

Universidade federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Curso de Pós Graduação em Cardiologia

Estudos de Tétano em UTI:

Modificação da mortalidade em duas décadas e análise neurohumoral e cardiovascular de pacientes com tétano grave

Tese de Doutorado

Autora: Janete Salles Brauner

Orientadora: Dra. Nadine Clausell

Porto Alegre, outubro 2002

Para as minhas filhas,

Michelle, Karina, Carla e Melissa,

sem as quais, nada teria sentido.

*“ O sábio não é o homem que fornece as
verdadeiras respostas; é o que formula
as verdadeiras perguntas.”*

Claude Lévi-Strauss

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Curso de Pós-Graduação-Cardiologia, ao Serviço de Cardiologia, ao Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Nossa Senhora da Conceição e a todos que o integram, pela oportunidade de realizar este trabalho.

À Dra. Nadine Clausell, modelo de cardiologista e pesquisador agradeço o apoio e confiança recebidos durante essa etapa.

À Dra. Sílvia Regina Rios Vieira, colaboradora e amiga, também responsável pelo primeiro artigo desta tese.

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Grupo de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo auxílio financeiro.

Aos Drs. Sônia M. Costa, Valéria G. Xavier, Márcia D. Nunes, Ana Thorman, Simone S. Affonso, Cristiano Franke e Deluana Moletto, ex-médicos residentes de Terapia Intensiva do Hospital Nossa senhora da Conceição pelo auxílio na coleta de dados durante a década de 90.

Ao Dr. Lisandro Tarso, ex -bolsista do CNPq pela ajuda na coleta das amostras e ao acadêmico Rafael Neto pela formatação deste trabalho.

Ao laboratório de Análises Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, na pessoa da Sra. Marajane, pelo processamento das amostras de troponina T e, ao laboratório CRIESP (SP) pela dosagem das catecolaminas.

Ao Dr. Francisco Pinheiro e ao Dr. Luiz Rohde pela realização e interpretação das ecocardiografias.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

Aspectos Gerais do Tétano e Análise do Perfil Neuro-Humoral e

Cardiovascular de Pacientes com Tétano Grave

Introdução

Definição

Aspectos epidemiológicos

Etiologia

Fisiopatologia

Disfunção autonômica

Catecolaminas

Dano miocárdico

Disfunção miocárdica

Manifestações clínicas

Prognóstico e classificação

Tratamento do tétano e da disfunção autonômica

JUSTIFICATIVA

BIBLIOGRAFIA

MODIFICAÇÃO DA MORTALIDADE NO TÉTANO ACIDENTAL

GRAVE EM UTI DURANTE DUAS DÉCADAS NO BRASIL

RESUMO

INTRODUÇÃO

PACIENTES E MÉTODOS

População em estudo

Análise estatística

RESULTADOS

Doenças associadas

Local dos ferimentos

Instabilidade autonômica

Complicações clínicas e infecciosas

Mortalidade

DISCUSSÃO

BIBLIOGRAFIA

CHANGES IN SEVERE ACCIDENTAL TETANUS IN ICU DURING TWO

DECADES IN BRAZIL (Abstract) – Artigo: anexo em PDF

**ANÁLISE DO PERFIL NEURO-HUMORAL E CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES COM TÉTANO GRAVE**

RESUMO

INTRODUÇÃO

PACIENTES E MÉTODOS

População em estudo

Caracterização clínica

Avaliação do perfil autonômico e dosagem de catecolaminas

Avaliação do dano miocárdico durante a instabilidade autonômica

Avaliação funcional por ecocardiografia

Análise estatística

RESULTADOS

Caracterização clínica

Perfil autonômico

Níveis de catecolaminas

Níveis de troponina T, catecolaminas e variáveis hemodinâmicas

Ecocardiograma transtorácico bidimensional

Associação entre troponina, catecolaminas e variáveis

hemodinâmicas

DISCUSSÃO

Instabilidade autonômica e catecolaminas plasmáticas

Troponina T

Ecografia transtorácica

Limitações do estudo

CONCLUSÕES

BIBLIOGRAFIA

**NEUROHUMORAL AND CARDIOVASCULAR PROFILE OF PATIENTS
WITH SEVERE TETANUS**

ABREVIATURAS

UTI (S)	unidade (s) de terapia intensiva
SNC	<i>sistema nervoso central</i>
GABA	ácido gama-aminobutírico
SNA	<i>sistema nervoso autônomo</i>
PI	período de incubação
PP	período de progressão
PS	período sintomático
IA	instabilidade autonômica
PBENZO	período de uso de benzodiazepínico
PCUR	período de uso de curare
PUTI	período de permanência em unidade de terapia intensiva
PR	após recuperação
UI	unidades
mg	miligramas
pg/ml	picogramas por mililitro
ng/ml	nanogramas por ml
mmHg	milímetros de mercúrio
bpm	batimentos por minuto
°C	graus centígrados
PAM	pressão arterial média
FC	frequência cardíaca

EV	via endovenosa
VO	via oral
SC	via subcutânea
mg	miligramas
mg/24 horas	miligrama em 24 horas
l/min/m²	litros por minuto por metro quadrado
dinas/s/cm⁻⁵	dinas por segundo por centímetro na ⁻⁵
PEEP	pressão expiratória final positiva
ECG	eletrocardiograma
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
BAV	bloqueio atrioventricular
APACHE	<i>Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation</i> – escore de gravidade
n	número (da amostra)
vs	versus
DP	desvio-padrão
RR	risco relativo
IC	intervalo de confiança
RC	razão de chance
r	coeficiente de correlação
NS	não significativo
EDTA	<i>ácido etilenodiamino tetra-acético</i>
HPLC	técnica de cromatografia de alta resolução
ECLIA	imunoensaio de eletroquímilúminoluminescência

cTnT	troponina T cardíaca
cTnI	troponina I cardíaca
CK	creatinoquinase
CKMB	creatinoquinase fração cardíaca
CREAT	creatinina
SIRS	<i>síndrome da resposta inflamatória sistêmica</i>
AB	antibióticos
Ofloxa	ofloxacina
Metro	metronidazol
Ampisulbact	ampisulbactam
S.aureus	estafilococo aureus
P mirabilis	proteus mirabilis
P aeruginosa	pseudomonas aeruginosa
S pneumoniae	<i>estreptococo pneumoniae</i>
DA	dopamina
AD	adrenalina
NA	noradrenalina
CT	catecolaminas totais

LISTA DE TABELAS

MODIFICAÇÃO DA MORTALIDADE DO TÉTANO ACIDENTAL

GRAVE EM UTI DURANTE DUAS DÉCADAS NO BRASIL

Tabela 1. Características dos grupos considerando todos os pacientes e os sobreviventes	37
Tabela 2. Local e tipos de ferimentos	38
Tabela 3. Instabilidade autonômica, frequência de complicações clínicas e infecciosas	40
Tabela 4. Risco relativo (RR) de mortalidade para variáveis específicas relacionadas a instabilidade autonômica e as complicações dos dois grupos na análise univariada	41
Tabela 5. Variáveis associadas com a mortalidade em todos os pacientes na análise multivariada (grupo 2 é considerado grupo controle)	44

ANÁLISE DO PERFIL NEUROHUMORAL E CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM TÉTANO GRAVE

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais, no momento da coleta, durante a instabilidade autonômica.	64
Tabela 2. Instabilidade autonômica	66
Tabela 3. Coeficiente de correlação de Spearman para Troponina T e catecolaminas, delta de pressão de ejeção durante instabilidade autonômica	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico ilustrando os níveis de catecolaminas comparando os 2 momentos de coleta. representados os valores médios e desvio-padrão de DA=dopamina; AD=adrenalina; NA=noradrenalina; CT=catecolaminas totais em pg/ml; IA=instabilidade autonômica e Pós=após recuperação do tétano.	68
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

REVISÃO DA LITERATURA

**ASPECTOS GERAIS DO TÉTANO E ANÁLISE DO PERFIL NEURO-HUMORAL
E CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM TÉTANO GRAVE**

INTRODUÇÃO

O tétano é uma doença grave, que afeta humanos e outros vertebrados e que pode ser prevenida por imunização. Ela tem sido descrita e bem reconhecida desde a antigüidade, segundo o papiro de Edwin Smith, no qual um médico egípcio discute um caso de ferimento penetrante no crânio e o aparecimento de trismo e rigidez de nuca (1). Apesar da disponibilidade da imunização passiva desde 1883 e da vacinação ativa desde 1923, o tétano permanece um dos maiores problemas de saúde nos países em desenvolvimento, sendo ainda encontrado em países desenvolvidos (2).

Com o advento das unidades de terapia intensiva (UTIs), o distúrbio autonômico, a morte súbita e as complicações da doença crítica prolongada, como as infecções nosocomiais, particularmente a pneumonia associada a ventilação mecânica, sepse, tromboembolismo e hemorragia gastrointestinal, tornaram-se as principais causas de morte (2). A taxa atual de mortalidade por tétano é de aproximadamente 45%(3, 4).

Definição

O tétano é definido como uma intoxicação do sistema nervoso central (SNC) causada pela exotoxina (tetanospasmina) do bacilo anaeróbico *Clostridium tetani* se caracteriza por persistente espasmo tônico, com violentas e rápidas exacerbações. O espasmo pode começar na musculatura do pescoço e mandíbula, causando fechamento das mandíbulas (trismo), e envolver os músculos do tronco mais do que os dos membros (5).

Aspectos Epidemiológicos

Cerca de um milhão de casos de tétano ocorre por ano no mundo, resultando em uma incidência de 18 por 100.000 pessoas /ano. Embora seja incomum no Primeiro Mundo devido à imunização e precauções com os ferimentos de risco para seu desenvolvimento, o tétano, continua a ser uma causa importante de mortalidade em todo o mundo, principalmente em países não industrializados (6). A mortalidade tem diminuído progressivamente a partir da década de 40, refletindo a melhora no cuidado intensivo dos pacientes. No tétano acidental grave, a mortalidade variou de 40% a 60% na década de 80 (7, 8) e de 18% a 30% na década de 90, para aqueles pacientes que necessitam ventilação mecânica (9, 10).

No Brasil, observa-se uma tendência de redução no número de casos de tétano neonatal e acidental, principalmente devido ao Programa Nacional de Imunização, mas, também, ao Programa de Eliminação do Tétano Neonatal, com a vacinação de mulheres em idade fértil e gestantes e com a incrementação da vigilância epidemiológica ativa dos casos de tétano neonatal. Em relação ao tétano acidental, o número de internações foi crescente de 1984 a 1991. A partir de 1992, no entanto, inicia uma curva descendente e constante. O coeficiente de internação de casos de tétano acidental por 100.000 habitantes diminuiu de 1,21 em 1993 para 0,44 em 1998, ou seja, ocorreram 1833 internações em 1993 e 718 internações em 1998. Deve-se referir, no entanto, que a ocorrência de tétano é variável entre as diferentes regiões e localidades do país, com coeficientes de internação/100000 habitantes de 0,81 para a região Norte, de 0,65 para a região Nordeste, de 0,25 para região Leste, de 0,41 para a região Sul e de 0,47 para a região Centro-Oeste (10-12).

A distribuição do tétano por faixa etária relaciona-se ao índice de desenvolvimento do país. Nos países em que a vacinação da população não é sistemática, o tétano ocorre mais em crianças e adultos jovens. Ao contrário, nos países com desenvolvimento sócioeconômico educacional, a doença atinge a faixa etária mais avançada, composta por pessoas não vacinadas ou com imunização inadequada (3, 11).

Observa-se uma maior ocorrência no sexo masculino, na proporção de 2:1, provavelmente por maior exposição dos homens aos traumatismos. No entanto, em determinadas regiões, há predominância do sexo feminino, principalmente na idade mais avançada. Isto se deve à maior proteção dos homens pela vacinação durante o serviço militar (11, 13). Em países mais desenvolvidos não há diferença na incidência de tétano entre os sexos (9).

Etiologia

O tétano é causado por um bacilo anaeróbico, gram-positivo, o *Clostridium tetani*, cujo organismo, na sua fase madura, perde seus flagelos e forma um esporo terminal. O *Clostridium tetani* é sensível ao calor e não sobrevive na presença de oxigênio. Em contraste, os esporos são resistentes a extremos de temperatura, umidade e tensão de oxigênio, podendo sobreviver indefinidamente. Os esporos podem ser isolados nas fezes de muitos animais (cavalos, ovelhas, gatos, cachorros, ratos, galinhas), no solo e em tapetes. Também podem ser encontrados na superfície da pele e na heroína contaminada. Dessa maneira, qualquer quebra nas defesas da pele, como queimaduras, feridas, mordidas de animais ou humanos e mesmo picadas de insetos permite a inoculação de esporos (14).

As portas de entrada mais comuns são os membros inferiores, infecções uterinas pós-parto e pós-aborto e injeções intramusculares não estéreis. Em aproximadamente 30% dos casos ela não é identificada (2,15). Injeções intravenosas, colocação de “*piercing*”, infecções crônicas, como otite média (16) e úlcera de decúbito (17) tem sido apontadas como responsáveis pela doença. No Brasil, o bicho de pé (*Tunga penetrans*) não é uma causa incomum de tétano (11).

Fisiopatologia

O tétano ocorre, tipicamente, após um ferimento profundo, no qual as bactérias anaeróbicas têm seu crescimento facilitado. Os esporos germinam quando introduzidos em um ferimento e podem proliferar se o potencial de oxirredução do tecido for baixo. Durante a proliferação, o *C. tetani* produz duas exotoxinas: a tetanolisina e a tetanospasmina. A função da primeira no tétano humano não é clara, mas acredita-se que pode danificar o tecido sadio ao redor da ferida infectada, diminuindo o potencial de oxirredução e promovendo o crescimento de organismos anaeróbicos. A tetanolisina pode produzir a quebra da membrana celular através de mais de um mecanismo, formando canais de membrana e danificar diretamente a camada de lipídios da membrana celular (18). Embora a administração sistêmica de tetanolisina em animais produza alterações eletrocardiográficas e coagulação intravascular disseminada, a relevância destes achados permanece incerta (19).

A tetanospasmina, chamada comumente de toxina tetânica, é sintetizada como uma simples cadeia de aminoácido de 151kD. A informação genética para esta molécula reside em um simples plasmídeo. As cepas de *C. tetani* em que este plasmídeo está ausente não

são tóxicas, mas são ativadas por uma protease da bactéria, produzindo uma cadeia pesada (100 kD) e uma cadeia leve (50 kD), ligadas por uma ponte dissulfídica. Estas cadeias ou seus vários fragmentos parecem estar vinculados às diferentes fases de ligação à toxina, entrada na célula e toxicidade (20). Todas as manifestações conhecidas do tétano resultam da capacidade de a tetanospasmina inibir a liberação do neurotransmissor no terminal pré-sináptico. Isto ocorre em três etapas: ligação à membrana pré-sináptica, translação da toxina do sítio ativo e indução de paralisia. Como a tetanospasmina se liga avidamente aos gangliosídeos, estas moléculas têm sido propostas como receptores. Uma vez no terminal pré-sináptico, a tetanospasmina pode exercer um efeito local, inibindo a transmissão do neurorreceptor por várias semanas (21). A propriedade mais importante da tetanospasmina intraneural é sua capacidade de viajar através de um sistema de transporte retrógrado no corpo celular, permitindo acessar vários neurônios, desde a periferia até a medula espinhal, e também atravessar várias ordens de neurônios conectados por sinapse no cérebro (22). Os neurônios afetados tornam-se incapazes de liberar neurotransmissores. Os que liberam ácido gama-aminobutírico (GABA) e glicina, que são neurotransmissores inibitórios, são particularmente sensíveis à tetanospasmina, levando à falência da inibição da resposta motora reflexa à estimulação sensorial e resultando em contrações generalizadas da musculatura agonista e antagonista, que caracterizam o espasmo tetânico. Uma vez que se liga aos neurônios, a toxina não pode ser neutralizada pela antitoxina (3). Os efeitos sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) aparecem no final da primeira ou da segunda semana, como uma síndrome característica conhecida como disfunção autonômica.

Disfunção Autonômica

Catecolaminas

O SNA influencia tônica e reflexamente as principais variáveis do sistema cardiovascular, como a pressão arterial sistêmica, a resistência vascular periférica e o débito cardíaco. A liberação tanto de noradrenalina como de acetilcolina no coração modifica o débito cardíaco por alterar a força de contração das fibras miocárdicas e a frequência cardíaca, enquanto a liberação de noradrenalina na parede dos vasos de resistência da circulação sistêmica modifica o estado contrátil do músculo liso vascular e, assim, a resistência vascular periférica (23, 24).

Os efeitos do tétano no SNA foram descritos como uma síndrome característica cujos achados incluem hipertensão lábil ou sustentada, taquicardia, arritmias, alto consumo de oxigênio, vasoconstrição periférica, sudorese profusa, hipertermia e aumento da excreção urinária de catecolaminas e, em alguns casos, o desenvolvimento de hipotensão. Embora possam estar presentes no final da primeira semana, estes sinais podem aparecer a partir da segunda semana (25). Bradicardia também é notada ocasionalmente, assim como hipotensão sem evidência prévia de aumento do tono simpático, sugerindo disfunção do sistema parassimpático (26). A bradicardia parece ter relação com alterações no núcleo basal induzidas pelo tétano, levando a uma ação vagal excessiva (26, 27).

A variação de hipertensão e hipotensão, taquicardia e sudorese sugerem intensa atividade simpática (28), associando a maioria dos achados de instabilidade autonômica a níveis altos de catecolaminas, já que a estimulação prolongada do sistema nervoso simpático ou a infusão contínua de catecolaminas podem causar dano vascular e miocárdico (29, Moss, 1966 #137). Kerr, em 1968, estudou 26 amostras de urina de nove

pacientes com tétano, cuja excreção urinária de catecolaminas de 24 horas (método colorimétrico de Burn e Field) variou de 70 a 1000 $\mu\text{g}/\text{dia}$ (média normal: até 450 $\mu\text{g}/\text{dia}$) (25). No entanto, Pearce, em 1967, verificou excreção urinária normal de catecolaminas nos pacientes (30). Já Kanerek encontrou excreção de até 225 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de catecolaminas urinárias com outro método (normal até 25 $\mu\text{g}/\text{dia}$) (31). Keilty estudou a dosagem de catecolaminas plasmáticas usando um método semi-automático em pacientes com distúrbios hemodinâmicos e encontrou dosagens altas de adrenalina e noradrenalina nos que desenvolveram hipertensão precoce e durante a crise hipertensiva. Um paciente com hipertensão tardia não apresentou alteração das catecolaminas plasmáticas (32). Um relato de caso demonstrou dosagens elevadas de catecolaminas, similares às do feocromocitoma, em um paciente durante crise hipertensiva e catecolaminas normais durante a fase normotensa. Estas manifestações lembram os efeitos do feocromocitoma, que apresenta uma cardiopatia similar à vista em ambas as condições (33).

As catecolaminas e seus metabólitos podem ser dosados na urina, no líquido e no plasma, e fornecem um índice bioquímico quantitativo para a atividade do sistema nervoso simpático. Nas séries de casos citados acima, a verificação da atividade simpática pela excreção de catecolaminas urinárias apresentou grande variabilidade, devido à reutilização metabólica de uma proporção variável de noradrenalina liberada pelos terminais nervosos. Também os níveis séricos circulantes de noradrenalina refletem a ação do sistema nervoso simpático, mas esse não é um método particularmente sensível. Somente uma fração de noradrenalina nos terminais nervosos não é recaptada, de maneira que são necessárias grandes variações na atividade nervosa simpática para alterar significativamente os níveis plasmáticos. Adiciona-se a isso a grande variabilidade intra e entre laboratórios nos

resultados desse método, o que limita ainda mais a sensibilidade das medidas. Os níveis plasmáticos de noradrenalina refletem diferenças não apenas na secreção do neurotransmissor mas também na depuração, o que compromete ainda mais a especificidade e a sensibilidade desse método (34). Apesar de todas estas limitações nos métodos de detecção das catecolaminas plasmáticas, nenhum trabalho recente utilizando dosagem de catecolaminas plasmáticas com cromatografia líquida de alta resolução foi feito com pacientes tetânicos, nem sua associação foi investigada com a presença ou não de dano ou disfunção miocárdica.

