

Madalena Coutinho Cruz<sup>1</sup>, Luís Reis<sup>2</sup>

## Betabloqueadores no choque séptico: já chegamos lá?

*β-blockers in septic shock: are we there yet?*

### Fundamentação

O choque séptico se caracteriza por colapso circulatório e diminuição da perfusão tissular, levando à disfunção de órgãos, em condições de infecção sistêmica. Seus mecanismos ainda não foram completamente elucidados, e sua incidência vem crescendo enquanto sua mortalidade permanece inaceitavelmente elevada. Além dos tratamentos antimicrobiano e de suporte, nenhuma outra abordagem terapêutica apresenta benefícios em termos de sobrevivência, apesar das muitas tentativas de desenvolver alguma.<sup>(1)</sup> Uma nova esperança surgiu com o artigo publicado por Morelli et al.<sup>(2)</sup>

### Choque séptico e o sistema adrenérgico

O sistema adrenérgico tem um papel fundamental na modulação das funções cardiovascular, imune, hemostática e metabólica. Este sistema é regulado no choque séptico por meio da ativação de diferentes adrenocetores com efeitos distintos, e às vezes opostos.<sup>(3)</sup> Ele serve como uma resposta adaptativa inicial, para manter a homeostase, por meio da elevação da frequência cardíaca, volume e pressão arterial média, assim mantendo o balanço na inflamação e na coagulação, e proporcionando nutrientes suficientes para as células. No entanto, em longo prazo, a liberação elevada de catecolaminas endógenas provoca um desequilíbrio nesta função regulatória e perpetua a disfunção dos órgãos.<sup>(4)</sup> Pior ainda, existe também uma tempestade adrenérgica provocada pelo uso do tratamento vasopressor, pedra fundamental do tratamento de suporte nos casos de choque séptico não responsivo a fluidos.<sup>(1)</sup> Noradrenalina, adrenalina e dopamina são utilizadas em razão de seu efeito vasoconstritor alfa-adrenérgico, porém elas também possuem uma ação nos receptores beta-adrenérgicos, principalmente no β-1.

Desta forma, podem promover taquiarritmias e miocardiopatia, suprarregular as vias inflamatória e da coagulação,<sup>(3,4)</sup> o que tem efeitos deletérios.

### Miocardiopatia induzida pela sepse

Uma ocorrência particular no choque séptico é o desenvolvimento de disfunção cardíaca. A definição de miocardiopatia induzida por sepse ainda não foi estabelecida, porém historicamente se caracteriza pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE), dilatação do VE e recuperação completa em 7 a 10 dias.<sup>(5)</sup> Observam-se também disfunção e dilatação ventricular direita (VD).<sup>(6)</sup> Sua causa não foi totalmente identificada, porém mediadores inflamatórios e hiperestimulação adrenérgica são contribuintes importantes para o comprometimento da transdução de sinalização miocítica e redução da contratilidade cardíaca. A taquicardia, que também é comum no choque séptico e um

1. Departamento de Cardiologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central - Lisboa, Portugal.

2. Unidade de Urgência Médica, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central - Lisboa, Portugal.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 3 de agosto de 2016

Aceito em 30 de outubro de 2016

**Autor correspondente:**

Madalena Coutinho Cruz  
Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta Centro Hospitalar de Lisboa Central  
Rua de Santa Marta, 1169-1024  
Lisboa, Portugal  
E-mail: madalena.cruz@min-saude.chlc.pt

**Editor responsável:** Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20170001

preditor bem conhecido de mau prognóstico, promove a disfunção cardíaca por meio de aumento da demanda de oxigênio e diminuição do enchimento cardíaco diastólico e da perfusão coronária. Estima-se que 50% dos pacientes com choque séptico desenvolvem miocardiopatia, conforme se avalia por meio de ecocardiografia.<sup>(5)</sup> Entretanto, considerando-se que a fração de ejeção do VE depende não apenas da contratilidade do VE, porém também da pré e pós-carga (que, por sua vez, são relacionadas à quantidade de fluidos e vasopressores impostos a cada paciente), a disfunção cardíaca poderia estar presente em virtualmente todos os pacientes com choque séptico, se avaliados com um método menos dependente do grau de ressuscitação. Contrariamente ao que antes se cria, não há presentemente qualquer evidência clínica que ligue a disfunção sistólica ou dilatação do VE ou VD com o prognóstico do choque séptico.<sup>(6)</sup> No entanto, uma recente metanálise relatou que a disfunção diastólica, que pode ser mais comum, está relacionada com a mortalidade.<sup>(7)</sup>

