente nos grupos II e III no momento do diagnóstico ($-11,04 \pm 3,38$ grupo I; $-8,59 \pm 3,97$ grupo II; $-8,21 \pm 1,99$; $p=0,048$) e após dez dias de pós-cirúrgico ($-11,04 \pm 3,38$ grupo I; $-9,00 \pm 2,16$ grupo II; $-8,12 \pm 2,27$ grupo III; $p=0,048$) (Tab. 3).

Tabela 3. Médias globais do *Strain* longitudinal (%) de cada grupo avaliado no momento do diagnóstico e após 10 dias de pós-operatório.

Grupo avaliado (G)	Momento da avaliação (M)		Média	Valor de P		
	Consulta	Retorno		G	M	G × M
Controle	$-11,04 \pm 3,38$ A	$-11,04 \pm 3,38$ A	$-11,04 \pm 3,38$ A	0,478	0,658	0,048
Sepse	$-8,59 \pm 3,97$ B	$-9,00 \pm 2,16$ B	$-8,77 \pm 4,32$ B			
Não sepsse	$-8,21 \pm 1,99$ B	$-8,12 \pm 2,27$ B	$-8,16 \pm 3,07$ B			
Média	$-9,37 \pm 3,48$	$-9,48 \pm 2,82$				

^{A,B} Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas na coluna diferem entre si pelo teste Tukey ($P < 0,05$).

Para o grupo I os valores médios do momento da consulta foram utilizados para comparação com os grupos II e III também no momento do retorno, já que estes animais eram saudáveis. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto ao StR longitudinal em ambas as avaliações, como indica a Tab. 4.

Tabela 4. Médias globais do *Strain Rate* longitudinal (%) de cada grupo avaliado no momento do diagnóstico e após 10 dias de pós-operatório.

Grupo avaliado (G)	Momento da avaliação (M)		Média	Valor de P		
	Consulta	Retorno		G	M	G × M
Controle	-1,05 ± 0,47	-0,83 ± 0,30	-0,94 ± 0,50	0,895	0,345	0,158
Sepse	-0,95 ± 0,34	-0,93 ± 0,25	-0,94 ± 0,43			
Não sepse	-0,91 ± 0,19	-0,85 ± 0,16	-0,88 ± 0,32			
Média	-0,98 ± 0,36	-0,87 ± 0,25				

Considerando os valores médios das avaliações no momento da consulta e reavaliação em dez dias, o grau de variabilidade foi considerado baixo em relação ao St (13,25 e 11,34) e StR (8,39 e 9,37) radial, como visto na Tab. 5. Em relação ao St longitudinal, a variabilidade foi baixa a moderada (16,01 e 13,12) e para o StR foi baixa (14,01 e 11,84), como mostra a Tab. 6.

Tabela 5. Coeficiente de variação (%) inter-observador entre dias para a variável St e StR radial nos três grupos experimentais e nos dois momentos de avaliação (n = 29).

Grupo avaliado (G)	Momento da avaliação (M)			
	Consulta		Retorno	
	St	StR	St	StR
Controle	9,44	6,56	11,74	10,64
Sepse	12,96	6,35	12,62	10,91
Não sepse	17,36	12,25	9,67	6,56
Média	13,25	8,39	11,34	9,37

Tabela 6. Coeficiente de variação (%) inter-observador entre dias para a variável St e StR longitudinal nos três grupos experimentais e nos dois momentos de avaliação (n = 29).