Além da hipótese de produção de aumento de catecolaminas para explicar a disfunção autonômica do tétano, há sugestões de que a tetanospasmina tenha um efeito similar ao da enzima conversora da angiotensina e que o componente de hipertensão nos pacientes possa estar relacionada mais à angiotensina II mais às catecolaminas, uma vez que o captopril antagoniza o efeito da tetanospasmina (35). No entanto, a tetanospasmina desinibe os reflexos simpáticos em nível medular, implicando que os achados hiperadrenérgicos não dependem de disfunção medular ou hipotalâmica (36). Inversamente, a secreção inapropriada de hormônio antidiurético pode dar suporte ao envolvimento hipotalâmico (37). Outros possíveis fatores para o aumento da excreção de catecolaminas incluem atividade muscular, uso de drogas simpaticomiméticas, desidratação e estresse emocional (25).

Dano miocárdico

No tétano grave tem sido discutida a presença de dano miocárdico diretamente pela toxina tetânica e pelos níveis de catecolaminas. Em um trabalho experimental, observou-se

aumento significativo de creatinofosfoquinase e alfa-hidroxiacetato desidrogenase, sugerindo necrose miocárdica pela ação da toxina tetânica (38). O envolvimento cardíaco também foi demonstrado em evidência histológica de necrose miocárdica nos casos fatais de tétano em séries de casos (39-41), do mesmo modo que lesões no sistema de condução em três casos de tétano fatal que poderiam explicar a associação com parada cardíaca súbita (42). Não há referência de avaliação de estudo de dano miocárdico, *in vivo*, em tétano, na literatura.

Atualmente as troponinas são os marcadores preferidos para dano miocárdico por sua quase total e absoluta especificidade, bem como por sua alta sensibilidade, refletindo até mesmo zonas microscópicas de necrose. O complexo troponina é formado por três proteínas estruturais distintas: I, C e T, localizadas no filamento fino do aparelho contrátil dos músculos esqueléticos e cardíaco, regulando a interação cálcio-dependente da actina-miosina. As isoformas cardíacas para as três troponinas são codificadas por diferentes genes e podem ser distinguidas por anticorpos monoclonais que reconhecem a seqüência de aminoácidos de cada isoforma cardíaca (43, 44). Dessa maneira, a detecção de troponina I e T é específica para dano miocárdico. No infarto agudo do miocárdio, o aparecimento inicial no sangue periférico ocorre em três a quatro horas, devido à liberação do *pool* citosólico, e a manutenção de níveis elevados por até duas semanas é causada pela proteólise do aparelho contrátil (45). A troponina T, que deriva exclusivamente do miocárdio (cTnT), tem peso molecular de 39,7 kD e difere claramente da TnT do músculo esquelético. A determinação da cTnT tem valor diagnóstico no infarto agudo do miocárdio, na monitorização da evolução da angina instável e na avaliação de risco associado (46, 47).

Falsas elevações de troponina são raramente observadas em pacientes com insuficiência renal crônica, mas dados clínicos sugerem maior risco de complicações cardiovasculares (48, 49). Outras doenças que apresentam níveis elevados de troponinas são miocardite, embolia pulmonar e insuficiência cardíaca (50-52).

Também os eventos de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse e instabilidade pressórica podem influenciar a elevação das troponinas, podendo estar ou não relacionadas a dano miocárdico. No choque séptico, por exemplo, a troponina I positiva ($>0,1\text{ng/ml}$) ocorreu em pacientes mais idosos, com maior escore APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) no diagnóstico, com tendência a menor sobrevida e história mais freqüente de hipertensão e infarto do miocárdio. Na análise multivariada, tanto a cTnI como a cTnT foram exclusivamente associadas com disfunção miocárdica (53). Relato de casos em sepse registrou elevação da troponina I em pacientes criticamente enfermos sem doença coronariana, sendo que houve correlação com disfunção miocárdica detectada pela fração de ejeção em ecocardiograma bi-dimensional, podendo ser um marcador de dano miocárdico nestes pacientes (54). Outro trabalho, de casos e controles, também mostrou elevação de troponina I em 85% dos pacientes com SIRS, sepse ou choque séptico, mas 41% apresentavam pneumonia por *S. pneumoniae*, enquanto os outros com cTnI negativa ou os pacientes controle não tinham infecção, não sendo possível definir qual o mecanismo de elevação da troponina (55). Também foram estudados marcadores biológicos de necrose miocárdica (troponina I, creatinoquinase - CK, creatinoquinase massa - CKMB massa e mioglobina) em pacientes com choque séptico e choque hipovolêmico. Houve elevação de todos os marcadores, mas a associação maior foi com o grau e a duração da hipotensão apesar de não haver associação com áreas de necrose

no eletrocardiograma (56). Permanece desconhecido o papel da troponina como marcador de dano miocárdico em pacientes tetânicos.

Disfunção miocárdica

No tétano, não há estudo que defina a presença ou não de disfunção miocárdica através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante a instabilidade autonômica, nem cardiopatias associadas, apesar da sugestão da literatura de uma miocardiopatia similar à do feocromocitoma e de dano miocárdico pelos níveis de catecolaminas e pela ação direta da toxina tetânica.

Um único trabalho com monitorização invasiva em 27 pacientes com tétano grave foi sugestivo da presença de disfunção miocárdica, secundária a cardiopatia hipercinética nos pacientes com tétano grave. Ele mostrou um estado hipersimpático, com taquicardia (130 a 190 bpm), volume sistólico e índice cardíaco aumentados ($5,8 \text{ l/m/m}^2$), pressões de enchimento ventricular normais e resistência vascular sistêmica normal ou baixa (variação de 2300 a 1000 dinas/s/cm⁻⁵). Dezenove pacientes apresentaram episódios de taquicardia sustentada ($> 150 \text{ bpm}$), 17 tiveram hipertensão de vários graus (PA de até 220/120 mmHg), 8 alternaram hipertensão e hipotensão (PA de até 70/30 mmHg) e 5 tiveram hipotensão somente. Sete pacientes tiveram taquicardias supraventriculares paroxísticas e três, períodos de taquicardia ventricular. Os autores compararam os resultados iniciais, após reposição de volume, com os de um grupo de voluntários normais que se submeteram a monitorização invasiva, e sugeriram que os achados eram secundários à disfunção miocárdica nos pacientes tetânicos, ou seja, que os pacientes mais graves foram menos capazes de melhorar a performance cardíaca, sendo mais suscetíveis a hipotensão e choque

(57). O mecanismo envolvido não está claro, mas parece se relacionar à súbita perda de estimulação das catecolaminas ou à ação direta da toxina tetânica sobre o miocárdio (57-59).

A monitorização invasiva por cateterização do lado direito do coração estima débito cardíaco, pressões de enchimento e resistências pulmonares e sistêmicas que auxiliam numa terapia ou na resposta ao tratamento proposto. No entanto, não define a origem da disfunção miocárdica: se há falência miocárdica primária ou excesso de carga (60).

Vários métodos podem ser utilizados para avaliação da função cardiovascular, entre eles a ecocardiografia, freqüentemente empregada na verificação da função regional e global miocárdica (60). De todas as indicações para ecocardiografia, a avaliação da função ventricular esquerda é talvez a mais comum. As técnicas ecocardiográficas permitem uma avaliação do tamanho e da função ventricular esquerda, através das medidas da cavidade ventricular e da espessura da parede no final da sístole e da diástole bem como a da fração de encurtamento. Além disso, a ecocardiografia bi-dimensional permite medidas diretas do tamanho ventricular, do volume das câmaras cardíacas esquerdas e da fração de ejeção, mesmo em ventrículos de forma anormal. Quando realizada por médicos experientes, a fração de ejeção se relaciona com a angiografia e a cintilografia miocárdica (61-63).

Os pacientes tetânicos graves, criticamente enfermos, tratados com ventilação mecânica e utilizando pressão expiratória positiva (PEEP), podem apresentar alguma dificuldade do posicionamento, o que interferiria na realização de uma ecocardiografia transtorácica adequada (64). No entanto o exame é capaz de definir anormalidades

fisiopatológicas mesmo com a presença de monitorização invasiva em artéria pulmonar, sendo mais preciso do que o cateter de Swan-Ganz para determinar a causa da hipotensão (63, 65, 66). Além disso, há indicação de ecocardiografia para pacientes criticamente enfermos (trans-torácica) e/ou hemodinamicamente instáveis, para auxiliar tanto na definição de anormalidades fisiopatológicas como na verificação do tamanho e função ventricular (63), como no caso dos pacientes tetânicos graves.

Manifestações Clínicas

O tétano é tradicionalmente classificado em quatro tipos: generalizado, localizado, cefálico e neonatal. Estas distinções são úteis, mas não refletem diferenças e sim variações do sítio de ação da toxina, que predomina, às vezes na junção neuromuscular ou no sistema inibitório (67).

Os sintomas clínicos iniciam após um período de incubação (PI) de 3 a 10 dias (variação de 1 a 54 dias) que se estende desde o momento da inoculação até o aparecimento do primeiro espasmo reflexo. Este período reflete o tempo necessário para a germinação dos esporos, a proliferação da bactéria e a produção de tetanospasmina (11). Embora uma porta de entrada possa ser definida na maioria das vezes, cerca de 20% a 25% dos casos não apresentam uma história clara de ferimento. A falta de identificação, contudo, não exclui o diagnóstico de tétano.

Ao período de incubação segue-se o período de progressão (PP), que é a fase entre o primeiro sintoma e o primeiro espasmo muscular reflexo. O período de progressão reflete o tempo de transporte intraneural da toxina dos neurônios periféricos até o SNC, o que leva

de 10 a 14 dias. No tétano acidental é habitualmente de 24 a 72 horas e de 12 a 24 horas no tétano umbelical. Neste período observam-se as manifestações neurológicas da toxina tetânica. Na forma generalizada, incluindo a neonatal, o paciente torna-se agitado, pode apresentar cefaléia, dores musculares e rigidez muscular. O pescoço e a mandíbula são afetados precocemente, causando trismo (espasmo tônico com fechamento das mandíbulas) e dificuldade de deglutição. A disfagia pode ser o único sintoma presente. A hipertonia de certos grupos musculares confere feições características da doença, como riso sardônico (espasmo dos músculos faciais), opistótono, rigidez abdominal em tábua e rigidez de nuca (11). Todos os grupos musculares podem ser afetados, incluindo os respiratórios, o que ocasiona dificuldade respiratória com diminuição da complacência da parede torácica. Há envolvimento progressivo dos grupos musculares até o aparecimento de espasmos generalizados, sem perda de consciência, extremamente dolorosos e que podem ser provocados por qualquer tipo de estímulo (luminoso, tátil ou acústico) ou surgirem espontaneamente. Por vezes há comprometimento respiratório com obstrução de via aérea alta durante as contrações. Além disto, ocorre envolvimento do diafragma e musculatura abdominal levando à apneia em pacientes inadequadamente tratados (11, 67, 68). Antes do advento da ventilação mecânica, insuficiência respiratória era a maior causa de óbito (6). Com a criação das UTIs, a disfunção autonômica, geralmente um estado hipersimpático, é identificada após vários dias da doença em pacientes com tétano grave, sendo atualmente a principal causa de morte (69).

A progressão da gravidade da doença pode continuar até cerca de 10 a 14 dias após o diagnóstico, refletindo o tempo de transporte intraneural da toxina dentro do SNC. Inicia-se então a recuperação, que ocorre aproximadamente em 4 semanas, refletindo,

provavelmente, a síntese e o transporte dos constituintes pré-sinápticos. Na ausência de antitoxina, a doença persiste enquanto for produzida a tetanospasmina (70, Veronesi, 1999 #3, Bleck, 1997 #2).

Prognóstico e Classificação

O prognóstico no tétano se relaciona à gravidade da doença, à idade do paciente e às complicações associadas. Crianças e idosos apresentam pior prognóstico, assim como o desenvolvimento temporal dos sintomas. Independentemente do tipo de tétano, quanto menor o período de incubação, pior o prognóstico. Período de progressão com menos de 48 horas também prognostica tétano grave (11). A instabilidade autonômica que ocorre freqüentemente no tétano grave se associa com prognóstico reservado (6, 71). A porta de entrada é outro fator importante no prognóstico, sendo que queimaduras, infecção de cordão umbelical, procedimentos cirúrgicos, fraturas, aborto séptico e injeções intramusculares estão associados com menor chance de recuperação. Aditos a narcóticos parecem desenvolver um tétano particularmente severo (72, 73).

Vários escores têm sido desenvolvidos para definir gravidade e prognóstico; em nosso meio, temos utilizado o escore de Ablett modificada:

SCORE DE ABLETT MODIFICADA

Grupo	Sintomas
Leve	Rigidez e espasmos leves
Moderado	Rigidez e espasmos mais intensos e disfagia
Grave	Rigidez, espasmos intensos e freqüentes, disfagia, insuficiência respiratória ou apnéia

Tratamento do Tétano e da Disfunção Autonômica

O tratamento do tétano é dirigido à neutralização da toxina circulante, à eliminação da fonte de contaminação, ao tratamento do espasmo muscular e à prevenção das complicações. O paciente com tétano generalizado necessita de cuidados intensivos devido ao envolvimento da musculatura respiratória, havendo necessidade de anestesia prolongada e de medicações tituladas.

A imunização passiva com imunoglobulina humana ou eqüina é utilizada para reduzir o curso da doença e sua gravidade. Deve ser administrada o mais rápido possível após o ferimento para a neutralização da tetanospasmina que ainda não entrou no SNC, uma vez que a toxina que já se encontra no neurônio motor não está mais disponível para neutralização pelo anticorpo (2, 11, 21). Em trabalho retrospectivo, a dose de tetanogama utilizada na profilaxia foi de 500 UI por via intramuscular, sendo tão efetiva quanto a habitualmente recomendada de 3000 a 5000 UI, com menor dano muscular (74). Além da

imunização passiva, a imunização ativa (toxóide tetânico) também é necessária em todos os pacientes, para se alcançar imunidade humoral e celular a longo prazo.

A necessidade de antibioticoterapia no tétano tem sido questionada por se tratar de uma intoxicação. *In vitro*, o *Clostridium tetani* é sensível a penicilinas, metronidazol, macrolídeos, imipenem e tetraciclina (2, 11, 67) Recomenda-se o uso de penicilina cristalina, na dose de 8 a 12 milhões de UI durante 7 a 10 dias, ou metronidazol, na dose de 500 mg, a cada 6 horas, durante 7 a 10 dias, por via intravenosa, em adultos.

Na sedação e controle das contraturas utilizam-se benzodiazepínicos e bloqueadores musculares (75, 76), em doses variáveis. Entre os sedativos, o mais utilizado é o diazepam. A dose empregada em pacientes adultos tem sido de 800 a 3400 mg/24 horas, no tétano grave (77). Os bloqueadores neuromusculares podem piorar a instabilidade autonômica em pacientes com tétano grave. Há relatos isolados de piora da taquicardia e hipertensão nestes pacientes (75). Outras drogas, como barbitúricos, neurolépticos e fenotiazinas, tem sido empregadas para sedar pacientes tetânicos, mas costumam ser menos eficientes para este propósito.

Várias estratégias de tratamentos têm sido propostas para disfunção autonômica. A maioria delas, parte de relatos ou pequenas séries de casos, não havendo estudos comparativos ou controlados. Métodos não farmacológicos para prevenir a instabilidade autonômica baseiam-se na reposição de volume, de maneira a manter um volume circulante adequado (69, 78). A sedação utilizada para o controle da rigidez e dos espasmos nos pacientes tetânicos também é o primeiro passo para o tratamento farmacológico da labilidade autonômica. Além dos benzodiazepínicos, são utilizados betabloqueadores, fenotiazinas (clorpromazina) e opiáceos. A morfina, poderia ter um papel na modulação do

sistema autonômico pela possibilidade de compensar a liberação de opiáceos endógenos, reduzir a atividade reflexa simpática e liberação de histamina (59, 67, 75).

O tratamento de escolha do estado de hiperatividade simpática do tétano seriam os bloqueios alfa e beta-adrenérgico combinados. O bloqueio beta-adrenérgico isolado permite uma resposta alfa constritora sem oposição (67). Os bloqueadores beta-adrenérgicos utilizados para controlar episódios de hipertensão e taquicardia nos pacientes tetânicos, em especial o propranolol, foram associado a hipotensão, edema pulmonar e morte súbita (79).

Medidas gerais de tratamento do tétano ainda incluem desbridamento do ferimento, utilização de ventilação mecânica, nutrição adequada e fisioterapia motora e respiratória.

JUSTIFICATIVA

Em nosso meio, não há estudos recentes sobre o manejo de pacientes com tétano grave em UTI, as complicações clínicas e infecciosas, a taxa de mortalidade e os fatores de risco a ela relacionados. Apesar dos grandes avanços no conhecimento do tétano em relação às alterações do SNC e às manifestações motoras, há uma defasagem em relação à avaliação da função miocárdica destes pacientes. Inexistem trabalhos que avaliem, de forma sistemática e conjunta, a função ventricular esquerda de pacientes tetânicos graves, a presença de necrose miocárdica e o nível de catecolaminas durante a evolução da doença, em especial durante a instabilidade autonômica.

BIBLIOGRAFIA

1. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus. Chicago: University of Chicago Press, 1930.
2. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al. Tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:292-301.
3. Dire JD. Tetanus. eMedicine Journal, 2001,2(5)
(www.emedicine.com/EMER/topic574.htm)
4. Patel JC, Mehta BC. Tetanus: study of 8,697 cases. Indian J Med Sci 1999;53(9):393-401.
5. Gowers WR. A manual of diseases of the nervous system. Philadelphia: Blackinton, 1888.
6. Trujillo MH, Castillo A, Espanã J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus -analysis of 641 cases. Chest 1992;1:63-65.
7. Vieira SRR, Tedoldi CL, Costa MBG, Teixeira CG. Tétano - experiência de sete anos no tratamento de pacientes tetânicos. Rev Bras Terap Intens 1989;1:13-17.
8. Sutter RW, Cocchi SL, BrinK EW, Sirotkin BL. Assessment of vital statistics and surveillance data for monitoring tetanus mortality, United States, 1979-1984. Am J Epidemiol 1990;131:132-42.
9. Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Melinda W. Tetanus surveillance - United States, 1995-1997. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summ) 1998;47(SS-2):1-13.
10. MS/FNS/CENEPI, ed. Informe Epidemiológico do SUS. MS, 1992. (13, ed.