### Choque séptico e betabloqueadores

Tem ocorrido um crescente interesse no uso de betabloqueadores no choque séptico. Formulou-se a hipótese de que a administração de betabloqueadores seletivos poderia proteger os pacientes da toxicidade das catecolaminas endógenas e exógenas, além de melhorar a função cardíaca assim como a homeostase imunológica e da coagulação. Tais efeitos já foram comprovados em estudos conduzidos utilizando modelos em animais. Entretanto, os impactos no prognóstico ainda não foram consistentes,<sup>(3)</sup> e permanecem algumas preocupações com relação ao perigo de uma redução precipitada do débito cardíaco e da pressão arterial.

O primeiro estudo clínico randomizado que se realizou para avaliar os efeitos do betabloqueio na taquicardia e outros parâmetros hemodinâmicos no choque séptico incluiu 154 pacientes que, após 24 horas de ressuscitação padrão, continuavam taquicárdicos (frequência cardíaca - FC > 94 bpm) sob infusão de noradrenalina. Metade deles foi randomizada para receber infusão de esmolol, e todos os pacientes neste grupo obtiveram uma FC alvo (80 - 94 bpm) sem efeitos adversos na hemodinâmica pulmonar ou sistêmica. Na verdade o volume sistólico aumentou, o que sugere que a eficiência do miocárdio e a oxigenação miocárdica foram aperfeiçoadas. Houve também melhora dos marcadores de perfusão, como lactato arterial e pH, consumo de oxigênio e taxa de filtração glomerular estimada. As necessidades de fluidos e de vasopressores diminuíram, e o mais importante, ocorreu uma mortalidade aos 28 dias significativamente mais baixa entre os pacientes que receberam esmolol.<sup>(2)</sup>

Embora estejam disponíveis parâmetros hemodinâmicos para monitorar pacientes com colapso circulatório, sabe-se que a pedra fundamental da disfunção de órgãos no choque séptico é a microcirculação, mais difícil de avaliar na prática clínica diária.<sup>(8)</sup> Os mesmos autores publicaram um estudo piloto que acrescentava ao mesmo delineamento a avaliação da microcirculação sublingual. No grupo tratado com esmolol observaram uma melhora em dois parâmetros (fluxo sanguíneo e índice de heterogeneidade), enquanto os outros dois (escore de DeBaker e densidade de vasos perfundidos) permaneceram inalterados. Ao mesmo tempo em que é seguro concluir que o betabloqueio não oferece qualquer perigo para a microcirculação, não é possível assumir que ocorreu uma melhora neste leito vascular.<sup>(9)</sup>

### Limitações do atual estudo clínico randomizado

Embora seja claro que, com apoio de estudos realizados em animais, há um embasamento teórico para usar betabloqueadores seletivos, a evidência clínica ainda é escassa e restam ainda numerosas questões a responder.

O estudo clínico randomizado realizado por Morelli et al. demonstrou um significativo benefício quanto à sobrevivência (embora na análise multivariada não se tenha identificado um efeito independente do esmolol sobre a mortalidade), contudo o estudo não teve delineamento para este fim, além do que a mortalidade foi extremamente elevada no grupo controle.<sup>(2)</sup> Isto levanta a preocupação de que pode ter ocorrido um viés na seleção de pacientes, nos quais a persistência de taquicardia após 24 horas de ressuscitação se relaciona com um prognóstico pior. Não se sabe se pacientes com doença menos grave obteriam benefícios similares. Além disto, metade dos pacientes recebeu o inodilatador levosimendana (que melhora a função diastólica), cuja influência no desfecho é desconhecida. Os outros estudos que tratam da influência dos betabloqueadores na mortalidade mostraram efeito neutro ou tiveram delineamento inadequado que não permite a extrapolação dos resultados para a população em geral.<sup>(10)</sup>

Outra questão é o fato de que a maior parte dos estudos até aqui publicados se apoia na redução da taquicardia para obter melhora da função cardíaca.<sup>(4)</sup> Não se sabe se o benefício sobre a mortalidade é produzido pelo tratamento da taquicardia por si só, ou pelos seus efeitos na função cardíaca. Como não há uma relação entre a disfunção sistólica e o prognóstico,<sup>(6)</sup> é possível que a melhora observada no volume sistólico não seja o (único) responsável pelo benefício sobre a mortalidade. Entretanto, é razoável formular a hipótese de que, ao aumentar o tempo de enchimento diastólico, a redução da frequência cardíaca teria

um efeito benéfico também na função diastólica, e potencialmente poderia conferir melhora do prognóstico.<sup>(7)</sup> Lamentavelmente isto é apenas especulação, já que não se avaliaram os parâmetros diastólicos. Também, nenhum estudo avaliou a frequência cardíaca ideal no choque séptico, uma vez que o alvo para a redução foi estabelecido de forma arbitrária.<sup>(2,9,10)</sup>