Grupo avaliado (G)	Momento da avaliação (M)			
	Consulta		Retorno	
	St	StR	St	StR
Controle	11,45	14,28	15,05	11,75
Sepse	17,71	16,17	8,49	11,05
Não sepse	18,88	11,57	15,81	12,71
Média	16,01	14,01	13,12	11,84

DISCUSSÃO

No presente trabalho, utilizando o FTI-2D foi possível detectar alterações na função do VE que não foram acusadas pela ecocardiografia convencional, confirmando a hipótese proposta. Os valores da fração de encurtamento (FS) e da fração de ejeção (FE) no presente estudo permaneceram acima de 26% e 46%, respectivamente, em todos os animais avaliados. Assim, esses parâmetros não indicaram disfunção miocárdica, já que um estudo definiu que a FS abaixo de 26% e FE abaixo de 46% caracteriza a disfunção cardíaca secundária a sepse nesses animais (Nelson e Thompson, 2006). Os parâmetros FE e FS determinados pelo exame ecocardiográfico convencional são considerados *standard* para a avaliação da função sistólica ventricular em humanos (Basu et al., 2012). Porém, um estudo realizado em crianças com choque séptico também não encontrou diferenças significativas entre o grupo controle e o grupo doente em relação a esses parâmetros (Basu et al., 2012), como observado na presente pesquisa. A FE tem sido o parâmetro mais utilizado entre os autores (Antonucci et al., 2014) como um marcador da disfunção miocárdica na sepse, devido a falta de um critério universal. Entretanto, a FE pode ser afetada por condições de volume e carga, que frequentemente estão alteradas na sepse (Orde et al., 2014).

Nesta atual pesquisa foram observadas alterações não somente no St longitudinal, mas também no St e StR radial nos animais com piometra no momento da admissão no Hospital. Um estudo feito com crianças em choque séptico obteve resultados semelhantes (Basu et al., 2012). Esses autores relataram ausência de alterações significativas entre o grupo controle e grupo doente quanto ao exame ecocardiográfico convencional, mas relataram diferenças detectadas pelo STI-2D. O grupo controle, composto por crianças saudáveis, apresentou valores superiores de St e StR longitudinal e circunferencial em relação ao grupo de crianças com choque séptico. Orde et al.

(2014) também demonstraram que o STI-2D longitudinal pode indicar alterações na função sistólica em pacientes com sepse que a ecocardiografia convencional mascara. Já um estudo conduzido por Geer et al (2015) concluiu que o St longitudinal estava frequentemente alterado em humanos com choque séptico, sobreviventes ou não-sobreviventes, e encontrou correlação do St longitudinal com outros parâmetros de função sistólica (FE), diastólica e biomarcador cardíaco.

Um resultado interessante deste atual estudo foi o fato de que o FTI-2D detectou alterações na função cardíaca em pacientes que ainda não apresentavam sinais evidentes de sepse. A disfunção miocárdica é causada por uma variedade de fatores, incluindo efeitos diretos de um processo infeccioso, como a ação de mediadores inflamatórios e toxinas bacterianas. Apesar dos animais do grupo III ainda não apresentarem quadro clínico de sepse, havia um processo infeccioso instalado. Adicionalmente, o FTI-2D é capaz de detectar alterações precoces, ou seja, é mais sensível. Li et al. (2014) administraram uma endotoxina derivada de *Escherichia coli* em coelhos e após duas horas, o St e StR longitudinal e circunferencial foram significativamente reduzidos em relação ao grupo controle. Os autores sugeriram que alterações cardíacas podem ocorrer em uma fase anterior a sepse clinicamente evidente, o que caracterizaria uma fase subclínica. Desta forma, é possível inferir que esta técnica ecocardiográfica possibilitou um diagnóstico precoce de depressão miocárdica nos cães com piometra nesta pesquisa.

Desde a década de 70, a depressão miocárdica secundária a sepse já era estudada e levantou-se a hipótese de que essa disfunção seria potencialmente reversível (Welsel et al., 1977). O St radial realizado após dez dias de pós-cirúrgico indicou uma melhora na função cardíaca dos pacientes do grupo II, o que poderia evidenciar o caráter reversível da disfunção miocárdica, porém o grupo III não mostrou essa melhora. Esse também foi um resultado inesperado

que pode ser explicado com base nas terapias pós-cirúrgicas. Os animais com quadro clínico de sepse recebiam uma terapia antibiótica e anti-inflamatória mais agressiva e prolongada do que os animais sem sinais de sepse. Isso pode ter influenciado no resultado, uma vez que a disfunção cardíaca está diretamente ligada a ação de mediadores inflamatórios e toxinas bacterianas.