11. Veronesi R, Focaccia R, Tavares W, Mazza CC. Tétano. In: Ricardo Veronesi RF, ed. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 1999:887-913.
12. Lyra TM, Mendes ACG, Silva Junior JB, Duarte PO, Melo Filho DAM, Albuquerque PC. Sistema de Informações Hospitalares - Fonte Complementar na Vigilância e monitoramento de doenças imunopreveníveis. Informe Epidemiológico do SUS 2000;9:87-110.
13. Valentino M, Papisarda V. Tetanus in a central Italian region: scope for more effective prevention among unvaccinated agricultural workers. Occup Med 2001;51(2):114-117.
14. Willis AT. Clostridium: the spore bearing anaerobes. In: Parker MT, ed. Topley and Wilson's principles of bacteriology, virology and immunity. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983:442-475. vol 2).
15. Control CDC. Tetanus - United States 1985-6. MMWR 1987;36:477-81.
16. DeSouza CE, Karnard DR, Tilve GH. Clinical and bacteriologic profile of the ear in otogenic tetanus: a case control study. J Laryngol Otol 1992;106:1051-54.
17. Luisto M. Unusual and iatrogenic sources of tetanus. Ann Chir Gynaecol 1993;82:25-9.
18. Rottem S, Groover K, Habig WH, al e. Transmembrane diffusion channels in Mycoplasma gallisepticum induced by tetanolysin. Infect immun 1990:598-602.
19. Hardgree MC, Palmer AE, Duffin N. Tetanolysin: in vivo effects in animals. J Infect Dis 1971;123:51-60.

20. Kriegstein K, Henschen A, Weller U, Habermann E. Arrangement of disulfide bridges and positions of sulphhydryl groups in tetanus toxin. *Eur J Biochem* 1990;188:39-45.
21. Bleck TP. Pharmacology of tetanus. *Clin Neuropharmacol* 1986:103-120.
22. Manning KA, Erichsen JT, Evinger C. Retrograde transneuronal transport properties of fragment C tetanus toxin. *Neuroscience* 1990;34:251-263.
23. Franchini KG, Cowley Jr AC. Autonomic control of cardiac function. *Primer on the autonomic nervous system*. San Diego, CA: Academic Press, 42-48.
24. Cowley Jr AC, Franchini KJ. Autonomic control of blood vessels. In: Robertson D, ed. *Primer on the autonomic nervous system*. San Diego, CA: Academic Press, 1996:49-55.
25. Kerr JH, Trawis KW, Prys-Roberts C, Crampton SA, Spaulding JMK. Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. *Lancet* 1968;2:236-241.
26. Ambasche N, Lippold OCH. Bradycardia of central origin produced by injections of tetanus toxin into the vagus nerve. *J Physiol* 1949;108:186-196.
27. Tsueda K, Oliver PB, Richter RW. Cardiovascular manifestations of tetanus. *Anesthesiology* 1974;40:588-592.
28. Clifton B. Hypotension associated with tetanus. *Lancet* 1964;1:785-788.
29. Raab W, Krzywanek HJ. Cardiovascular sympathetic tone and stress response related to personality patterns and exercise habits - A potential cardiac risk and screening test. *Am J Cardiol* 1965;16:42-53.
30. Pearce DJ. Proceedings of a Symposium on tetanus in Great Britain. In: Ellis M, ed. . Great Britain: Leeds, 1967:31.

31. Kanerek DJ, Kaufman B, Zwi S. Severe sympathetic hyperactivity associated with tetanus. *Arc Intern Med* 1973;276:447-592.
32. Keilty SR, Gray RC, Dundee JW, McCullough H. Catecholamine levels in severe tetanus. *Lancet* 1968:195.
33. Domenighetti GM, Savary G, H. S. Hyperadrenergic syndrome in severe tetanus: extreme rise in catecholamines responsive to labetalol. *BMJ* 1984;288:1483-4.
34. Esler M. The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control in aging and hypertension. In: Laragh J, Brenner BM, ed. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. second ed. New York: Raven Press Ltd., 1995:755-73.
35. Dayanithy G, Stecher B, Hohne-Zell B. Exploring the functional domain and the target of the tetanus toxin light chain in neurohypophysial terminals. *Neuroscience* 1994;58:423-31.
36. Parr GH, Wieland HJ, Wellhomer HH. The action of tetanus toxin in preganglionic sympathetic reflex discharges. *Naumyn Schimiedebergs Arch pharmacol* 1973;276:437-45.
37. Potgieter PD. Inappropriate ADH secretion in tetanus. *Crit care Med* 1983;11:417-8.
38. Lundgaard-Hansen P, Stirnemann H, Richterich R. Serumenzymveraenderungen bei klinischem un experimentellem tetanus. *Chir Acta* 1966;33:5-8.

39. Lassen HCA, Bjorneboe M, Ibsen B, et al. Treatment of tetanus with curarization, general anesthesia, and intratracheal positive pressure ventilation. *Lancet* 1954;11:1040-1044.
40. Alhady SMA, Bowler DP, Reid HA. Total paralysis regimen in severe tetanus. *BMJ* 1960;1:540-546.
41. Vakil BJ, Mokashi JM, Tulupule TH, tetanus et al. Cardiocirculatory disturbances in tetanus. A clinico experimental study. In: Patel J, ed. *Proc 1st Internat Conf on Tetanus*. Bombay, 1965:255-276.
42. Richter RW, Lyons MD, Cave HG, et al. Myocardial conduction system lesions in tetanus. *Clin Res* 1969;17:374.
43. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, et al. Development and in vitro characterisation of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992;38:386-93.
44. Davies E, Gawad Y, Takahashi M, et al. Analytical performance and clinical utility of a sensitive immunoassay for determination of human cardiac troponin I. *Clin Biochem* 1997;30:479-90.
45. Hamm CW. Acute coronary syndromes the diagnostic role of troponins. *Thrombosis Research* 2001;103:S63-S69.
46. Braunwald E. ACC/AHA. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC* 2000;36:970-1062.
47. Redefined MI. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *JACC* 2000;36:959-69.

48. Muller-Bardorff M, Schweikhart B, Giannitsis F, Schwarz B, Agrawal B, Katus HA. Troponin T in patients with renal failure. *Clin Chem* 1998;44(6):Supp A117,508.
49. Porter GA, Norton TL, Bennet WM. Troponin T (TnT), a predictor of death in chronic hemodialysis patients (CHDP). *Am J Kidn Diseases* 1998;31:A27.
50. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163-8.
51. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1354-9.
52. Missow E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:2593-8.
53. Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huygens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-657.
54. Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Medicine* 1999;25(10):1165-1168.
55. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965-969.
56. Arlati S, Brenna L, Prencipe A, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000;26(1):31-37.
57. Udawadia FE, Sunavala JD, Jain MC, et al. Haemodynamic studies during the management of severe tetanus. *Quarterly Journal of Medicine* 1992;83(302):449-60.

58. James MFM, Manson EDM. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus. *Intensive Care Med* 1985;11:5-12.
59. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of literature. *Br J Anaesth* 2001;87:477-87.
60. Ross Jr J. Assessment of cardiac function and myocardial contractility. In: Hurst's, ed. 9th ed. 1998:727-743.
61. Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL, Martin RP. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J* 1982;104:136-44.
62. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular fraction. *Am. Heart J* 1989;118:1259-65.
63. ACC/AHA. Guidelines for the Clinical application of Echocardiography. *Circulation* 1997;95:1686-1744.
64. Parker MM, Cunnion RE, Parrillo JE. Echocardiography and nuclear cardiac imaging in the critical care unit. *JAMA* 1985;254:2935-9.
65. Pearson AC. Non-invasive evaluation of the hemodynamically unstable patient: the advantages of seeing clearly. *Mayo Clin Proc* 1995;70:1012-14.
66. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, Dubourg O, Bourdarias JP. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:550-4.

67. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: W.M.Scheld RJW, and D.T.Durack, ed. *Infections of the Central Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997:629-653.
68. Brauner JS, Vieira SRR. Tétano. In: Sérgio S. Menna Barreto SRRV, Cleovaldo T S. Pinheiro, ed. *Rotinas em Terapia Intensiva*. 3a ed. Porto Alegre: Artmed, 2001:579-584.
69. Wright DK, Lalloo UG, Nayiager S, Govender P. Autonomic nervous system dysfunction in severe tetanus: current perspectives. *Critical Care Medicine* 1989;17:370-375.
70. Spenny JG, Lamb RN, Cobbs CG. Recurrent tetanus. *South Med J* 1971;64:859.
71. Henderson SO, Mody T, FGroth DE, Moore J, Newton E. The presentation of tetanus in an emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 1998;16(5):705-708.
72. Cherubin CE. Clinical severity of tetanus in narcotic addicts in New York City. *Arch Intern Med* 1968;121:156-158.
73. Abrahamian FM, Pollack CV, Lo Vecchio F, Nanda R, Carlson RW. Fatal tetanus in a drug abuser with "protective" antitetanus antibodies. *J Emerg Med* 2000;18(2):189-93.
74. Blake PA, Feldmann RA, Buchanan TM, et al. Serologic therapy of tetanus in the United States. *JAMA* 1976;236:42-4.

75. Buchanan N, Cane RD, Wolfson G, et al. Autonomic dysfunction in tetanus: the effects of a variety of therapeutic agents, with special reference to morphine. *Intensive Care Med* 1979;5:65-8.
76. Dance M, Lipman J. Tetanus: an intensivist's view. *J Intensive Care Med* 1994;1:56-60.
77. Moughabghab AV, Prevost G, Socolovsky C. Fentanyl therapy controls autonomic hyperactivity in tetanus. *Brit J Clin Practice* 1996;50:477-8.
78. Kerr JH. Insensible losses in severe tetanus. *Intens Care Med* 1981;7:209-12.
79. Edmondson RS, Flowers MW. Intensive care in tetanus: management, complications in mortality in 100 cases. *BMJ* 1979;1:1401-4.

**MODIFICAÇÃO DA MORTALIDADE EM TÉTANO ACIDENTAL GRAVE
EM UTI DURANTE DUAS DÉCADAS NO BRASIL**

Janete Salles Brauner, MD*

Silvia Regina Rios Vieira, MD, PhD**

Thomas P. Bleck MD FCCM***

Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre e
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil.

* UTI do Hospital Nossa Senhora da Conceição e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

** Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

*** Departamento de Neurologia, Cirurgia Neurológica e Medicina Interna, Universidade da Virgínia, Charlottesville, Virgínia, USA

*Endereço: Rua Francisco Ferrer 176, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90420-140.

Tel: + 55-51-33 33 80 54 e-mail: orlofe@uol.com.br

RESUMO

Introdução

O tétano permanece como uma doença significativa em países em desenvolvimento, estando associado a alta mortalidade.

Objetivo

Descrever o manejo de pacientes com tétano grave em dois diferentes períodos, em unidades de terapia intensiva (Utis), de dois hospitais gerais.

Delineamento

Estudo de coorte.

Método

Seguimento de todos os pacientes hospitalizados em UTI com diagnóstico de tétano grave - de outubro de 1981 a março de 2001. Os dados foram coletados prospectivamente a respeito da porta de entrada, achados clínicos, complicações clínicas e infecciosas mais freqüentes, doenças concomitantes e mortalidade. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com o protocolo de tratamento antes e após 1993.

Resultados

No grupo 1, 126 pacientes, sendo 93 homens e 33 mulheres com média de idade de $39,0 \pm 18,8$ anos. No grupo 2, 110 pacientes, sendo 95 homens e 15 mulheres com média de

48,5±17,8 anos. Os períodos de incubação, de progressão e sintomático foram maiores no grupo 2 ($p \leq 0,02$). A duração do bloqueio neuromuscular, do uso de benzodiazepina, de ventilação mecânica e de permanência na UTI foi mais longa no grupo 2 ($p < 0,001$). As complicações infecciosas foram mais frequentes no grupo 2 ($p < 0,001$). A taxa de mortalidade no grupo 1 foi de 36,5% e, no grupo 2, de 18,0 % ($p = 0,002$). A mortalidade foi diretamente associada com o período sintomático, insuficiência renal, parada cardíaca e hipotensão e inversamente associada com o período de progressão na análise multivariada.

Conclusões

A redução da mortalidade em pacientes com tétano acidental grave no grupo 2 relaciona-se, provavelmente, aos avanços do tratamento em UTI, apesar da alta incidência de complicações infecciosas associadas à longa permanência nessas unidades.

Palavras-chave: Tétano, tétano acidental, mortalidade no tétano.

INTRODUÇÃO

O tétano é uma intoxicação do sistema nervoso central (SNC), causada pela tetanospasmina, uma toxina produzida pelo bacilo anaeróbico *Clostridium tetani*, e se caracteriza por espasmos tônicos persistentes, com períodos de violenta exacerbação e com sintomas clínicos (1, 2). É uma doença incomum em países desenvolvidos em razão da ampla e efetiva imunização, das medidas preventivas com os ferimentos e do uso de imunoglobulina, mas permanece como um problema de saúde pública em países em desenvolvimento. Ocorrem cerca de 1.000.000 casos/ano de tétano no mundo (2). No Brasil, desde o início da década de 1980 até o final da década de 1990, a incidência de tétano acidental diminuiu de 1,8 para 0,8/100.000 habitantes. No Rio Grande do Sul, estado do sul do Brasil, a incidência diminuiu neste período de 2,05 para 0,39/100.000 habitantes (3), com uma taxa de mortalidade entre 19% e 32% (4, 5).

O desenvolvimento temporal dos sintomas do tétano tem grande importância prognóstica. Independentemente do tipo clínico da doença, curtos períodos de incubação e progressão indicam um prognóstico pobre. O *período de incubação* se estende da inoculação do esporo até o primeiro sintoma de tétano e corresponde ao tempo necessário para germinação dos esporos, proliferação da bactéria e produção de tetanospasmina. O *período de progressão* inicia com o primeiro sintoma e se estende até o primeiro espasmo muscular reflexo representando a progressão das manifestações neurológicas causadas pela toxina tetânica. A toxina é transportada pelos neurônios para o SNC durante um período de 10 a 14 dias. Inicia-se então a recuperação, com duração de cerca de quatro semanas. Sem administração de antitoxina, a doença pode persistir enquanto a tetanospasmina continuar sendo produzida (1, 2). A progressão dos sintomas clínicos do tétano, como insuficiência

respiratória e instabilidade autonômica, está associada com alta morbimortalidade durante o período inicial de hospitalização. Tardamente, no curso da doença, a morte resulta das complicações da instabilidade autonômica ou da permanência em UTI (6, 7). Nossos objetivos são relatar a experiência no tratamento de pacientes com tétano acidental grave internados em UTI, em dois períodos distintos, suas características clínicas, complicações clínicas e infecciosas frequentes, doenças associadas e modificação da mortalidade.

PACIENTES E MÉTODOS

População em estudo

Todos os pacientes admitidos nas UTIs de dois hospitais gerais (Hospital Nossa Senhora da Conceição e Hospital de Clínicas de Porto Alegre), com o diagnóstico de tétano grave, de outubro de 1981 a março de 2001, foram avaliados consecutivamente após a implantação de protocolo específico. Os dados foram coletados prospectivamente e revisados a cada dois anos. Esta pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética dos dois hospitais.

A escala de Ablett classifica o tétano em leve, moderado, grave e muito grave. Todos os pacientes tinham diagnóstico de tétano grave estabelecido por características clínicas baseadas na escala de Ablett modificada: rigidez marcada, espasmos generalizados frequentes, disfagia, disfunção respiratória ou apnéia (2, 8). As variáveis estudadas incluíam: idade, sexo, local do ferimento, períodos da doença com o desenvolvimento temporal dos sintomas, características clínicas, complicações clínicas e infecciosas, tratamento e taxa de mortalidade.

No desenvolvimento temporal dos sintomas foram analisadas as seguintes variáveis: período de incubação (PI) - que se estende do momento da inoculação do esporo até o primeiro sintoma; período de progressão (PP) – que inicia com o primeiro sintoma e perdura até o primeiro espasmo reflexo; período sintomático (PS) - que vai do primeiro sintoma até o último espasmo reflexo, englobando o período de progressão, a progressão e a recuperação da doença até a completa remissão dos espasmos. A recuperação é testada pela ausência da recorrência de contrações após a diminuição da administração do curare e benzodiazepínicos.

Durante o primeiro período, todos os pacientes foram incluídos no protocolo padrão para o tratamento do tétano que compreende desbridamento e cuidados com o ferimento, traqueostomia nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de tétano grave, uso de antibióticos (penicilina ou metronidazol), imunização com toxóide tetânico e imunoglobulina (3.000-5.000 UI), sedação (diazepam, 40–240 mg/24 horas) e bloqueio neuromuscular (pancuronium EV, "se necessário", para controle das contrações). No tratamento da hiperatividade adrenérgica foram utilizados: betabloqueadores como primeira escolha (propranolol, VO, 10 – 40 mg/24horas) ou morfina (4 mg, por via subcutânea, até de 4/4horas) se necessário. Também foram adotadas como medicação coadjuvante, se necessário, clonidina (0,75-0,30 mg/24 horas) e clorpromazina (50 –300 mg/24 horas), além de nutrição enteral por sonda nasogástrica (hipercalórica e hiperprotéica); profilaxia do tromboembolismo com heparina (5000 UI SC 12/12 horas) e antibióticos para as complicações infecciosas. *Bird Mark 7* (Bird, USA) ou *Takaoka* (Brasil) foi empregado para ventilação mecânica, no modo ciclado à pressão. Foi realizada monitorização não-invasiva por eletrocardiograma (ECG).

O protocolo foi modificado no final de 1993 com: diminuição da dose de imunoglobulina (500 IU); aumento da dose de diazepam (240 – 800 mg EV); morfina como primeira escolha para atividade hiperadrenérgica (10 – 40 mg/24 horas, em infusão contínua, EV), seguida por clonidina e clorpromazina, se necessário; nutrição enteral por sonda nasoentérica orientada pela equipe de suporte nutricional; fisioterapia precoce; substituição dos ventiladores por modelos mais modernos (Bird 8400, Bird, USA, Servo 900 ou Servo 300, Siemens, Alemanha), utilizando os modos controlados por pressão ou volume, com pressão expiratória final positiva (PEEP) = 5, modificada de acordo com a complacência pulmonar; e melhor monitorização não-invasiva contínua (66S modelo, Hewlett-Packard, USA), que inclui ECG, pressão arterial e saturação de oxigênio. Como escore de gravidade foi utilizado o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*). As demais medidas foram mantidas como no protocolo inicial. Para comparar os dois períodos com diferentes estratégias de tratamento, os pacientes foram divididos em dois grupos:

Grupo 1 - pacientes alocados de outubro de 1981 a dezembro de 1993;

Grupo 2 - pacientes alocados de janeiro de 1994 a março de 2001.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão; as variáveis categóricas foram descritas em tabelas de frequência e proporção. Os dois períodos foram comparados através das variáveis clínicas, tratamento e mortalidade, sendo que o teste t de Student foi utilizado para comparar as variáveis contínuas com distribuição normal, o teste de Mann Whitney para variáveis assimétricas e o qui-quadrado para variáveis categóricas.

P=0,05 foi considerado significativo em todas as comparações. A regressão logística analisou as diferenças de mortalidade entre os grupos, controlando as características dos grupos que mostraram diferenças significativas na análise univariada. Adicionalmente, os fatores de risco para mortalidade foram estudados dentro de cada grupo. Foram calculados, para estes fatores de risco, o risco relativo e o intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Grupo 1 com 126 pacientes: 93 homens (74,6%) e 33 mulheres (25,4%) com média de idade de 39 ($\pm 18,8$) anos. Grupo 2 com 110 pacientes: 95 homens (86,4%) e 15 mulheres (13,6%), com média de idade de 48,5 ($\pm 17,8$) anos ($p=0.03$) e APACHE de $7,09 \pm 4,70$. Somente 3 pacientes em cada grupo conheciam seu estado prévio de vacinação para tétano.

Tabela 1 compara o desenvolvimento temporal dos sintomas e o período de uso de curare, benzodiazepínicos, ventilação mecânica e hospitalização em UTI nos sobreviventes e em todos os pacientes. Estes períodos foram significativamente maiores no grupo 2.