Uma questão adicional a ser discutida é o fato de que a taquicardia sinusal é, frequentemente, resposta a um insulto como febre, ansiedade, dor, anemia, hipóxia, tireotoxicose, assim como a anomalias eletrolíticas e do equilíbrio ácido-base.<sup>(11)</sup> Tais fatores deveriam ser frequentemente monitorados e profundamente avaliados antes que uma taquicardia verdadeiramente perniciosa, causada unicamente pela condição hiperadrenérgica, seja tratada com betabloqueadores. Caso o uso de betabloqueadores se tornasse disseminado no choque séptico, o papel da frequência cardíaca para orientar o tratamento de pacientes críticos também seria perdido. Em particular, a resposta à condição volume/fluidos e a função do sistema nervoso autônomo são questões importantes em pacientes de terapia intensiva. No entanto, as avaliações hemodinâmicas estáticas vem atualmente sendo substituídas por variáveis dinâmicas para a avaliação da resposta a volume/fluidos,<sup>(12)</sup> assim como vem sendo desenvolvida uma série de métodos para avaliação do sistema nervoso autônomo além daqueles que dependem da frequência cardíaca.<sup>(13)</sup> Seria, portanto, útil ter uma clara visão de como monitorar tais pacientes.

Mais ainda, apenas um estudo prospectivo não randomizado avaliou o efeito de betabloqueadores na microcirculação, e seus resultados foram inconclusivos.<sup>(9)</sup> Como

a microcirculação parece desempenhar um papel mais importante na sepse do que a macrocirculação,<sup>(8)</sup> seria essencial compreender a ação dos betabloqueadores no leito microvascular.

Por último, considerando-se a distribuição ubíqua do sistema adrenérgico, também não se pode excluir que os betabloqueadores exerçam sua influência no desfecho por meio de seus efeitos não cardíacos anti-inflamatórios e anticoagulantes.

## Conclusão

Os potenciais benefícios dos betabloqueadores nos pacientes com choque séptico são vastos e vão desde a melhora da função cardíaca e da microcirculação até efeitos anti-inflamatórios e anticoagulantes, e benefícios quanto à sobrevivência. No entanto, embora esta possibilidade seja muito promissora, atualmente ainda não existe evidência suficiente para que se possa aconselhar o uso de betabloqueadores na prática diária. É urgente a necessidade de mais estudos. Dois grandes estudos clínicos randomizados o ESMOSEPSIS (*Esmolol Effects on Heart and Inflammation in Septic Shock*) e o THANE (*Hemodynamic Tolerance and Anti-inflammatory Effects of Esmolol During the Treatment of Septic Shock*), estão no momento em fase de recrutamento. Espera-se que tragam novas perspectivas sobre o efeito dos betabloqueadores na hemodinâmica sistêmica, inclusive na função diastólica, na microcirculação, no sistema imune, na mortalidade e, quiçá, permitam uma melhor compreensão do processo de seleção dos pacientes ideais para esta abordagem terapêutica, além de como monitorá-los.

## REFERÊNCIAS

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(16):1683-91.
- de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to bedside review: beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care*. 2009;13(5):230.
- Pemberton P, Veenith T, Snelson C, Whitehouse T. Is it time to beta block the septic patient? *Biomed Res Int*. 2015;2015:424308.
- Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35(6):1599-608.
- 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. *Crit Care*. 2013;17(3):R96.
- 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. Review. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1178-9.
- Dünser MW, Takala J, Brunauer A, Bakker J. Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Crit Care*. 2013;17(5):326.
- Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, et al. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2162-8.
- Sanfilippo F, Santonocito C, Morelli A, Foex P. Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(10):1817-25.
- Park S, Kim DG, Suh GY, Park WJ, Jang SH, Hwang YI, et al. Significance of new-onset prolonged sinus tachycardia in a medical intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2011;26(5):534.e1-8.
- Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1.
- Freeman R, Chappelle MW. Testing the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:115-36.