Já para o StR radial, as cadelas do grupo II apresentaram função ventricular alterada apenas na reavaliação, enquanto as cadelas do grupo III, sem quadro clínico de sepse, tiveram resultados que indicaram uma piora no momento da reavaliação em comparação ao momento do diagnóstico. Segundo Castillo et al. (2010), o StR é mais importante quando a avaliação é feita pelo método Doppler tecidual e não pelo STI-2D ou FTI-2D, uma vez que esses últimos métodos avaliam diretamente a deformação, ou seja, o St. Isso ocorre devido a necessidade de alta resolução temporal para que o StR não seja subestimado. Assim, o método Doppler tecidual é superior em relação ao FTI-2D quanto ao StR. Entretanto, o método Doppler tecidual apresenta uma série de limitações que envolvem a dependência do ângulo de insonação, susceptibilidade alta a ruídos e reverberação, o que confere superioridade ao método FTI-2D (Geyer et al., 2010).

Quanto ao St longitudinal, os valores não indicaram melhora da função cardíaca nos grupos II e III na reavaliação, assim como no estudo conduzido por Geer et al. (2015), em que o St longitudinal permaneceu inalterado apesar da recuperação clínica dos pacientes após 90 dias de admissão na UTI. De acordo com Geyer et al. (2010), pode-se inferir que o St longitudinal foi mais sensível que o St radial, uma vez que detectou alterações da função ventricular após dez dias de pós-cirúrgico. Segundo esses autores (Geyer et al., 2010), o eixo longitudinal é o componente mais vulnerável da mecânica do VE, sendo assim mais sensível quando há alterações miocárdicas.

Neste estudo em questão, a variabilidade inter-observador foi menor para a avaliação radial em relação a longitudinal. De uma forma geral, a variabilidade foi considerada boa a moderada. Geer et al. (2015) concluíram em seu estudo que o St longitudinal apresenta boa reprodutibilidade, podendo representar uma ferramenta útil na avaliação da função do VE. Geralmente, o STI-2D é afetado minimamente por avaliações intra- e inter-observador (Becker et al., 2006), porém o St longitudinal pode ser subestimado (Bansal et al., 2008). Entretanto, Orde et al. (2014) encontram uma variabilidade inter-observador mais alta em relação a outros estudos e atribuíram esse fato a dificuldade de analisar as imagens, que precisam ser de alta qualidade.

Uma das limitações do estudo foi a impossibilidade de relacionar as alterações encontradas com a mortalidade, já que apenas um animal não sobreviveu. Um estudo futuro comparando um grupo de sobreviventes e um grupo de não sobreviventes poderá fornecer essa informação. Orde et al. (2014) não encontraram correlação da disfunção do VE com mortalidade, porém o ventrículo direito parece estar correlacionado com prognóstico desfavorável, já que todos os pacientes incluídos no estudo com disfunção grave do ventrículo direito morreram em até 6 meses após a admissão. Devido a uma grande divergência de trabalhos realizados quanto a disfunção sistólica, diastólica e dilatação ventricular secundária a sepse em pacientes humanos, um estudo em meta-análise foi conduzido por Huang et al. (2013). Dessa maneira, esses autores puderam concluir que ainda não há evidências convincentes de que as alterações cardíacas detectadas durante a sepse estão relacionadas com uma maior mortalidade. Não houve diferença entre o grupo sobrevivente e o grupo não sobrevivente quanto a função e dimensão do VE e ventrículo direito (VD). Entretanto, técnicas de imagem mais avançadas, como STI-2D e FTI- 2D, não haviam sido realizadas em nenhum estudo incluído nessa meta-análise.