Tabela 1. Características dos grupos considerando todos os pacientes e os sobreviventes

	Todos os pacientes			Sobreviventes		
	Grupo 1 (n=126)	Grupo 2 (n=110)	p	Grupo 1 (n=90)	Grupo 2 (n=90)	p
PI (dias \pm DP)	7.9 \pm 4.3	9.4 \pm 5.7	0.02*	8.1 \pm 4.6	9.9 \pm 6.1	0.045*
PP (dias \pm DP)	2.3 \pm 3.1	3.2 \pm 2.6	0.02*	2.3 \pm 2.9	3.2 \pm 2.5	0.038*
PS (dias \pm DP)	24.7 \pm 13.2	38.0 \pm 14.8	<0.001*	29.8 \pm 11.9	40.1 \pm 13.4	<0.001*
PBENZO (dias \pm DP)	23.4 \pm 13.0	36.1 \pm 14.6	<0.001*	28.4 \pm 11.8	38.9 \pm 13.2	<0.001*
PCUR (dias \pm DP)	16.8 \pm 10.6	29.0 \pm 14.3	<0.001*	19.4 \pm 10.6	30.4 \pm 13.9	<0.001*
PVM (dias \pm DP)	18.4 \pm 10.9	36.6 \pm 15.7	<0.001*	18.4 \pm 10.9	36.6 \pm 15.7	<0.001*
PUTI (dias \pm DP)	23.2 \pm 12.3	42.8 \pm 17.8	<0.001*	27.8 \pm 10.9	45.7 \pm 15.7	<0.001*

PI: período de incubação; PP: período de progressão; PS: período sintomático; PBENZO: período de benzodiazepina; PCUR: período de curare; PVM: período de ventilação mecânica; PUTI: período de UTI; p: comparação entre os grupo 1 e 2 (teste t); * significância estatística entre os grupos

Doenças associadas

A ocorrência de hipertensão arterial, diabetes melito e doença coronariana foi igual nos dois grupos; o grupo 2, no entanto, tinha mais pacientes com alcoolismo (27/110-24,5%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (31/110-28,2%) do que o grupo 1 (12/126-9,5% e 9/126-7,1%, respectivamente) ($p < 0.005$).

Local dos ferimentos

O local dos ferimentos está resumido na Tabela 2. Não houve diferença estatística na frequência do ferimento entre os dois grupos. O tipo mais comum foi laceração seguida por lesões puntiformes. No Brasil, o ferimento produzido pelo bicho do pé (*Tunga penetrans*), é um sítio de entrada para os esporos do tétano. Tétano pós-trauma foi

observado nos dois grupos, com maior incidência no grupo 2 (9,0%) do que no grupo 1 (5,4%). No grupo 1, dois pacientes desenvolveram tétano pós-aborto induzido.

Tabela 2. Local e tipos de ferimentos

	Grupo 1 (n=126)		Grupo 2 (n=110)	
	n	(%)	n	(%)
Localização :				
Membros inferiores	77	(61,1)	71	(64,5)
Membros superiores	26	(20,6)	20	(18,8)
Cabeça	8	(6,3)	6	(5,4)
Tronco	3	(2,3)	1	(0,9)
Útero	2	(1,6)	0	(0)
Não identificado	10	(7,9)	12	(10,9)
Tipos:				
Laceração	85	(67,4)	66	(60)
Punifforme	15	(12,0)	8	(7,3)
<i>Tunga penetrans</i>	4	(3,2)	9	(8,2)
Trauma: acidente automobilí	4	(3,2)	7	(6,3)
Arma de fogo	3	(2,3)	3	(2,7)
Droga Intravenosa (ilícita)	2	(1,6)	5	(4,5)
Infecção (aborto =2, pé=1)	3	(2,3)	0	(0)

Instabilidade autonômica

Todos os pacientes apresentaram instabilidade da frequência cardíaca. Nos dois grupos ocorreram instabilidades da pressão arterial associada com arritmias (incluindo taquicardia sinusal): 77,8% no grupo 1 e 80,9% no grupo 2 (NS). Entretanto, cada grupo manifestou a disfunção autonômica de maneira diferente: hipertensão e arritmias (outra que

não taquicardia sinusal) foram menos freqüentes no grupo 1 que no grupo 2. Por outro lado, parada cardíaca ocorreu mais no grupo 1 (Tabela 3). Durante o tratamento da disfunção autonômica, nenhum paciente do grupo 2 recebeu propranolol, mas todos os integrantes deste grupo utilizaram morfina.

Complicações clínicas e infecciosas

A incidência de pneumotórax/pneumomediastino e disfunção neurológica foi maior no grupo 1, mas a incidência de infecções do trato respiratório, urinário e relacionada a cateteres foi maior no grupo 2 (Tabela 3).

Tabela 3. Instabilidade autonômica, frequência de complicações clínicas e infecciosas.

Complicações	Grupo 1 (n=126)		Grupo 2 (n=110)		P
	n	%	n	%	
Instabilidade Autonômica	98	(77,8)	89	(80,9)	NS
Parada cardíaca	56	(44,4)	17	(15,5)	<0.001*
Arritmias (δ)	20	(15,9)	51	(46,6)	<0.001*
Hipertensão	10	(7,9)	58	(52,7)	<0.001*
Hipotensão	32	(25,4)	38	(34,5)	NS
Complicações clínicas :					
Insuficiência respiratória	126	(100)	110	(100)	NS
Atelectasia	24	(19)	18	(16,4)	NS
Insuficiência renal	5	(4,0)	7	(6,4)	NS
TET	10	(7,9)	9	(8,2)	NS
Pneumo/med	22	(17,5)	4	(3,6)	0.001*
Disfunção Neurológica	12	(9,5)	0	(0)	<0.001*
Complicações Infecciosas:					
Respiratória	105	(83,3)	105	(95,5)	0.005*
Urinária	46	(36,5)	64	(58,2)	<0.001*
Cutânea	19	(15)	9	(8,2)	NS
Cateter	1	(0,8)	30	(27,3)	<0.001*

Instabilidade autonômica (instabilidade de pressão e arritmia); δ : outras arritmias além da taquicardia sinusal; TET: problemas com tubo endotraqueal ou ventiladores; Pneumo/med: pneumotórax ou pneumomediastino; NS: não significativo; P = comparação entre os grupos 1 e 2 (teste do qui-quadrado) * significância estatística entre os grupos

Mortalidade

A taxa de mortalidade no grupo 1 foi de 36,5% e no grupo 2, de 18,0% (p=0,002).

Houve uma associação significativa da mortalidade com idade mais avançada, instabilidade autonômica (arritmia, hipertensão, hipotensão, parada cardíaca), oclusão de cânula, insuficiência renal aguda e infecções respiratória e urinária no grupo 1.

No grupo 2, a mortalidade foi associada com instabilidade autonômica, representada por hipotensão e parada cardíaca, pneumotórax/pneumomediastino e insuficiência renal aguda (Tabela 4).

Tabela 4. Risco relativo (RR) de mortalidade para variáveis específicas relacionadas à instabilidade autonômica e as complicações dos dois grupos na análise univariada

	Grupo 1 (n=126) RR (95% IC)	Grupo 2 (n=110) RR (95% IC)
Instabilidade autonômica		
Arritmia	2,56 (1,74-3,79)	1,41 (0,64-3,14)
Hipertensão	1,74 (0,99-3,06)	0,9 (0,41-1,98)
Hipotensão	2,94 (1,94-4,45)	5,68 (2,24-14,45)
Parada cardíaca	6,96 (3,38-14,36)	10,16 (4,65-21,62)
Complicações:		
Pneumotórax/pneumomediastino	0,85 (0,44-1,64)	2,90 (1,01-8,55)
Oclusão de cânula	2,44 (1,63-3,66)	δ
Infecção respiratória	0,46 (0,3-0,69)	δδ
Infecção urinária	0,42 (0,22-0,80)	0,39 (0,17-0,89)
Insuficiência renal aguda	2,30 (1,40-3,81)	3,68 (1,68-8,06)

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; δ: nenhum óbito; δδ: todos os pacientes com infecção respiratória

A duração do PS foi inversamente relacionada ao risco de morte nos dois grupos: grupo 1: não sobreviventes: $16,0 \pm 10,7$ dias, sobreviventes $29,0 \pm 11,9$ dias, $p < 0,001$; grupo 2: não sobreviventes: $28,6 \pm 17,6$ dias *versus* sobreviventes: $40,2 \pm 13,4$ dias ($p < 0,001$).

Não houve associação da mortalidade com as doses de diazepam usadas nos dois grupos, embora fossem maiores no grupo 2 ($236,61 \pm 52,62$ mg/24horas *versus* $594,86 \pm 242,95$ mg/24horas) ($p < 0,005$). Embora as doses de pancurônio fossem maiores no grupo 1 que no grupo 2 ($45,45 \pm 17,0$ mg/24horas *versus* $38,09 \pm 15,23$ mg/24horas) ($p < 0,02$), não houve associação com a mortalidade em nenhum grupo. A duração do uso de diazepam e curare associou-se a mortalidade nos dois grupos.

Todos os pacientes que não sobreviveram desenvolveram disfunção autonômica durante o curso da doença. No grupo 1, 39/46 (84,7%) dos pacientes apresentaram parada cardíaca, 23/46 (50%), hipotensão e 14/46 (30,4%), arritmia. No grupo 2, parada cardíaca ocorreu em 7/20 (35%) pacientes, hipotensão em 11/20 (55%) e arritmia em 13/20 (65%). Nem sempre estes eventos foram responsáveis pelo óbito. Analisando todas as causas de óbito, observa-se que, no grupo 1, 45,6% das mortes foram por instabilidade autonômica, especialmente durante a primeira e segunda semanas de hospitalização ($9,5 \pm 7,3$ dias). Durante a terceira semana, 26% das mortes resultaram de dificuldades com as próteses respiratórias, incluindo oclusão de cânula, desconexão do ventilador, pneumotórax e pneumomediastino. Durante a quarta semana de permanência na UTI ($26,9 \pm 10,9$ dias), 23,9% das mortes se deveram a disfunção de múltiplos órgãos secundária às infecções. Uma morte foi causada por hipertermia maligna e uma por embolia pulmonar. No grupo 2, a maioria dos óbitos ocorreu durante a sétima e oitava semanas ($40,0 \pm 19,0$ dias) de UTI,

secundária a disfunção orgânica múltipla ou choque séptico (65%), e 35% dos óbitos foram por instabilidade autonômica nas primeiras duas semanas de hospitalização ($11,1 \pm 4,1$ dias), como no grupo 1. No grupo 2 não houve qualquer óbito por problemas com as próteses respiratórias.

A análise multivariada mostrou que maior duração do período sintomático, parada cardíaca e hipotensão apresentaram uma significativa associação com mortalidade, sendo que o período de progressão mostrou uma relação inversa com mortalidade, após o controle das seguintes variáveis: período de estudo, idade, PI e infecção. Hipertensão, diabetes melito, doença coronariana, arritmias e doses de diazepam e pancurônio não tiveram associação significativa com mortalidade e por isso não foram incluídos no modelo final desta análise (Tabela 5).

Tabela 5. Variáveis associadas com a mortalidade em todos os pacientes na análise multivariada (grupo 2 é considerado grupo controle)

Variável	p	OR	IC (95%)
Grupo (1)	0,675	1,381	0,305-6,247
Idade	0,682	0,994	0,965-1,024
PI	0,343	1,065	0,935-1,211
PP	0,027	0,842	0,723-0,981
PS	0,000	1,111	1,0570-1,168
Hipotensão	0,036	3,523	1,086-11,425
Parada cardíaca	0,000	26,539	7,845-89,777
Insuficiência renal aguda	0,012	3,523	1,086-11,425
Infeções	0,159	5,080	0,530-48,733

OR: Odds ratio; IC: intervalo de confiança; PI: período de incubação; PP: período de progressão; OS: período sintomático

DISCUSSÃO:

Em nosso estudo observou-se uma redução da mortalidade no tétano acidental grave durante as duas décadas, embora o grupo 2 fosse mais idoso, apresentasse maior duração do período sintomático, do uso de benzodiazepínico, bloqueio neuromuscular, período de internação em UTI e maior número de complicações infecciosas do que o grupo 1. A mortalidade foi diretamente associada ao período sintomático, a insuficiência renal aguda e a parada cardíaca e inversamente associada ao período de progressão da doença na análise multivariada. A redução da mortalidade no segundo período provavelmente reflete as melhoras tecnológicas na UTI e do tratamento da instabilidade autonômica.

A taxa de mortalidade do tétano acidental variou de 40% a 60% na década de 1980 (5, 10). Na década de 1990, a taxa de mortalidade para pacientes com tétano grave e com necessidade de ventilação mecânica variou de 18% a 29,5% (9, 11-13). A mortalidade das presentes séries, em diferentes períodos, foi similar à da literatura: 36,5% no grupo 1 e 18% no grupo 2.

Parada cardíaca ocorreu em 44,4% dos pacientes do grupo 1 e em 15,5% dos pacientes do grupo 2, podendo-se dizer que o grupo 1 teve 26,5 mais probabilidade de ter uma parada cardíaca que o grupo 2. Este evento foi causado pela instabilidade autonômica e por problemas com as próteses respiratórias. A alta incidência de eventos relacionados à ventilação mecânica observados no grupo 1 estava associada ao modo ventilatório (ciclado à pressão), aos modelos de respiradores sem alarmes (obstrução de cânula, barotrauma, desconexão do respirador) e a pressões e volumes respiratórios muito elevados. No grupo 2, o modo ventilatório utilizado foi pressão ou volume controlado, com volumes menores e uso de PEEP fisiológica que foi alterada conforme a necessidade. Neste grupo não houve óbitos associados à ventilação mecânica. Estas diferenças foram similares às das séries de casos de Trujillo na década de 1980 (7) e Gregorakos na década de 1990 (12).

Disfunção autonômica associada a instabilidade da pressão arterial foi observada em torno de 80% dos pacientes, nos dois grupos, e não foi diferente do registrado na literatura (13, 16). O pior prognóstico associado a esta condição foi mais frequentemente verificado no grupo 1, em que 45% das mortes ocorreram por disfunção autonômica, do que no grupo 2 (35%). Tal diferença pode refletir melhora no tratamento das arritmias e da ressuscitação e maior estabilidade cardiovascular com o uso de morfina e redução da dose de pancurônio no grupo 2. A alta incidência de hipertensão e arritmia detectada no grupo 2 relaciona-se,

provavelmente, à utilização de monitorização não invasiva contínua de ECG e pressão arterial, permitindo a detecção precoce de taqui e bradiarritmias que poderiam precipitar uma parada cardíaca. Embora nenhum regime terapêutico tenha provado ser efetivo no tratamento da hiperatividade adrenérgica, tem sido propostos, como tratamento, reposição de volume, sedação profunda com doses e duração maiores de benzodiazepínicos (17-19) e o uso de clorpromazina, agentes bloqueadores β -adrenérgicos, morfina e clonidina (20-23). O presente estudo tentou melhorar este tratamento administrando doses maiores de diazepam e doses menores de curare, uma vez que o pancurônio pode agravar a taquicardia e a hipertensão (24). Foi evitado o uso de propranolol (empregado no grupo 1), por ter sido associado a morte súbita, hipotensão e edema pulmonar grave (25-27), dando-se preferência a morfina (empregada no grupo 2) por estar relacionada a uma melhor estabilidade cardiovascular (24, 28).

Exposição prolongada ao ambiente de UTI, ventilação mecânica, uso de cateteres e de outros procedimentos invasivos podem explicar a alta incidência de complicações infecciosas no grupo 2 (7). É lícito especular que a administração de altas doses de diazepam, no grupo 2, pode ser responsável pela maior permanência na UTI, uma vez que infusões contínuas de sedativos estão significativamente associadas com maior duração da ventilação mecânica e da permanência em UTI (29-31).

Embora os períodos de incubação e progressão da doença fossem menores no grupo 1, foram curtos nos dois grupos e todos os pacientes foram classificados pela escala de Ablett como tétano grave, caracterizando, como em outros trabalhos, a gravidade da doença (1, 5, 9). A mortalidade do grupo 2 foi mais baixa do que a do grupo 1, embora contivesse pacientes mais velhos e maior número de casos de alcoolismo e de doença pulmonar

crônica. Não foi possível comparar o escore de gravidade APACHE entre os dois grupos, uma vez que esta rotina foi implantada na UTI em 1993.

O incremento da prática de vacinação, o melhor cuidado dos ferimentos no trauma, as modificações sociais e culturais (mecanização da agricultura e melhor cuidados com a saúde) a partir da década de 1980 podem explicar a diferença de idade entre os grupos (1, 11). A predominância do sexo masculino, em ambos os grupos, é a mesma descrita em outros países e tem sido atribuída à maior exposição dos homens ao trauma, tanto no trabalho como em outras atividades (1, 14, 15). A frequência dos diferentes sítios de ferimentos e de ferimentos não detectados é similar à descrita na literatura. Usuários de drogas foram mais comuns no grupo 2 que no grupo 1, uma vez que esta prática tem aumentado progressivamente (1, 9).

Em um estudo retrospectivo, o uso de 500 UI de imunoglobulina foi tão eficaz quanto a dose comumente recomendada de 3000-5000 UI (32). No presente trabalho, a utilização desta dose menor no grupo 2 pareceu segura, já que não houve diferença na incidência da instabilidade autonômica e nas complicações clínicas nos dois grupos com tétano grave. No entanto, ainda é controversa, a dose de imunoglobulina a ser utilizada após o tétano já estar estabelecido.

Concluindo, o tétano é uma doença que pode ser inteiramente prevenida, mas que permanece com alta morbimortalidade. A redução da mortalidade no grupo 2 parece relacionada aos avanços tecnológicos em terapia intensiva e ao melhor tratamento da disfunção autonômica. De qualquer maneira, este estudo é um exemplo do paradoxo da saúde quando a alta tecnologia é introduzida. A mortalidade é reduzida, mas, por outro

lado, os custos aumentam com a permanência mais prolongada dos pacientes em UTI. A vacinação permanece como a estratégia mais importante para evitar o tétano.

BIBLIOGRAFIA

1. Veronesi R, Focaccia R, Tavares W, Mazza CC. Tétano. In: Ricardo Veronesi RF, ed. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 1999:887-913.
2. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: W.M.Scheld RJW, and D.T.Durack, ed. Infections of the Central Nervous System. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997:629-653.
3. Lyra TM, Mendes ACG, Silva Junior JB, Duarte PO, Melo Filho DAM, Albuquerque PC. Sistema de Informações Hospitalares - Fonte Complementar na Vigilância e monitoramento de doenças imunopreveníveis. Informe Epidemiológico do SUS 2000;9:87-110.
4. MS/FNS/CENEPI, ed. Informe Epidemiológico do SUS. MS, 1992. 13, ed.
5. Vieira SRR, Tedoldi CL, Costa MBG, Teixeira CG. Tétano - experiência de sete anos no tratamento de pacientes tetânicos. Rev Bras Terap Intens 1989;1:13-17.
6. Kerr JH, Trawis KW, Prys-Roberts C, Crampton SA, Spauding JMK. Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. Lancet 1968; 2:236-241.
7. Trujillo MH, Castillo A, Espanã J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus -analysis of 641 cases. Chest 1992; 1:63-65.
8. Abblett JLL. Symposium on tetanus in Great Britain, Leed United Hospitals. London: Ellis M, 1967.
9. Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Melinda W. Tetanus surveillance - United States, 1995-1997. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summ) 1998; 47(SS-2):1-13.