Alguns animais tiveram que ser excluídos do estudo por falta de adesão do proprietário, que não comparecia para a reavaliação em dez dias. Estudos futuros envolvendo um maior número de reavaliações podem fornecer informações importantes sobre a reversibilidade da disfunção cardíaca e a influência desta na sobrevivência do paciente. A necessidade de imagens de alta qualidade pode dificultar a avaliação, como no caso do St longitudinal, em que o grupo controle apresentou imagens de qualidade inferior. Como se tratava de um grupo apenas com animais saudáveis e que já tinham sido avaliados anteriormente, não houve interferência nos resultados. Uma vantagem desse estudo foi que as imagens ecocardiográficas foram obtidas logo após o diagnóstico, antes de qualquer tratamento.

CONCLUSÃO

A disfunção miocárdica é um fenômeno bastante conhecido na sepse, porém não há um padrão para quantificar o grau dessa disfunção. Neste estudo, o FTI-2D foi capaz de detectar alterações da função ventricular esquerda compatíveis com o quadro de depressão miocárdica até mesmo em cadelas com piometra sem quadro clínico evidente de sepse, que não foram observadas no exame ecocardiográfico convencional. Adicionalmente, o St parece ser um parâmetro mais confiável em comparação ao StR para esse método. Novos estudos precisam ser feitos para elucidar questões sobre a reversão da disfunção cardíaca e sua influência na taxa de mortalidade no paciente com sepse. Assim, essa modalidade pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico, uma vez que pode detectar alterações cardíacas precoces, o que possibilita uma intervenção terapêutica rápida.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento concedido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONUCCI, E.; FIACCADORI, E.; DONADELLO, K. et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of Critical Care*, v.29, n.4, p.500-511, 2014.

BANSAL, M.; CHO, GY.; CHAN, J. et al. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Journal of American Society of Echocardiography*, v.21, n.12, p.1318-1325, 2008.

BASU, S.; FRANK, LH.; FENTON, KE. et al. Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by echocardiography. *Pediatric Critical Care Medicine*, v.13, n.3, p.259-264, 2012, 2012.

BECKER, M.; BILKE, E.; KUHL, H. et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart*, v.92, n.8, p.1102-1108, 2006.

BOON, J.A. Evaluation of size, function and hemodynamics. In: *Manual of Veterinary Echocardiography*. 2nd ed. Blackwell Publishing 2011, pp.105-198.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.21, n.3, p.542-558, 2007.

BUSSADORI, C.; MOREO, A.; DI DONATO, M. et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovascular Ultrasound*, v.7, n.8, p.1-11, 2009.

CARNABUCI, C.; HANAS, S.; LJUNGVALL, I. et al. Assessment of cardiac function using global and regional left ventricular endomyocardial and epimyocardial peak systolic strain and strain rate in healthy Labrador retriever dogs. *Research in Veterinary Science*, v.95, n.1, p.241-248, 2013.

CASTILLO, J.M.D.; HERSZKOWICZ, N.; FERREIRA, C. Speckle tracking. A contratilidade miocárdica em sintonia fina. *Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular*, v.23, p.46-54, 2010.

CHETBOUL V. Tissue Doppler imaging: a promising technique for quantifying regional myocardial function. *Journal of Veterinary Cardiology*, v.4, n.2, p.7-12, 2002.

CHETBOUL, V. Advanced techniques in echocardiography in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.40, n.4, p.529-543, 2010.

CHETBOUL, V.; SERRES, F.; GOUNI, V. et al. Radial strain and strain rate by twodimensional speckle tracking echocardiography and the tissue velocity based technique in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, v.9, n.2, p.69-81, 2007.

DECLOEDT, A.; VERHEYEN, T.; SYS, S. et al. Quantification of left ventricular longitudinal strain, strain rate, velocity, and displacement in healthy horses by 2-dimensional speckle tracking. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.25, n.2, p.330-338, 2011.

GEER, L.D.; ENGVALL, J.; OSCARSSON, A. Strain echocardiography in septic shock – a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Critical Care*, v.19, n.1, p.122, 2015.

GEER, L.D.; OSCARSSON, A.; ENGVALL, J. Variability in echocardiographic measurements of left ventricular function in septic shock patients. *Cardiovascular Ultrasound*, v.13, n.1, p.19, 2015.