10. Sutter RW, Cocchi SL, Brink EW, Sirotkin BL. Assessment of vital statistics and surveillance data for monitoring tetanus mortality, United States, 1979-1984. *Am J Epidemiol* 1990;131:132-42.
11. Khajehdehi P, Rezaian GR. Tetanus in the elderly: is it different from that in younger age groups? *Gerontology* 1998;44(3):172-175.
12. Gregorakos L, Kerezoudi E, Dimopoulos G, Thomaides T. Management of blood pressure instability in severe tetanus: the use of clonidine. *Intensive Care Medicine* 1997;23:893-895.
13. Bhagwanjee S, Boseberg AT, Muckart DJ. Management of sympathetic overactivity in tetanus with epidural bupivacaine and sufentanil: experience with 11 patients. *Critical Care Medicine* 1999;27(9):1721-1725.
14. Garcia-Palmieri MR, Ramirez R. Generalized tetanus: analyses of 202 cases. *Ann Int Med* 1957;47:721-26.
15. Matveev KI, Segeeva TI. Epidemiologie et prophylaxie du tétano en URSS. *Bull WHO* 1965;32:217-223.
16. Henderson SO, Mody T, FGroth DE, Moore J, Newton E. The presentation of tetanus in an emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 1998;16(5):705-708.
17. Vassa T, Yajnik VH, Joshi KR, Doshi HV, Shah SS, Patel SH. Comparative clinical trial of diazepam with other conventional drugs in tetanus. *Postgrad Med J* 1974;50:755-758.
18. Moughabghab AV, Prevost G, Socolovsky C. Fentanyl therapy controls autonomic hyperactivity in tetanus. *Brit J Clin Practice* 1996;50:477-8.

19. Lipman J, James MFM, Erskine J, al. e. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulphate as na adjunct to deep sedation. Crit Care Med 1987;15:987-8.
20. Wright DK, Lalloo UG, Nayiager S, Govender P. Autonomic nervous system dysfunction in severe tetanus: current perspectives. Critical Care Medicine 1989;17:370-375.
21. Kerr JH. Insensible losses in severe tetanus. Intens Care Med 1981;7:209-12.
22. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of literature. Br J Anaesth 2001;87:477-87.
23. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al. Tetanus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:292-301.
24. Buchanan N, Cane RD, Wolfson G, al e. Autonomic dysfunction in tetanus: the effects of a variety of therapeutics agents, with special reference to morphine. Intensive Care Med 1979;5:65-8.
25. Buchanan N, Smith L. C, R.D., M. DA. Sympathetic overactivity in tetanus: fatality associated with propranolol. BMJ 1978;2:254-5.
26. Edmondson RS, Flowers MW. Intensive care in tetanus: management, management of very severe tetanus. Intensive Care Med 1985;11:5-12. complications and mortality in 100 cases. BMJ 1979;1:1401-4.
27. James MFM, Manson EDM. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus. Intensive Care Med 1985;11:5-12.
28. Rie MA, Wilson RS. Morphine therapy controls autonomic hyperactivity in tetanus. Ann Intern Med 1978;88:653-654.

29. Stanlay ANJ. Use of sedative medications in the Intensive Care Unit. Seminars in respiratory and Critical Care. Medicine 2001;22(2):165-174.
30. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. New Engl J Med 2000;342:1471-1477.
31. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. Chest 1998;114:541-548.
32. Blake PA, Feldmann RA, Buchanan TM, et al. Serologic therapy of tetanus in the United States. JAMA 1976;236:42-4.

CHANGES IN SEVERE ACCIDENTAL TETANUS
MORTALITY IN ICU DURING TWO DECADES IN BRAZIL

Janete Salles Brauner, MD*
Silvia Regina Rios Vieira, MD, PhD**
Thomas P. Bleck MD FCCM***

Hospital N.S. Conceição. Porto Alegre and
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil.

* Critical Care Unit, Hospital Nossa Senhora da Conceição and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

** Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Critical Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

*** Departments of Neurology, Neurological Surgery, and Internal Medicine
The University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

*Permanent address: Rua Francisco Ferrer 176, Porto Alegre, RS, Brazil, CEP 90420-140,

Tel.: + 55-51-33 33 80 54 e-mail: orlofe@uol.com.br

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Tetanus is still a significant health hazard in developing countries, with high associated mortality. **OBJECTIVE:** Describe the management of patients with severe tetanus in intensive care units (ICUs), in two different periods, **SETTING:** ICUs of two general hospitals. **DESIGN:** Concurrent cohort study. **METHODS:** Follow-up of all patients hospitalized with the diagnosis of severe tetanus in the ICUs - from October 1981 to March 2001- We collected data, prospectively, regarding the site of injury, clinical features, frequent clinical and infectious complications, concomitant illnesses and mortality. The patients were divided in two groups according to the treatment protocol used, before and after 1993. **RESULTS:** In the group 1 there were 126 patients, 93 males, with mean age of $39.0 \pm 18,8$ years. In the group 2 there were 110 patients, 95 males, with mean age of $48,4 \pm 17,8$ years. Incubation period, onset period and symptomatic period were higher in group 2 ($p \leq 0.02$). The durations of neuromuscular junction blockade, benzodiazepines administrations, mechanical ventilation, and ICU stay were longer in group 2, $p < 0.001$. Infectious complications were more frequent in group 2 ($p < 0.001$). The mortality rate in group 1 was 36,5% and in group 2, 18.0 % ($p = 0.002$). Mortality was directly associated with symptomatic period, acute renal failure cardiac arrest and hypotension and inversely associated with onset period in the multivariate analyses. **CONCLUSIONS:** The reduced mortality in severe accidental tetanus patients in group 2 is probably related to advances in ICU management, despite the higher incidence of infectious complications, which are likely related to the longer ICU stay.

Key Words Tetanus . accidental tetanus, tetanus mortality

INTRODUCTION:

Tetanus is an intoxication of the central nervous system; caused by tetanospasmin, a toxin produced by the anaerobic bacillus, *Clostridium tetani*. It is characterized by persistent tonic spasms, with violent exacerbation and clinical symptoms (1, 2). Uncommon in developed countries, due to effective widespread immunization, preventive measures taken with wounds, and the use of immunoglobulin, it remains a significant health hazard in developing countries. About 1.000.000 cases/year of tetanus are thought to occur in the world (2). In Brazil, the overall incidence of accidental tetanus has decreased between the early 1980s and the late 1990s, from 1.8 to 0.8/100.000. In Rio Grande do Sul, a southern state in Brazil, the incidence decreased, during this period, from 2.05 to 0.39/100000 (3), with a mortality rate ranging between 19% and 32% (4, 5).

The temporal development of tetanus's symptoms is of great prognostic significance. Regardless of the clinical type of tetanus, shorter incubation and onset periods indicate poorer prognosis. The *incubation period* is the time from spore inoculation, to the initial symptom of tetanus. This period reflects the time needed for germination of the spores, proliferation of the bacteria, and the production of tetanospasmin. The *onset period*, the time from the first symptom to the first muscular spasm, reflects the progression of neurological manifestations caused by tetanus toxin. The toxin is transported in the neurons into the central nervous system, which takes from 10-14 days. Recovery then begins, usually requiring about 4 weeks. With no antitoxin, the disease persists for as long as tetanospasmin is produced (1, 2). The progression of clinical symptoms of tetanus, like respiratory failure and autonomic instability, are associated with high morbidity and

mortality in the early hospitalization period. Later in the course of the disease, death results from complications of autonomic instability or prolonged ICU exposure (6, 7). Our objectives are to report the experience managing patients in ICU with severe accidental tetanus, in two different periods, regarding clinical characteristics, frequent clinical and infectious complications, concomitant illnesses and changes in mortality.

PATIENTS AND METHODS:

STUDY POPULATION

All patients admitted in the ICUs of two general hospitals (Hospital Nossa Senhora da Conceição and Hospital de Clinicas de Porto Alegre), with the diagnosis of severe tetanus, from October 1981 to March 2001, were consecutively enrolled in this study after implementation of a specific protocol. The data were prospectively collected and reviewed every two years. Ethics committee of both hospitals approved this research.

The Ablett's scale classifies tetanus in mild, moderate, severe and very severe. All patients in the study had the diagnosis of severe tetanus established by clinical characteristics based on the modified Ablett's scale: marked rigidity, frequent generalized spasms, dysphasia, respiratory involvement or apnea (2, 8). The study variables included: age, sex, injured area, periods of the disease and temporal development of symptoms, clinical characteristics, clinical and infectious complications, mortality rate and treatment.

Temporal development of symptoms was analyzed with the following variables: incubation period (IP) - period that extends from the time of spore inoculation to the first symptom; onset period (OP) - time from the first symptom to the first reflex spasm; symptomatic period (SP) – the time from the first symptom to the last reflex spasms,

encompassing the onset period, the times of disease progression and recovery, until complete remission of spasms. Recovery is tested by the absence of spasms recurrence, after decreasing doses of curare and benzodiazepines.

All patients during the first period of study were handled according to standard procedures for tetanus, including débridement and subsequent care of lesions, tracheotomy at the first 24 hours after the diagnosis of severe tetanus, antibiotics (penicillin or metronidazole), immunization with tetanus toxoid and immunoglobulin (3000-5000 UI) sedatives (diazepam, 40–240 mg/24 hours), neuromuscular blocking agents (pancuronium EV, "as needed" to control spasms). Treatment of hyperadrenergic activity used included: beta-blockers as first choice (propranolol, 10 – 40 mg, VO/24/hours) or morphine (4 mg subcutaneous until 4/4hours) as needed. Clonidine (0.75-0.30 mg) and chlorpromazine (50 –300 mg/24 hours) we occasionally used as adjunct medication, as needed. Enteral nutrition by nasogastric tube (hipercaloric and hiperproteic); prophylaxis of thromboembolism with heparin (5000 UI SC 12/12 hours), and use of anti-infective agents for infectious complications. Bird Mark 7 (Bird, USA or Takaoka, Brazil) was used to mechanical ventilation, in a pressure cycled mode. Non-invasive EKG monitoring was performed.

The protocol was modified at the end of 1993, with: a reduction of the dose of immunoglobulin (500 IU); an increased dose of diazepam (240 – 800 mg EV); morphine as the first choice for hyperadrenergic activity (10 – 40 mg/24 hours, in intravenous continuous infusion EV), followed by clonidine and chlorpromazine, as needed; enteral nutrition by nasoenteric tube, oriented by nutritional support; early physiotherapy; substitution of older ventilators by more modern ones (Bird 8400, Bird, USA, Servo 900 or

Servo 300, Siemens, Germany) using pressure control or volume control, with PEEP = 5, which was modified according the lung compliance; and better continuous non-invasive monitoring (66S model, Hewlett-Packard, USA), that includes EKG, arterial pressure and oxygen saturation. APACHE II was used as severity score ICU tetanus patients. Other measures were maintained as in the first protocol. In order to compare the two periods with different management strategies, we divided the patients into two groups:

Group 1 - patients enrolled from October 1981 to December 1993;

Group 2 - patients enrolled from January 1994 to March 2001.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were described as means and standard deviations; frequency tables and proportions described categorical variables. The two period groups were compared regarding clinical variables, mortality and treatment with the use of Student's t test for continuous and normally distributed variables, Mann Whitney test for asymmetrical variables and Chi-square for categorical variables. For all comparisons, a significance level of 0.05 was used. Logistic regression was performed to analyze differences of mortality between groups, controlling for the groups characteristics that showed significant differences in univariate analyses. Additionally, risk factors for mortality were studied within each group. Relative risks and 95% confidence intervals were calculated for these risk factors.

RESULTS:

Group 1 consisted of 126 patients: 93 males (74,6%) and 33 females (25,4%) with mean age of 39 ($\pm 18,8$) years. Group 2 consisted of 110 patients: 95 males (86,4%) and 15 females (13,6%), with mean age of 48.5 ($\pm 17,8$)

years, $p=0.03$ and APACHE of 7.09 ± 4.70 . Only three patients in each group knew about previous complete tetanus immunization.

TABLE 1 COMPARES THE TEMPORAL DEVELOPMENT OF THE SYMPTOMS AND THE PERIOD OF USE OF CURARE, BENZODIAZEPINES, MECHANICAL VENTILATION AND ICU HOSPITALIZATION IN SURVIVORS AND IN ALL PATIENTS. THESE PERIODS WERE SIGNIFICANTLY GREATER IN GROUP 2.

CONCOMITANT ILLNESSES

Hypertension, diabetes mellitus and coronary heart disease occurred equally in both groups; however, in group 2, there were more patients with alcoholism (27/110 -24,5%) and chronic obstructive pulmonary disease (31/110-28.2%) than in group 1 (12/126–9,5% and 9/126–7,1%, respectively), $p<0.005$.

INJURY SITES

The sites of injury are summarized in Table 2. There were no statistical differences between the frequencies of injury in both groups. The most common type was laceration followed by puncture wounds. In Brazil, chigger bites (*Tunga penetrans* skin injury), is one of the entry sites for tetanus spores. Tetanus in trauma patients was observed in both groups, with a higher incidence in group 2 (9.0%) than in group 1 (5.4%). In group 1, two patients developed tetanus after induced abortions.

AUTONOMIC INSTABILITY

Heart rate instability was present in all patients. Blood pressure instability associated with arrhythmias (including sinus tachycardia) occurred in both groups: 77,8% in group 1 and in 80.9% in group 2 (NS). However, each group manifested autonomic dysfunction differently: hypertension and arrhythmias (other than sinus tachycardia) were less frequent in group 1 than in group 2. On the other hand, cardiac arrest was more frequent in group 1 than in group 2 (Table 3). In the treatment of autonomic dysfunction, no patient received propranolol in group 2 but morphine was used in all patients in this group.

CLINICAL AND INFECTIOUS COMPLICATIONS

The incidence of pneumothorax/pneumomediastinum and neurological dysfunction was greater in group 1 than in group 2, but the incidence of respiratory, urinary tract and catheter infections was higher in group 2 (Table 3).

MORTALITY

The mortality rate in group 1 was 36.5% and in group 2, 18.0% ($p=0.002$). In group 1, there was a significant association of mortality, with older patients, autonomic instability (arrhythmia, hypertension, hypotension, cardiac arrest), cannula occlusion, acute renal failure, respiratory and urinary tract infections.

In group 2, mortality was associated with autonomic instability, represented by hypotension and cardiac arrest, pneumothorax/pneumomediastinum and acute renal failure. (Table 4).

The duration of SP was inversely related to the risk of death in both groups: group 1: non survivors: 16.0 ± 10.7 days, survivors 29 ± 11.9 days, $p < 0.001$; group 2: non-survivors: 28.6 ± 17.6 vs. survivors: 40.2 ± 13.4 days, ($p < 0.001$).

There was no association of mortality with diazepam doses used in either groups, although the doses were higher in group 2 (236.61 ± 52.62 mg/24hours *versus* 594.86 ± 242.95 mg/24hours), $p < 0.005$. The doses of pancuronium used in group 1 were higher than in group 2 (45.45 ± 17.0 mg/24hours *versus* 38.09 ± 15.23 mg/24hours), $p < 0.02$, but there was no association with mortality in any group. Lengths of diazepam and curare use were associated with mortality in both groups.

All patients who died developed autonomic dysfunction during the course of their disease. In group 1 39/46 (84.7%) patients had cardiac arrest, 23/46 (50%) hypotension and 14/46 (30.4%), arrhythmia. In group 2 cardiac arrest occurred in 7/20 (35%) patients, hypotension in 11/20 (55%) and arrhythmia in 13/20 (65%). This is not always was the cause of death. Analyzing all causes of death, in group 1, 45.6% of deaths were due to autonomic instability, especially during the first and second weeks of hospitalization (9.5 ± 7.3 days). During the third week of hospitalization, 26% of deaths were due to difficulties with respiratory probes including cannula occlusion, ventilator disconnection, pneumothorax and pneumomediastinum. During the fourth week of ICU stay (26.9 ± 10.9 days), 23.9% of deaths were caused by multiple organ dysfunction, secondary to infections. One death was caused by malignant hyperthermia and one by pulmonary embolism. In group 2, most deaths were due to multiple organ dysfunction or septic shock (65%) occurring during the seventh and eighth weeks of ICU stay (40.0 ± 19.0 days) and 35% to

autonomic instability, in the first two weeks of hospitalization (11.1 ± 4.1 days), as in group 1. In group 2, there were no deaths due to problems with respiratory probes.

The multivariate analyses showed that duration of symptomatic period, cardiac arrest, hypotension were significantly associated with mortality and inversely associated with onset period, controlling for the following variables: period of study, age, IP, PP or infection. Hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, arrhythmias and doses of diazepam and pancuronium were not significant and they weren't included in the final model of this analyses (Table 5).

DISCUSSION:

In our study we observed a reduced mortality in severe accidental tetanus for two decades, even though group 2 was older, with higher durations of symptomatic period, benzodiazepine and neuromuscular junction blockade, ICU stay and infectious complications than group 1. Mortality was directly associated with symptomatic period, acute renal failure, hypotension and cardiac arrest and inversely associated with onset period in the multivariate analyses. The decreased mortality on the second period probably reflects improvements in ICU resources and treatment of autonomic instability.

The mortality rate from accidental tetanus ranged from 40% to 60% in the 1980s (5, 10). In the 1990's, the mortality rate among patients with severe tetanus who required mechanical ventilation, ranged from 18% to 29.5% (9, 11-13). Mortality in the different periods, of our series, was similar to the reported rates: 36,5% in group 1 and 18% in group 2.

Cardiac arrest occurred in 44.4% of the patients in group 1 and in 15.5% of the patients in group 2, or in another way, group 1 had 26.5 times more probabilities of cardiac arrest than group 2. This was caused by autonomic instability and by problems associated with respiratory probes. The high incidence of problems related to mechanical ventilation observed in group 1, was associated to pressure cycled mode, old non-alarmed respiratory probes (cannula obstruction, barotrauma, disconnected respiratory probe), higher pressures and volumes used. In group 2, mechanical ventilation used pressure and volume control mode, with lower volumes; physiological PEEP that was altered as necessary. No cardiac arrest associated with mechanical ventilation occurred in group 2. These differences were similar to the series of Trujillo in the 1980's (7) and Gregorakos in the 1990's (12).

Autonomic dysfunction with blood pressure instability was observed in about 80% of the patients, in both groups, and it was not different from other series (13, 16). The poor prognosis associated with this condition was more common observed in group 1, in which more deaths were caused by autonomic instability (45.6%) than in group 2 (35%). This difference may reflect improvements in arrhythmia management, better resuscitation, more cardiovascular stability with use of morphine and decreased dose of pancuronium in group 2. The higher incidence of hypertension and arrhythmia detected in group 2 was probably related to the use of modern continuous non-invasive pressure and EKG monitoring, allowing the detection of tachyarrhythmias and bradyarrhythmias that forecast cardiac arrest. Although no therapeutic regimens have proved to be universally effective in the treatment of hyperadrenergic activity, some have been proposed, such as reposition of volume, deeply sedation with higher doses and longer duration of treatment with benzodiazepines (17-19), use of chlorpromazine, β -adrenergic blocking agents, morphine and clonidine (20-23). In our study we tried to improve this treatment using higher doses of diazepam and lower doses of curare, once pancuronium could worsen tachycardia and hypertension (24); avoiding propranolol (used in group 1), which its use can be related to sudden death, hypotension and severe pulmonary oedema (25-27); using morphine (used in group 2), which is related to better cardiovascular stability (24, 28).

The higher incidence of infectious complications in group 2 may be explained by the prolonged exposure to ICU environment, mechanical ventilation and by the use of indwelling catheters and other invasive procedures (7). We speculate that the use of higher doses of diazepam, in group 2, could have accounted for a longer ICU stay, since the sustained infusions of sedatives were associated with statistically longer duration of mechanical ventilation and length of stay (29-31).

All patients in our study were classified as severe tetanus by Ablett's scale, although incubation and onset periods, even if shorter in group 1, were short in both groups, characterizing, as in other studies, the severity of the disease (1, 5, 9). Even though patients in group 2 were older than those in group 1, with more alcoholism and chronic pulmonary disease, the mortality was lower than group 1. We cannot compare score of severity of critically ill patients between groups, such as APACHE, because this routine was implemented in the ICU since 1993.

Differences in age between each period could be related to increasingly widespread practice of vaccination, better wound care for trauma patients, and social and cultural changes (mechanization of agriculture and better health education), since the 1980's (1, 11). The sex distribution, with male predominance in both groups, are the same described in other countries. This is attributed to greater exposure of men to minor trauma, with infection, at work or outside of their activities (1, 14, 15). The frequency of different injury sites, as well as, of undetected injures was similar to the described in the literature. Intravenous drug users were more common in group 2 than in group 1, as its practice has been increased (1, 9).

The use of immunoglobulin 500 IU was as effective as the commonly recommended dose of 3000-5000 IU in a retrospective study (32). In our study, the use of a smaller dose of immunoglobulin in group 2 seemed safe, once there were no differences in incidence of autonomic instability and clinical complications of severe tetanus on both groups. However, the actual role of immunoglobulin used after clinical tetanus is already established is still controversial.

In conclusion, tetanus is an entirely preventable disease but it remains with high morbidity and mortality. The reduced mortality in group 2 is probably related to advances in ICU resources and to better treatment of autonomic dysfunction. In any way, this study is a good example of the paradox of health as we introduced high technological resources. The mortality was reduced, but, on the other hand, the costs increase with the duration of ICU stay. Preventive vaccination remains the most important strategy to avoid tetanus.

Table 1. Characteristics of groups considering all patients and survivors

	All patients			Survivors		
	Group 1 (n=126)	Group 2 (N=110)	p value	Group 1 (n=90)	Group 2 (n=90)	p value
IP (days \pm SD)	7.9 \pm 4.3	9.4 \pm 5.7	0.02*	8.1 \pm 4.6	9.9 \pm 6.1	0.045*
OP (days \pm SD)	2.3 \pm 3.1	3.2 \pm 2.6	0.02*	2.3 \pm 2.9	3.2 \pm 2.5	0.038*
SP (days \pm SD)	24.7 \pm 13.2	38.0 \pm 14.8	<0.001*	29.8 \pm 11.9	40.1 \pm 13.4	<0.001 *
BENZOP (days \pm SD)	23.4 \pm 13.0	36.1 \pm 14.6	<0.001*	28.4 \pm 11.8	38.9 \pm 13.2	<0.001 *
CURP (days \pm SD)	16.8 \pm 10.6	29.0 \pm 14.3	<0.001*	19.4 \pm 10.6	30.4 \pm 13.9	<0.001 *
MVP (days \pm SD)	18.4 \pm 10.9	36.6 \pm 15.7	<0.001*	18.4 \pm 10.9	36.6 \pm 15.7	<0.001 *
ICUP (days \pm SD)	23.2 \pm 12.3	42.8 \pm 17.8	<0.001*	27.8 \pm 10.9	45.7 \pm 15.7	<0.001 *

IP= incubation period; OP= onset period; SP= symptomatic period; BENZOP= benzodiazepine's period;

CURP= curare's period; MVP= mechanical ventilation period; ICUP= intensive care period;
p value= comparison between group 1 and group 2 (t test); * statistical significance between groups

Table 2. Injury location and types

	Group 1 (n=126)		Group 2 (n=110)	
	n	(%)	n	(%)
Locations :				
Lower limbs	77	(61.1)	71	(64.5)
Upper limbs	26	(20.6)	20	(18.8)
Head	8	(6.3)	6	(5.4)
Trunk	3	(2.3)	1	(0.9)
Uterus	2	(1.6)	0	(0)
Not identified	10	(7.9)	12	(10.9)
Types:				
Laceration wounds	85	(67.4)	66	(60)
Puncture wounds	15	(12.0)	8	(7.3)
Tunga penetrans	4	(3.2)	9	(8.2)
Trauma: car accident	4	(3.2)	7	(6.3)
Gunfire	3	(2.3)	3	(2.7)
Intravenous drug abuse	2	(1.6)	5	(4.5)
Infection (abortion =2, foot=	3	(2.3)	0	(0)

Table 3. Autonomic instability, clinical and infectious complications rate

Complications	Group 1 (n=126)		Group 2 (n=110)		P value
	n	%	n	%	
AI	98	(77.8)	89	(80.9)	NS
CPA	56	(44.4)	17	(15.5)	<0.001*
Arrhythmias (δ)	20	(15.9)	51	(46.6)	<0.001*
Hypertension	10	(7.9)	58	(52.7)	<0.001*
Hypotension	32	(25.4)	38	(34.5)	NS
Clinical complications :					
ARF	126	(100)	110	(100)	NS
Atelectasis	24	(19)	18	(16.4)	NS
Renal Failure	5	(4.0)	7	(6.4)	NS
TET	10	(7.9)	9	(8.2)	NS
Pneumo/med	22	(17.5)	4	(3.6)	0.001*
Neuro dysfunction	12	(9.5)	0	(0)	<0.001*
Infectious complications:					
Respiratory tract	105	(83.3)	105	(95.5)	0.005*
Urinary tract	46	(36.5)	64	(58.2)	<0.001*
Cutaneous infectious	19	(15)	9	(8.2)	NS
Catheter infectious	1	(0.8)	30	(27.3)	<0.001*

AI: autonomic instability (blood pressure instability plus arrhythmia); δ : arrhythmias other than sinus tachycardia; CPA: cardiopulmonary arrest; ARF – acute respiratory failure; TET: troubles with tube or ventilators; Pneumo/med: pneumothorax or pneumomediastinum; Neuro dysfunction: neurological dysfunction; NS: not significant; P value = comparison between group 1 and group 2 (Chi-square test); * statistical significance between groups

Table 4. Relative risk of mortality for specific variables related to autonomic instability and complications in both groups in univariate analysis

	Group 1 (n=126) RR (95% CI)	Group 2 (n=110) RR (95% CI)
Autonomic instability:		
Arrhythmia	2.56 (1.74-3.79)	1.41 (0.64-3.14)
Hypertension	1.74 (0.99-3.06)	0.9 (0.41-1.98)
Hypotension	2.94 (1.94-4.45)	5.68 (2.24-14.45)
Cardiac arrest	6.96 (3.38-14.36)	10.16 (4.65-21.62)
Complications:		
Pneumothorax/pneumomediastinum	0.85 (0.44-1.64)	2.90 (1.01-8.55)
Cannula occlusion	2.44 (1.63-3.66)	δ
Respiratory tract infection	0.46 (0.3-0.69)	δδ
Urinary tract infection	0.42 (0.22-0.80)	0.39 (0.17-0.89)
Acute renal failure	2.30 (1.40-3.81)	3.68 (1.68-8.06)

CI: confidence interval; RR: relative risk; δ - no death; δδ -all patients with respiratory tract infection

Table 5. Variables associated with mortality in all patients in multivariate analyses

Variable	p	OR	CI (95%)
Group (1)	0.675	1.381	0.305-6.247
Age	0.682	0.994	0.965-1.024
IP	0.343	1.065	0.935-1.211
OP	0.027	0.842	0.723-0.981
SP	0.000	1.111	1.0570-1.168
Hypotension	0.036	3.523	1.086-11.425
Cardiac arrest	0.000	26.539	7.845-89.777
Acute renal failure	0.012	3.523	1.086-11.425
Infections	0.159	5.080	0.530-48.733

OR – Odds ratio; IP= incubation period; OP= onset period; SP= symptomatic period; *Group 2 is considered the control group in this model

REFERENCES:

1. Veronesi R, Focaccia R, Tavares W, Mazza CC. Tétano. In: Ricardo Veronesi RF, ed. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 1999:887-913.
2. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: W.M.Scheld RJW, and D.T.Durack, ed. Infections of the Central Nervous System. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997:629-653.
3. Lyra TM, Mendes ACG, Silva Junior JB, Duarte PO, Melo Filho DAM, Albuquerque PC. Sistema de Informações Hospitalares - Fonte Complementar na Vigilância e monitoramento de doenças imunopreviníveis. Informe Epidemiológico do SUS 2000;9:87-110.
4. MS/FNS/CENEPI, ed. Informe Epidemiológico do SUS. MS, 1992. 13, ed.
5. Vieira SRR, Tedoldi CL, Costa MBG, Teixeira CG. Tétano - experiência de sete anos no tratamento de pacientes tetânicos. Rev Bras Terap Intens 1989;1:13-17.
6. Kerr JH, Trawis KW, Prys-Roberts C, Crampton SA, Spaulding JMK. Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. Lancet 1968; 2:236-241.
7. Trujillo MH, Castillo A, Espanã J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus -analysis of 641 cases. Chest 1992; 1:63-65.
8. Abblett JLL. Symposium on tetanus in Great Britain, Leed United Hospitals. London: Ellis M, 1967.
9. Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N, Melinda W. Tetanus surveillance - United States, 1995-1997. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report CDC Surveillance Summ) 1998; 47(SS-2):1-13.

10. Sutter RW, Cocchi SL, Brink EW, Sirotkin BL. Assessment of vital statistics and surveillance data for monitoring tetanus mortality, United States, 1979-1984. *Am J Epidemiol* 1990;131:132-42.
11. Khajehdehi P, Rezaian GR. Tetanus in the elderly: is it different from that in younger age groups? *Gerontology* 1998;44(3):172-175.
12. Gregorakos L, Kerezoudi E, Dimopoulos G, Thomaides T. Management of blood pressure instability in severe tetanus: the use of clonidine. *Intensive Care Medicine* 1997;23:893-895.
13. Bhagwanjee S, Boseberg AT, Muckart DJ. Management of sympathetic overactivity in tetanus with epidural bupivacaine and sufentanil: experience with 11 patients. *Critical Care Medicine* 1999;27(9):1721-1725.
14. Garcia-Palmieri MR, Ramirez R. Generalized tetanus: analyses of 202 cases. *Ann Int Med* 1957;47:721-26.
15. Matveev KI, Segeeva TI. Epidemiologie et prophylaxie du tétano en URSS. *Bull WHO* 1965;32:217-223.
16. Henderson SO, Mody T, FGroth DE, Moore J, Newton E. The presentation of tetanus in an emergency department. *The Journal of Emergency Medicine* 1998;16(5):705-708.
17. Vassa T, Yajnik VH, Joshi KR, Doshi HV, Shah SS, Patel SH. Comparative clinical trial of diazepam with other conventional drugs in tetanus. *Postgrad Med J* 1974;50:755-758.
18. Moughabghab AV, Prevost G, Socolovsky C. Fentanyl therapy controls autonomic hyperactivity in tetanus. *Brit J Clin Practice* 1996;50:477-8.

19. Lipman J, James MFM, Erskine J, al. e. Autonomic dysfunction in severe tetanus: magnesium sulphate as an adjunct to deep sedation. *Crit Care Med* 1987;15:987-8.
20. Wright DK, Lalloo UG, Nayiager S, Govender P. Autonomic nervous system dysfunction in severe tetanus: current perspectives. *Critical Care Medicine* 1989;17:370-375.
21. Kerr JH. Insensible losses in severe tetanus. *Intens Care Med* 1981;7:209-12.
22. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of literature. *Br J Anaesth* 2001;87:477-87.
23. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:292-301.
24. Buchanan N, Cane RD, Wolfson G, al e. Autonomic dysfunction in tetanus: the effects of a variety of therapeutics agents, with special reference to morphine. *Intensive Care Med* 1979;5:65-8.
25. Buchanan N, Smith L. C, R.D., M. DA. Sympathetic overactivity in tetanus: fatality associated with propranolol. *BMJ* 1978;2:254-5.
26. Edmondson RS, Flowers MW. Intensive care in tetanus: management, complications and mortality in 100 cases. *BMJ* 1979;1:1401-4.
27. James MFM, Manson EDM. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus. *Intensive Care Med* 1985;11:5-12.
28. Rie MA, Wilson RS. Morphine therapy controls autonomic hyperactivity in tetanus. *Ann Intern Med* 1978;88:653-654.
29. Stanley ANJ. Use of sedative medications in the Intensive Care Unit. *Seminars in respiratory and Critical Care. Medicine* 2001;22(2):165-174.

30. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *New Engl J Med* 2000;342:1471-1477.

31. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.

32. Blake PA, Feldmann RA, Buchanan TM, et al. Serologic therapy of tetanus in the United States. *JAMA* 1976;236:42-4.

Análise do Perfil Neurohumoral e Cardiovascular de Pacientes com Tétano Grave

Janete S. Brauner, Nadine Clausell

Centro de Tratamento Intensivo e Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brasil

Palavras Chave: tétano, sistema cardiovascular, catecolaminas, dano miocárdico

Endereço para correspondência:

Dra. Nadine Clausell

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 2060

Porto Alegre – RS – 90035-003

Fone 51 3316 8344; Fax 51 3342 3834

RESUMO

Introdução: Em pacientes com tétano grave, a instabilidade autonômica (IA) está associada a alta mortalidade. Os achados clínicos nesta fase sugerem intensa atividade simpática e têm sido relacionados a níveis elevados de catecolaminas e à presença de dano miocárdico pela toxina tetânica. Entretanto, não está definido se este dano miocárdico resulta em disfunção ventricular esquerda ou se está associado com níveis de catecolaminas.

Objetivo: Avaliar, em pacientes com tétano grave, o comportamento temporal dos níveis de catecolaminas, a função cardíaca através da ecocardiografia bidimensional seqüencial em dois períodos distintos - durante a IA e após a recuperação do tétano (PR) - e a presença de dano miocárdico através dos níveis do marcador biológico troponina T na fase de IA.

Métodos: Estudo de coorte de 21 pacientes admitidos em UTI, consecutivamente, com diagnóstico e classificação de tétano grave (escala de Ablett modificada). Os pacientes foram submetidos simultaneamente a ecografia bidimensional com Doppler para avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), determinação de catecolaminas plasmáticas (adrenalina, noradrenalina, dopamina e catecolaminas totais) durante a IA e a PR. A troponina T foi utilizada como marcador de dano miocárdico durante a IA. Foi utilizada a análise bivariada para comparação entre os dados. Foi considerado significativo um $p=0,05$.

Resultados: A média de idade dos pacientes foi de 46 ± 17 anos, e o escore APACHE II, de $9,0 \pm 5,7$. O período de incubação foi de $7,0 \pm 3,7$ dias, o período de progressão, de $3,1$

$\pm 3,3$ dias, e o período sintomático, de $40,1 \pm 10,2$ dias. Todos os pacientes apresentaram labilidade de pressão arterial ou frequência cardíaca, e em 2 ocorreu parada cardíaca. A mortalidade foi de 14,3% (n=3). Observou-se um aumento aleatório da concentração de dopamina, adrenalina e noradrenalina, mas sem aumento das catecolaminas totais durante a IA e a PR. Durante estes dois períodos, a média da FEVE foi de $67,5 \pm 6,8$ % e de $65 \pm 6,8$ % (p=0,41) respectivamente. Doze pacientes (56%) apresentaram níveis de troponina T $> 0,01$ ng/ml, sendo que em 6 deles a troponina T $> 0,01$ ng/ml. O teste de Spearman não mostrou associação dos achados de IA com os níveis de catecolaminas, FEVE ou altos níveis de troponina T. Houve uma fraca associação da troponina T com instabilidade pressórica e idade mais elevada durante a IA.

Conclusão: Não foi identificado aumento de níveis de catecolaminas nos períodos estudados ou presença de disfunção ventricular esquerda em pacientes com tétano grave, apesar dos altos níveis de troponina T durante a IA. O aumento da troponina T nestes pacientes associou-se a instabilidade pressórica e idade mais avançada.

Palavras Chave: tétano, sistema cardiovascular, catecolaminas, dano miocárdico

INTRODUÇÃO

O tétano é uma importante causa de mortalidade em todo o mundo, principalmente em países não industrializados (1). A taxa atual de mortalidade por tétano é de aproximadamente 45% (2, 3). Atualmente, distúrbio autonômico, morte súbita e complicações da doença crítica prolongada, como infecções nosocomiais, tromboembolismo e hemorragia gastrointestinal, tornaram-se as principais causas de morte(4).

Em estudo prévio, demonstramos que a instabilidade autonômica (labilidade de pressão arterial e de frequência cardíaca) ocorreu em 100% dos pacientes analisados e que, em 35% dos óbitos, a mortalidade foi diretamente associada à duração do período sintomático, à ocorrência de parada cardíaca e à hipotensão e inversamente relacionada ao período de progressão (5).

A disfunção autonômica ocorre geralmente após vários dias da doença, e a gravidade do envolvimento aumenta 10 a 14 dias após o diagnóstico. Ela é descrita como uma síndrome característica cujos achados incluem hipertensão lábil ou sustentada, taquicardia, arritmias, alto consumo de oxigênio, vasoconstrição periférica, sudorese profusa, hipertermia e aumento da excreção urinária de catecolaminas, e, em alguns casos, o desenvolvimento de hipotensão (6). Bradicardia também é observada ocasionalmente, assim como hipotensão sem prévia evidência de aumento do tono simpático, sugerindo disfunção no sistema parassimpático ou no núcleo basal levando a uma ação vagal excessiva (7, 8). Variação de hipertensão, hipotensão, taquicardia e sudorese sugerem intensa atividade simpática (9). Keilty e colaboradores demonstraram que a maioria desses

achados clínicos estavam associados a níveis plasmáticos altos de catecolaminas (10). Em um relato de caso de tétano grave, as manifestações clínicas e os níveis de catecolaminas foram similares aos da cardiopatia vista no feocromocitoma (11). Outros autores, no entanto, demonstraram excreção e nível plasmático normais de catecolaminas nestes pacientes (10, 12), permanecendo controversa a associação de níveis elevados de catecolaminas e a instabilidade autonômica.

Estimulação prolongada do sistema nervoso simpático ou infusão contínua de catecolaminas podem causar dano vascular e miocárdico (13, 14). No tétano grave, o dano cardíaco pode ser demonstrado através de evidências histológicas de necrose miocárdica e envolvimento do sistema de condução (15-17), o que poderia explicar, por sua vez, a ocorrência de parada cardíaca súbita nesses pacientes (18). Em um modelo experimental de tétano, foi observada elevação significativa das enzimas creatinofosfoquinase e alfa-hidroxiacetil desidrogenase, sugerindo necrose miocárdica pela ação da toxina tetânica (19). Finalmente, um estudo em 27 pacientes com tétano grave, utilizando monitorização hemodinâmica invasiva, também sugeriu disfunção miocárdica (20). Para explicar tal achado, foram levantadas as hipóteses de que os pacientes tetânicos mais graves apresentariam pior desempenho da função miocárdica, sendo mais suscetíveis a hipotensão e choque, associados ou a perda súbita de estimulação das catecolaminas ou a dano miocárdico pela ação direta da toxina tetânica (20-22).

No entanto, apesar de os dados sugerirem disfunção e dano miocárdico no tétano grave, não há estudos de avaliação sistemática da função cardíaca, exceto por monitorização hemodinâmica, método este considerado controverso para avaliação adequada da função cardiovascular (23). Neste estudo envolvendo pacientes com tétano

grave, procuramos avaliar o comportamento temporal dos níveis de catecolaminas em relação às variáveis cardiovasculares obtidas pó ecocardiografia bidimensional seqüencial em dois períodos distintos (durante a instabilidade autonômica e após a recuperação do tétano) e a presença de dano miocárdico através dos níveis do marcador biológico troponina T na fase de instabilidade autonômica.

PACIENTES E MÉTODOS

População em estudo

Neste estudo de coorte foram estudados todos os pacientes admitidos, consecutivamente, na unidade de terapia intensiva (UTI) de dois hospitais gerais (Hospital Nossa Senhora da Conceição e Hospital de Clínicas de Porto Alegre) com diagnóstico de tétano grave, no período de setembro de 1999 a maio de 2001. Os dados foram coletados prospectivamente, sem interferência no tratamento. Os comitês de Ética dos dois hospitais aprovaram a pesquisa. Responsáveis legais dos pacientes assinaram consentimento informado para inclusão dos mesmos no estudo.