GEYER, H.; CARACCILO, G.; HARUHIKO, A. et al. Assessment of Myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*, v.23, n.4, p.351-369, 2010.

HOCHSTADT, A.; MEROZ, Y.; LANDESBERG, G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v.25, n.3, p.526-535, 2011.

HUANG, S.J.; NALOS, M.; MCLEAN, A.S. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Critical Care*, v.17, n.3, p.R96, 2013.

IBM® Corp. Released. SPSS® Statistics for Windows. Version 20.0, Release 0.0.0. Armonk, New York: IBM Corp., 2011.

LI, T.; LIU, J.J.; DU, W.H. et al. 2D speckle tracking imaging to assess sepsis induced early systolic myocardial dysfunction and its underlying mechanisms. *European Review for Medical and Pharmacological Science*, v.18, n.20, p.3105-3114, 2014.

NELSON OL, THOMPSON PA. Cardiovascular dysfunction in dogs associated with critical illnesses. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.42, n.5, p.344-349, 2006.

ORDE, S.R.; PULIDO, J.N.; MASAKI, M. et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Critical Care*, v.18, n.4, p.R149, 2014.

OSTERBUR, K.; MANN, F.A.; KUROKI, K. et al. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.28, n.4, p.1141-1151, 2014.

PULIDO, J.N.; AFESSA, B.; MASAKI, M. et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clinic Proceedings*, v.87, n.7, p.620-628, 2012.

RABELO, R.C. Sepsis, sepse grave e choque séptico. In: *Emergências de Pequenos Animais: Condutas Clínicas e Cirúrgicas no paciente Grave*. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, p.322-340.

TILLEY, L.P. *Essential of canine and feline electrocardiography*. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992, 470p.

THOMAS, W.P.; GABER, C.E.; JACOBS, G.J. et al. Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.7, n.4, p.247-252, 1993.


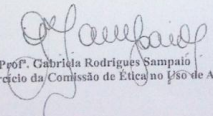
WELSEL, R.D.; VITO, L.; DENNIS, R.C. et al. Myocardial depression during sepsis. *The American Journal of Surgery*, v.133, n.4, p.512-521, 1977.

ZAKY, A.; DEEM, S.; BENDJELID, K. et al. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge. *Shock*, v.41, n.1, p.12-24, 2014.

(VERSÃO PRELIMINAR)

ANEXO

ANEXO A – Termo de aprovação do projeto

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS PRÓ-REITORIA DE PESQUISA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS Cx.P.3037 - Lavras - MG - 37200-000 - (35) 3829-5182 cba@nintec.ufla.br</p>
CERTIFICADO	
<p>Certificamos que o Protocolo nº 034/11, relativo ao projeto intitulado “Avaliação cardíaca e das proteínas de fase aguda em cadelas com sepse secundária a piometra”, que tem como responsável Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (Comissões Permanentes/PRP-Ufla), tendo sido aprovado na reunião de 22/03/2012.</p>	
CERTIFICATE	
<p>We hereby certify that the Protocol nº 034/11, related to the project entitled “Cardiac and acute phase proteins evaluation in dogs with sepsis secondary to pyometra”, under the supervision of Ruthnéa Aparecida Lázaro Muzzi, is in agreement with the Ethics Principles in Animal Experimentation, adopted by the Bioethic Committee in Utilization of Animals (Comissões Permanentes/PRP-Ufla), and was approved in March 22, 2012.</p>	
<p>Lavras, 22 de março de 2012.</p>	
 Prof. Gabriela Rodrigues Sampaio Presidente em exercício da Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA	
<p>Universidade Federal de Lavras Pró-Reitoria de Pesquisa /Comissões Permanentes Campus Universitário - Caixa Postal 3037 / CEP 37200 000 - Lavras, MG - Brasil Tel.: +55 (35) 3829 5182 cba@nintec.ufla.br - www.nrp.ufla.br</p>	