Caracterização clínica

Foi utilizada a classificação de Ablett modificada para o diagnóstico de tétano grave, que é baseada em características clínicas: rigidez importante, espasmos generalizados freqüentes, disfagia e envolvimento respiratório ou apnéia (24, 25). Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, sexo, desenvolvimento temporal dos sintomas, períodos da doença, características clínicas, complicações clínicas e infecciosas, eletrocardiograma (ECG), função ventricular, dosagem de catecolaminas plasmáticas e troponina T. Foi utilizado o escore de gravidade APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*).

No desenvolvimento temporal dos sintomas, foram avaliados: o período de incubação (PI), que vai da inoculação do esporo até o primeiro sintoma; o período de

progressão (PP), que se estende do primeiro sintoma ao primeiro espasmo reflexo; o período sintomático (PS), que se inicia com o primeiro sintoma e finda por ocasião do último espasmo reflexo, reunindo os períodos de progressão e sintomático. A recuperação é testada pela ausência de espasmo reflexo, após a diminuição da administração do curare e de benzodiazepínico.

Avaliação do perfil autonômico e dosagem de catecolaminas

A instabilidade autonômica foi detectada pela presença de um ou mais dos seguintes achados: labilidade da pressão arterial e da frequência cardíaca, arritmias e parada cardiorespiratória no decorrer da doença, através de monitorização não invasiva contínua (monitor 66S, Hewlett-Packard, EUA). No final da primeira semana de instabilidade autonômica (IA) e após recuperação do tétano (PR), eram coletados 10 ml de sangue com EDTA, sob refrigeração. As amostras eram imediatamente centrifugadas a 5^o C e o plasma separado em tubos de Eppendorf de 1,5 ml e armazenado a menos 80^oC para verificação posterior dos níveis de catecolaminas plasmáticas. As dosagens de catecolaminas foram realizadas no laboratório CRIESP (São Paulo), pela técnica de cromatografia de alta resolução (HPLC). Foram estudadas: adrenalina, noradrenalina, dopamina e catecolaminas totais. Os níveis detectados em voluntários normais variam de 100 a 282 pg/ml para adrenalina, de 145 a 352 pg/ml para noradrenalina, de 49 a 189 pg/ml para dopamina e de 245 a 682 pg/ml para catecolaminas totais (dados fornecidos pelo laboratório CRIESP).

Avaliação de dano miocárdico durante a instabilidade autonômica

Durante a instabilidade autonômica, o sangue coletado também foi utilizado para avaliação dos níveis plasmáticos de troponina T (cTnT), realizada no laboratório de Análises Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, por imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA), pela técnica de sanduíche. Foi utilizado o teste Elecsys Troponin T STAT (Roche, Alemanha) com dois anticorpos monoclonais dirigidos especificamente contra a troponina T cardíaca humana, considerado de terceira geração. Nesse teste a faixa de detecção é de 0,01 ng/ml a 25,00 ng/ml, com especificidade analítica

de reação cruzada para troponina T de músculo esquelético, troponina I cardíaca, tropomiosina do músculo esquelético, miosina cardíaca-h de cadeia leve inferior a 0,003% e tropomiosina cardíaca-h de 0,1%. Em 99% dos voluntários saudáveis o ponto de corte foi inferior a 0,01 ng/ml, sendo o ponto de corte para infarto do miocárdio de 0,1 ng/ml (26-28).

Avaliação funcional por ecocardiografia

Nos dois momentos de coleta, foi realizado ecocardiograma bidimensional com Doppler a cores para mensuração de diâmetros ventriculares e fração de ejeção. O cálculo da fração de ejeção (Teicholtz) foi realizado pelo método M, de acordo com as normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia. Também foram avaliados: encurtamento fracional sistólico, presença de hipertrofia ventricular esquerda ou alterações anatômicas (29). Esses dados foram gravados e reavaliados posteriormente, de maneira cega, por um outro ecocardiografista.

Análise estatística

As variáveis contínuas são descritas com médias e desvio padrão; as variáveis categóricas, em tabelas e proporções. Análise bivariada foi realizada para estudar associações entre as variáveis. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar as variáveis contínuas e normalmente distribuídas, o de Mann Whitney, para variáveis contínuas assimétricas, e o qui-quadrado, para variáveis categóricas. Para todas as comparações foi considerado significativo um $p=0,05$.

RESULTADOS

Caracterização clínica

Foram avaliados 21 pacientes com tétano grave, sendo 18 (90,5%) do sexo masculino e 3 (9,5%) do sexo feminino, com média de idade de $46,7 \pm 17,2$ anos e escore APACHE II de $9,0 \pm 5,7$. O período de incubação foi de $7,0 \pm 3,7$ dias, o período de progressão, de $3,1 \pm 3,3$ dias, e o período sintomático, de $40,1 \pm 10,2$ dias. Todos os pacientes foram ventilados mecanicamente (média de $41,5 \pm 11,9$ dias) e permaneceram em UTI por $44,8 \pm 12,8$ dia. A mortalidade foi de 14,3% (3 pacientes).

Nesta amostra, 7 (33%) pacientes eram portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, 6 (28%) eram etilistas, 3 tinham hipertensão arterial sistêmica e 3, cardiopatia isquêmica.

As complicações clínicas e infecciosas mais frequentes foram: atelectasia pulmonar (57%), insuficiência respiratória (100%), insuficiência renal (24%), infecção respiratória (90%), infecção urinária (81%) e infecção de cateter central (38,%). As características clínicas individuais encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais, no momento da coleta, durante a instabilidade autonômica.

Paciente	idade	APACHE	PAM	FC	CREAT	TROP T	Infecção	Germe	AB
MAPRR	20	6	145	129	0,8	<0,01	sangue	S.a	vancomicina
								ureus	
VPO	48	3	110	127	1,1	0,012	-	-	penicilina
MSR	54	4	49	109	0,5	0,07	respiratória cateter	<i>S.aureus</i>	vancomicina
JP	50	8	84	124	0,6	<0,01	respiratória	?	cefuroxime
JRS	74	10	78,6	122	1,4	0,306	-	-	penicilina
ESB	19	6	62	81	0,8	<0,01	-	-	penicilina
CEO	53	8	78,6	92	0,5	0,135	respiratória	<i>S.aureus</i>	vancomicina
RAB	57	6	69	74	1,1	0,015	-	-	penicilina
JOR	57	15	100,6	129	1,0	0,028	osteomielite	-	ofloxa, metro
JBS	48	10	90	98	0,7	0,02	-	-	penicilina
GS	36	11	67	96	1,0	0,045	respiratória	<i>S.aureus</i>	vancomicina
SBD	33	15	88	71	0,8	0,105	respiratória	?	cefipime
LCCM	48	4	93,6	62	0,6	<0,01	respiratória	<i>P.mirabilis</i>	ampisulbact
MJO	29	1	87	88	0,7	<0,01	-	-	penicilina
JCWV	20	5	290	133	0,7	<0,01	respiratória	?	ampisulbact
IMR	60	23	66	86	0,7	<0,01	respiratória	<i>P.aeruginos</i>	ampisulbact
MS	70	11	48,3	78	1,1	0,137	sangue	<i>S.aureus</i>	vancomicina
ER	44	11	75	81	1,1	0,135	sangue	<i>S.</i> <i>epidermitis</i>	oxacilina
LSLF	36	10	70	100	1,0	<0,01	-	-	ampicilina
MLS	82	21	24	92	1,5	0,2135	-	-	penicilina
JS	44	2	126	75	1,0	<0,01	-	-	penicilina
Média	46,7	9	81,3	97,4	0,9	(0,2)0,6			
(DP)	(17,2)	(5,7)	(26,7)	(22,1)		(0,08)			

Média (\pm DP): média (\pm desvio-padrão); PAM: pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; CREAT: creatinina; TROP T: troponina T; AB: antibiótico (ofloxa: ofloxacina; ampisulbact: ampisulbactam; metro: metronidazol)

Perfil autonômico

Todos os pacientes apresentaram instabilidade autonômica caracterizada por labilidade de pressão arterial ou frequência cardíaca, ou outras arritmias ou parada cardíaca durante a disfunção autonômica, a média da frequência cardíaca máxima foi de $143,2 \pm 17,6$ bpm, e a da frequência cardíaca mínima, de $59,0 \pm 18,4$ bpm. A pressão arterial média (PAM) durante os períodos de hipertensão variou de 109,6 a 199,6 mmHg e de de 15 a 73 mmHg durante os períodos de hipotensão (Tabela 2). Os pacientes estavam em uso de diazepam (dose média de $33,81 \pm 8,04$ mg/hora), pancurônio (dose média de $0,83 \pm 0,084$ μ g/kg/hora) e morfina (dose média de $4,46 \pm 4,57$ mg/hora) e recebiam também antibioticoterapia (9 somente pelo tétano e 12 também por outras infecções- Tabela 1).

Tabela 2. Instabilidade autonômica

	n (%)	Média (\pm DP)
Taquicardia sinusal	21 (100)	
Fibrilação atrial	1 (4,9)	
Bradicardia *	10 (47,61)	
Parada cardíaca	2 (9,52)	
Hipertensão (PAM)	18 (85,7)	139,33 (\pm 23,33)
Hipotensão (PAM)	10 (47,61)	45,84 (\pm 15,99)

* 2 pacientes apresentaram bloqueio AV de 3º grau com necessidade de implante de marca-passo

Níveis de catecolaminas

Os níveis de catecolaminas foram avaliados durante a primeira semana de instabilidade autonômica e após a recuperação do tétano. Comparando os níveis plasmáticos nos dois períodos, verificou-se que as concentrações de adrenalina ($195,38 \pm 83,59$ vs $239,41 \pm 105,59$ pg/ml), noradrenalina ($218,71 \pm 88,79$ vs $261,00 \pm 96,51$ pg/ml), dopamina ($198,95 \pm 109,09$ vs $204,58 \pm 111,48$ pg/ml) e catecolaminas totais ($414,09 \pm 138,51$ vs $500,41 \pm 174,61$ pg/ml) foram mais altas após a recuperação do tétano, embora dentro dos níveis da normalidade e sem significância estatística (Figura 1). As dosagens individuais mostraram valores acima do normal de dopamina em 11 pacientes, de adrenalina em 3 e de noradrenalina em 1 durante a instabilidade autonômica.

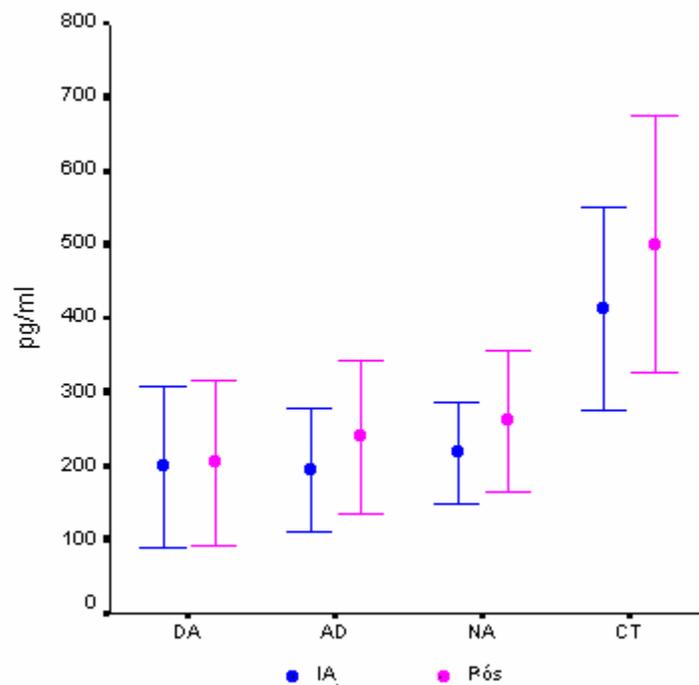


Figura 1. Gráfico ilustrando os níveis de catecolaminas comparando os 2 momentos de coleta. Estão representados os valores médios e desvio-padrão de DA: dopamina; AD: adrenalina; NA: noradrenalina; CT: catecolaminas totais em pg/ml; IA: instabilidade autonômica e Pós: após recuperação do tétano.

Níveis de troponina T e eletrocardiograma

A análise da concentração plasmática de troponina T durante a instabilidade autonômica identificou 9 pacientes com valores inferiores a 0,01 ng/ml e doze pacientes com níveis superiores a 0,01 ng/ml. Entre estes, 6 pacientes com concentrações de troponina T superiores a 0,1 ng/ml. Todos os pacientes estavam recebendo antibiótico no momento da coleta, sendo que 8 pacientes estavam em uso de penicilina pelo tétano, e os demais por outras infecções concomitantes (Tabela 1).

Os pacientes com níveis plasmáticos de troponina T $>0,01\text{ng/ml}$ ($n=12$) apresentaram maior delta de pressão sistólica ($142,3 \pm 50,3 \text{ mmHg}$ vs $99,3 \pm 20,2 \text{ mmHg}$, $p=0,026$), maior delta da PAM ($106,2 \pm 39,6 \text{ mmHg}$ vs $76,6 \pm 20,6 \text{ mmHg}$, $p = 0,056$) e idade mais elevada ($54,7 \pm 14,7$ anos vs $36,2 \pm 15,1$ anos, $p=0,01$) quando comparados àqueles com troponina T $< 0,01 \text{ ng/ml}$.

Durante os diferentes momentos em que os ECGs foram realizado, a análise dos mesmos permaneceu inalterada em relação ao ECG realizado na entrada dos pacientes no estudo (inclusive sem aparecimento de onda Q), exceto pela presença de arritmias (Tabela 2).

Ecocardiograma transtorácico bidimensional

A ecocardiografia transtorácica bidimensional com Doppler realizada à beira do leito durante a instabilidade autonômica identificou 6 pacientes portadores de hipertrofia de ventrículo esquerdo, 2 com estenose aórtica, 3 com insuficiência mitral leve e 1 com insuficiência tricúspide. Cinco pacientes apresentaram disfunção diastólica. Estes achados foram confirmados quando da realização da ecocardiografia transtorácica no laboratório de métodos não-invasivos, após a recuperação do tétano.

A média da fração de ejeção avaliada durante a instabilidade autonômica e após-recuperação foi de $67,5 \pm 6,8 \%$ e de $65 \pm 6,8 \%$ ($p=0,41$) respectivamente. Apenas 1 paciente apresentou fração de ejeção de 47% durante a instabilidade autonômica, passando para 52% após a recuperação. A fração de encurtamento fracional sistólico no grupo referido foi de $38,3 \pm 7,9\%$ e de $38,9 \pm 6,7\%$, $p=0,62$, comparando os dois momentos dos exames.

Associação entre troponina T, catecolaminas e variáveis hemodinâmicas

A troponina T mostrou associação inversa com a pressão sistólica ($r = -0,5290$, $p=0,01$), mas não com a pressão diastólica ($r = -0,3464$, $p=0,12$) ou com frequência cardíaca ($r = -0,0745$, $p=0,74$) durante a coleta de sangue no período de instabilidade autonômica. Os pacientes que tiveram maior variação da pressão diastólica e da PAM neste período apresentaram fraca associação positiva, porém significativa com a troponina T. Não houve associação com os níveis de catecolaminas plasmáticas e troponina T (Tabela 3).

Tabela 3. Coeficiente de correlação de Spearman entre troponina T e catecolaminas, delta de pressões e fração de ejeção durante instabilidade autonômica

	r	p
Dopamina	-0,1759	0,446
Adrenalina	0,2389	0,297
Noradrenalina	- 0,2030	0,377
Catecolaminas totais	0,077	0,740
Delta PAS	0,3742	0,95
Delta PAD	0,4187	0,059
Delta PAM	0,4371	0,048
Fração de ejeção	-0,0034	0,98

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média.

Não foi observada associação da mortalidade na UTI (3 pacientes) e tardia, em 60 dias (2 pacientes) com os níveis de catecolaminas, troponina T, fração de ejeção ou presença de disfunção sistólica.

DISCUSSÃO

Todos os pacientes com tétano grave apresentaram instabilidade autonômica representada por arritmias cardíacas, ou por labilidade de pressão arterial e/ou parada cardíaca. No entanto, esses achados não foram associados ao aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas. Apesar da elevação da concentração plasmática do marcador de dano miocárdico de troponina T em 12 pacientes, o estudo não demonstrou associação com disfunção miocárdica nestes pacientes, representada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo, mas fraca associação de níveis de troponina T com instabilidade pressórica e idade mais elevada durante a instabilidade autonômica.

Instabilidade autonômica e catecolaminas plasmáticas

A variação de hipertensão e hipotensão, taquicardia e sudorese, características da instabilidade autonômica no tétano, sugerem intensa atividade simpática (9) e têm sido associadas a níveis altos de catecolaminas, principalmente noradrenalina (13, 14). Trabalhos prévios, com este tipo de pacientes, em pequenas séries ou relatos de casos mostraram resultados contraditórios, tendo sido encontrados tanto níveis elevados (6, 30) como normais (12), na excreção urinária de catecolaminas. Um estudo utilizando

catecolaminas plasmáticas, em pacientes com distúrbios hemodinâmicos, demonstrou dosagens altas de adrenalina e noradrenalina nos que desenvolveram hipertensão precoce e durante a crise hipertensiva. (10). Em um relato de caso de um paciente tetânico foram demonstrados níveis elevados de catecolaminas, similarmente aos do feocromocitoma, durante crise hipertensiva e catecolaminas normais durante a fase normotensa (11). O conjunto destas observações sugere associação entre níveis elevados de catecolaminas, instabilidade autonômica e alteração da performance cardíaca. Há autores, porém, que consideram que os distúrbios vasomotores no tétano grave resultam de alterações da resistência vascular sistêmica secundárias ao envolvimento do sistema nervoso central (21, 22, 31), não permitindo, portanto, conclusões definitivas.

No presente estudo, os pacientes apresentaram catecolaminas plasmáticas, medidas por HPLC, dentro da normalidade durante a instabilidade autonômica, inclusive com níveis médios mais altos após a recuperação do tétano. No entanto, quando consideradas as dosagens individualmente, observou-se uma variação nesses níveis plasmáticos, principalmente nas concentrações de dopamina. Durante a coleta de sangue realizada no período de instabilidade autonômica, os níveis de pressão arterial foram variáveis, mas a maioria apresentava PAM inferior a 80 mmHg e apenas 2 pacientes exibiam PAM superior a 120 mmHg, portanto diferentes dos níveis pressóricos relatados por outros autores (6,10, 11, 30). Também os níveis mais baixos de catecolaminas, ainda que normais, durante a instabilidade autonômica, podem ser explicados pelo tratamento farmacológico e pelos recursos atualmente disponíveis em UTI, permitindo que o paciente seja mantido em sedação profunda, com controle das contraturas e em ventilação mecânica adequada às suas necessidades. Isto possibilita uma diminuição do gasto energético e do estresse que

contribuem para a produção de catecolaminas, uma vez que a atividade muscular, o uso de drogas simpaticomiméticas e o estresse emocional estão relacionadas ao aumento dessas substâncias (6). Após a recuperação do tétano, sem anestesia e em condições normais, as catecolaminas plasmáticas retornariam a seus níveis habituais. Nos trabalhos referidos previamente (6, 11, 30), as atuais estratégias de tratamento não eram disponíveis, limitando, portanto, comparações diretas com este estudo.

Troponina T

Atualmente as troponinas são os marcadores preferidos para detecção de dano miocárdico por sua quase total especificidade, bem como por sua alta sensibilidade, refletindo até mesmo zonas microscópicas de necrose (32). A determinação da TnT-c tem valor diagnóstico na miocardite, no infarto agudo do miocárdio, na monitorização da evolução da angina instável e na avaliação de risco associado (32, 33). Em pacientes com insuficiência renal, a troponina T detectada é de origem cardíaca, e dados clínicos obtidos também sugerem maior risco de complicações cardiovasculares (34, 35).

Na presente série, 12 pacientes apresentaram níveis elevados deste marcador, sendo que 6 com valores acima de 0,1ng/ml, sem associação com áreas de necrose ao eletrocardiograma. Um único trabalho experimental mostrou aumento significativo de creatinfosfoquinase e alfa-hidroxiacetato desidrogenase, sugerindo necrose miocárdica pela ação da toxina tetânica (19). Durante o período de coleta da troponina T, 5 pacientes apresentaram creatinina entre 1,0 e 1,5, na presença de insuficiência renal aguda, e todos os pacientes estavam em uso de antibiótico pelo tétano ou por infecções associadas (12 pacientes), o que poderia ter influenciado os níveis de troponina T (34-36). Na análise

bivariada, houve associação do aumento da troponina T ($>0,01$ ng/ml) com idade mais elevada, maior delta de pressão sistólica e delta da PAM durante a instabilidade autonômica. Já, no momento da coleta, observou-se relação inversa com a pressão sistólica e fraca associação positiva com a variação da pressão diastólica e PAM, sugerindo que a instabilidade pressórica foi a maior responsável pela elevação dos níveis de troponina nestes pacientes.

Estes achados do aumento plasmático da troponina T são similares aos observados em pacientes com sepse e choque séptico, em que o aumento das troponinas tem sido demonstrado, em associação ou não com disfunção miocárdica. Em um estudo de pacientes com choque séptico, por exemplo, a troponina I positiva ($>0,1$ ng/ml) ocorreu nos mais idosos, com maior escore APACHE II no diagnóstico, com tendência a menor sobrevida e com história mais freqüente de hipertensão e infarto do miocárdio. Na análise multivariada, tanto a troponina T como a troponina I foram exclusivamente associadas com disfunção miocárdica (37). Relato de casos em sepse também mostrou elevação da troponina I em pacientes criticamente enfermos sem doença coronariana, sendo que houve correlação com disfunção miocárdica detectada pela fração de ejeção em ecocardiograma bidimensional, podendo ser um marcador de dano miocárdico nestes pacientes (38). Outro trabalho, de casos e controles, igualmente mostrou elevação de troponina I em 85% dos pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse ou choque séptico, mas 41% dos pacientes apresentavam pneumonia por a *S. pneumoniae*, enquanto os controles e os que não tinham infecção tinham troponina I negativa, não sendo possível definir qual o mecanismo de elevação da troponina (36). Também foram estudados marcadores biológicos de necrose miocárdica (troponina I, creatinoquinase - CK, creatinoquinase

massa - CKMB massa e mioglobina) em pacientes em choque séptico e em choque hipovolêmico. Houve elevação de todos os marcadores, mas a associação maior foi com o grau e a duração da hipotensão apesar de não haver associação com áreas de necrose no ECG (39). Portanto, o conjunto destes dados sugere que eventos como SIRS, sepse e instabilidade pressórica podem influenciar a elevação das troponinas, sem ocorrência evidente de necrose miocárdica, similarmente ao que ocorreu neste estudo.

Ecocardiografia transtorácica

Trabalhos prévios em tétano grave com instabilidade autonômica sugerem a presença de disfunção miocárdica, secundária à necrose miocárdica pela toxina tetânica e aos níveis de elevados de catecolaminas (8, 9, 15-17, 40). Um estudo utilizando monitorização hemodinâmica invasiva em 27 pacientes tetânicos comparados a voluntários normais também sugeriu disfunção miocárdica. Nesse trabalho, os pacientes mais graves foram menos capazes de melhorar a performance cardíaca, sendo mais suscetíveis a hipotensão e choque durante a evolução do tétano (20). Explicações para tais achados não são claras, podendo ocorrer desde a súbita perda do estímulo das catecolaminas até a lesão direta do miocárdio pela toxina tetânica (20-22). No entanto, em nenhuma pesquisa foi feita avaliação da função ventricular esquerda por ecocardiografia, método que permite adequada quantificação da função ventricular e determinações de anormalidades valvulares e da função diastólica com Doppler (41). A monitorização hemodinâmica através do cateter em artéria pulmonar utilizado no estudo de Udawadia, avalia débito cardíaco e pressões do coração direito, mas é suscetível a vários erros e limitações técnicas, razão pela qual é considerado o método de eleição para avaliação da função ventricular (23).

Nesta pesquisa, a avaliação ecocardiográfica durante a instabilidade autonômica, identificou a presença de doenças de base, tais como estenose aórtica, insuficiência mitral e disfunção diastólica, não sendo demonstrada disfunção ventricular sistólica. Estes achados foram confirmados na ecocardiografia transtorácica em condições ideais após recuperação do tétano. Portanto, na amostra de tétano grave, não foi evidenciada disfunção miocárdica associada à instabilidade autonômica nem alteração segmentar na ecocardiografia sugestivas de áreas de sofrimento isquêmico. Estes achados foram compatíveis com a ausência de áreas de isquemia ou necrose no ECG, apesar dos níveis aumentados de troponina T.

Limitações do estudo

Os resultados deste estudo devem ser analisados levando-se em conta limitações específicas. A cromatografia líquida de alta resolução é considerada um método confiável para pesquisa de catecolaminas plasmáticas, apesar de não ser particularmente sensível, uma vez que são necessárias grandes variações na atividade simpática nervosa para alterar significativamente os níveis plasmáticos (42). Neste estudo foi realizada apenas uma medida de catecolaminas durante a instabilidade autonômica, o que pode não ter coincidido com o maior pico de produção destas substâncias, talvez sendo necessárias dosagens seriadas para melhor definição. É possível que estudos com maior poder estatístico demonstrem associações sutis aqui não detectadas. Também este estudo não é comparável aos anteriores, uma vez que o manejo dos pacientes não incluía as opções terapêuticas atualmente disponíveis.

CONCLUSÕES

Neste estudo envolvendo pacientes com tétano grave, não se observou aumento dos níveis de catecolaminas circulantes durante o período de instabilidade autonômica ou após a recuperação do tétano. Também não houve associação entre os níveis de catecolaminas e variações dos parâmetros cardiovasculares no período de instabilidade autonômica. Além disto, não foi observada a presença de disfunção miocárdica avaliada pela fração de ejeção através da ecocardiografia transtorácica seqüencial. O dano miocárdico identificado por aumento dos níveis de troponina T, foi associado à instabilidade pressórica e à idade mais avançada. Portanto, os dados não indicam que distúrbios autonômicos no tétano sejam dependentes de variações adrenérgicas ou decorrentes de alteração da performance cardíaca. É possível que outros mecanismos, talvez de origem central, tenham papel principal na gênese da disfunção autonômica no tétano, e que níveis aumentados de catecolaminas e disfunção miocárdica contribuam de forma menos importante. Estudos experimentais seriam desejáveis para melhor esclarecer a relação causa-efeito de tais fenômenos.

BIBLIOGRAFIA

1. Trujillo MH, Castillo A, Espanã J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus -analysis of 641 cases. Chest 1992;1:63-65.
2. Dire JD. Tetanus. eMedicine Journal, 2001,2(5)

www.emedicine.com/EMER/topic574.htm

3. Patel JC, Mehta BC. Tetanus: study of 8,697 cases. *Indian J Med Sci* 1999;53(9):393-401.
4. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:292-301.
5. Brauner JS, Vieira SRR, Bleck TP. Changes in severe accidental tetanus mortality in ICU during two decades in Brazil. *Intensive Care Medicine* 2002;28:930-935
6. Kerr JH, Trawis KW, Prys-Roberts C, Crampton SA, Spaulding JMK. Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. *Lancet* 1968;2:236-241.
7. Ambasche N, Lippold OCH. Bradycardia of central origin produced by injections of tetanus toxin into the vagus nerve. *J Physiol* 1949;108:186-196.
8. Tsueda K, Oliver PB, Richter RW. Cardiovascular manifestations of tetanus. *Anesthesiology* 1974;40:588-592.
9. Clifton B. Hypotension associated with tetanus. *Lancet* 1964;1:785-788.
10. Keilty SR, Gray RC, Dundee JW, McCullough H. Catecholamine levels in severe tetanus. *Lancet* 1968:195.
11. Domenighetti GM, Savary G, H. S. Hyperadrenergic syndrome in severe tetanus: extreme rise in catecholamines responsive to labetalol. *BMJ* 1984;288:1483-4.
12. Pearce DJ. Proceedings of a Symposium on tetanus in Great Britain. In: Ellis M, ed. . Great Britain: Leeds, 1967:31.
13. Raab W, Krzywanek HJ. Cardiovascular sympathetic tone and stress response related to personality patterns and exercise habits - A potential cardiac risk and screening test. *Am J Cardiol* 1965;16:42-53.

14. Moss AJ, Vittands I, Schenke EA. Cardiovascular effects of sustained norepinephrine infusions. 1. Hemodynamics. *Circ Res* 1966;18:596-604.
15. Lassen HCA, Bjorneboe M, Ibsen B, et al. Treatment of tetanus with curarization, general anesthesia, and intratracheal positive pressure ventilation. *Lancet* 1954;11:1040-1044.
16. Alhady SMA, Bowler DP, Reid HA. Total paralysis regimen in severe tetanus. *BMJ* 1960;1:540-546.
17. Vakil BJ, Mokashi JM, Tulupule TH, tetanus et al. Cardiocirculatory disturbances in tetanus. A clinico experimental study. In: Patel J, ed. *Proc 1st Internat Conf on Tetanus*. Bombay, 1965:255-276.
18. Richter RW, Lyons MD, Cave HG, al. e. Myocardial conduction system lesions in tetanus. *Clin Res* 1969;17:374.
19. Lundgaard-Hansen P, Stirnemann H, Richterich R. Srumenzymveraenderungen bei klinischem un experimentellem tetanus. *Chir Acta* 1966;33:5-8.
20. Udawadia FE, Sunavala JD, Jain MC, et al. Haemodynamic studies during the management of severe tetanus. *Quaterly Journal of Medicine* 1992;83(302):449-60.
21. James MFM, Manson EDM. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus. *Intensive Care Med* 1985;11:5-12.
22. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of literature. *Br J Anaesth* 2001;87:477-87.
23. Davidson JC, Bonow RO. Cardiac Catheterization. In: Braunwald E, Zipes, D.P., Libby, P, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2000:359-386.

24. Abblett JLL. Analysis and main experiences in 82 patients treated in the Leeds Tetanus Unit. In: M E, ed. Symposium on tetanus in Great Britain,. London: Boston Spa, UK: National Lending Library, 1967:1-10.
25. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: W.M.Scheld RJW, and D.T.Durack, ed. Infections of the Central Nervous System. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997:629-653.
26. Baum H. Evaluation and clinical performance of a second generation cardiospecific assay for troponin T. Clin Chem 1997;43(10):1877-84.
27. Corporation RD. International Elecsys 1010 study, cardiac markers. Troponin T stat (short turn around time), cardiac T. Indianapolis, IN, USA: Roche Diagnostics Corporation, 1999:
28. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Clin Chem 1998 1998;44(3):494-501.
29. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo A, Weyman A. Recommendations regarding quantittation in Mmode echocardiography: results of a survey of echocardiography measurements. Circulation 1978;58:1072-86.
30. Kanerek DJ, Kaufman B, Zwi S. Severe sympathetic hyperactivity associated with tetanus. Arc Intern Med 1973;276:447-592.
31. Toothill C, Dykes JRW, Ablett JLL. Urinary catecholamine metabolites concentrations in tetanus. Br J Anaesth 1970;42:524-530.
32. Braunwald E. ACC/AHA. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. JACC 2000;36:970-1062.

33. Redefined MI. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *JACC* 2000;36:959-69.
34. Muller-Bardorff M, Schweikhart B, Giannitsis F, Schwarz B, Agrawal B, Katus HA. Troponin T in patients with renal failure. *Clin Chem* 1998;44(6):Supp A117,508.
35. Porter GA, Norton TL, Bennet WM. Troponin T (TnT), a predictor of death in chronic hemodialysis patients (CHDP). *Am J Kidn Diseases* 1998;31:A27.
36. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation da troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965-969.
37. Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huygens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-657.
38. Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Medicine* 1999;25(10):1165-1168.
39. Arlati S, Brenna L, Prencipe A, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000;26(1):31-37.
40. Kloetzel K. Clinical patterns in severe tetanus. *JAMA* 1963;185:559-567.
41. Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiography. In: Braunwald E, Zipes, D.P. and Libby, P., ed. *Heart disease: a text book of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 6th, ed, 2000:160-236.
42. Esler M. The symphathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearence in normal blood pressure control in aging and hypertension. In: Laragh J, Brenner

BM, ed. Hypertension: pathophysiology. Diagnosis and management. second ed. New York: Raven Press Ltd., 1995:755-73.

ABSTRACT

NEUROHUMORAL AND CARDIOVASCULAR PROFILE OF PATIENTS WITH SEVERE TETANUS

Brauner J S; Clausell N.

ICU from Hosp. N.S. Conceição and Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brazil

INTRODUCTION

Autonomic dysfunction (AI) is associated with high mortality in severe tetanus patients. The common hyperadrenergic status present in tetanus is thought to be associated to myocardial injury by tetanus toxin and to increased levels of catecholamines. However, it is unclear whether this injury results in left ventricular dysfunction.

METHODS

Twenty one patients with severe tetanus (Ablett modified score) were consecutively enrolled and simultaneously submitted to a two-dimensional echocardiogram to evaluate left ventricular ejection fraction (LVEF) and to determinations of troponin T (cTnT), a myocardial injury marker, and catecholamines (dopamine, norepinephrine, epinephrine and total catecholamines) during the first week of autonomic instability, and following tetanus recovery. Two-by-two tables were used to compare continuous and normally distributed variables and Chi-square for categorical variables. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

The mean age of tetanic patients was 46 ± 17 years, with APACHE of 9.0 ± 5.7 . The mean duration of incubation period, onset period and symptomatic period was 7.0 ± 3.3 days, 3.1 ± 3.3 days and 40 ± 10 days, respectively. All patients had both blood pressure and heart rate instability. Two patients had cardiac arrest. Mortality was 14% (3 cases). Mean LVEF was 67 ± 6.8 % during a AI and 65 ± 6.8 % after tetanus recovery, $p= 0.4$. Six patients (28%) had cTnT >0.01 ng/ml and six patients (28%) had cTnT >0.1 ng/ml during AI. There were casual increases in concentrations of dopamine, epinephrine, norepinephrine, however no increase in total catecholamines levels were observed in AI or in the recovery period, $p>0.05$. Spearman correlation showed lack of association between clinical features of autonomic instability with levels of catecholamines, LVEF and higher concentrations of cTnT. There were a weak association of higher level of cTnT with pressoric instability and old persons during automic instability.

CONCLUSION

Although higher levels of troponin T were detected during AI, this was not associated with left ventricular dysfunction in tetanic patients. Higher levels of troponin were associated with older age and variations in blood pressure. The data do not support the hypothesis that autonomic disturbances in tetanus are secondary to adrenergic variations or cardiac dysfunction.

NEUROHUMORAL AND CARDIOVASCULAR PROFILE OF PATIENTS WITH SEVERE TETANUS

INTRODUCTION

Tetanus is a major cause of mortality in non-industrialized countries, and is still found in developed countries (1). The current mortality rate is about 45% (2, 3). Autonomic dysfunction, sudden death and complications of a prolonged critical disease, such as nosocomial infections, thromboembolism and gastrointestinal hemorrhages, are the main causes of death (4).

In a previous study we showed that autonomic instability (blood pressure and heart rate lability) occurred in 100% of our patients, and that 35% of the deaths were directly associated with the symptomatic period, cardiac arrest and hypotension, and inversely associated with the duration of the onset period (5).

Autonomic dysfunction, which occurs several days after onset and becomes more severe ten to 14 days after diagnosis, is a syndrome characterized by labile or sustained hypertension, tachycardia, arrhythmias, high oxygen consumption, peripheral vasoconstriction, profuse sweating, hyperthermia, increased urinary excretion of catecholamines, and, in some cases, hypotension (6).

Bradycardia is also occasionally noticed, as well as hypotension without previous evidence of an increase in sympathetic tone, which suggests parasympathetic system or basal nucleus dysfunction leading to excessive vagal activity (7, 8). Hypertension, hypotension, tachycardia and sweating suggest intense sympathetic activity (9). Keilty and

colleagues showed that most of these clinical findings are associated with high plasma catecholamine levels (10).

In a report of a severe case of tetanus, clinical signs and catecholamine levels were similar to those found in cases of pheochromocytoma (11). Other authors, however, found normal excretion and plasma catecholamine levels in patients with tetanus (12, Keilty, 1968 #162), which suggests that the controversy remains about the association of elevated catecholamine levels and autonomic instability.

The prolonged stimulation of the sympathetic nervous system or the continuous release of catecholamines may cause vascular and myocardial damage (13, 14). In severe tetanus, cardiac damage may be demonstrated by histologic evidence of myocardial necrosis and involvement of the conduction system (15-17), which may explain the association with sudden cardiac arrest in these patients (18). A significant increase of creatine phosphokinase and alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase enzymes was observed in an experimental model, which suggests myocardial necrosis caused by the tetanus toxin (19). Finally, an invasive hemodynamic study with 27 patients with severe tetanus also suggested myocardial dysfunction (20). To explain these findings, it was suggested that patients with more severe tetanus have a poor myocardial performance, and are more susceptible to hypotension and shock associated with either a sudden loss of catecholamine stimulation or myocardial damage caused by the direct action of the tetanus toxin (20-22).

However, in spite of the data supporting myocardial dysfunction and damage in severe tetanus, no systematic evaluations of the cardiac function have been made, except those that used hemodynamic monitoring, a controversial method for the accurate evaluation of cardiovascular function (23). In our study of patients with severe tetanus, we

evaluated the temporal behavior of catecholamines in relation to the cardiovascular variables obtained from two-dimensional echocardiography at two time points: during autonomic instability and after recovery from tetanus. We also evaluated myocardial damage by measuring the levels of the biological marker troponin T in the period of autonomic instability.

PATIENTS AND METHODS

Study population

This cohort study included all patients with a diagnosis of severe tetanus consecutively admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of two general hospitals (Hospital Nossa Senhora da Conceição and Hospital de Clínicas de Porto Alegre) from September 1999 to May 2001. Data were prospectively collected without interference in treatment. This research was approved by the Ethics Committees of both hospitals. The patients' legal representatives signed an informed consent document.

Clinical profile

The modified Abblett's scale was used for the diagnosis of severe tetanus. This scale is based on clinical signs and symptoms: important rigidity, frequent generalized spasms, dysphagia, respiratory involvement or apnea. (24, 25) We studied the following variables: age, sex, temporal development of symptoms, periods of the disease, clinical characteristics, clinical and infectious complications, electrocardiogram (EKG), ventricular function, plasma catecholamine and troponin T levels. We used APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) as the severity score for ICU patients.

The analysis of the temporal development of symptoms consisted of the evaluation of incubation period (IP), from spore inoculation to the first symptom, onset period (OP), from the first symptom to the first reflex spasm, and symptomatic period (SP), from the first symptom to the last reflex spasm, including the onset period. Recovery was confirmed by the absence of reflex spasm after curare and benzodiazepine medication were reduced.

Evaluation of autonomic profile and catecholamine levels

Autonomic instability was recorded whenever continuous noninvasive monitoring (monitor: 66S, Hewlett-Packard, USA) identified blood pressure and heart rate lability, arrhythmias and/or cardiorespiratory arrest. At the end of the first week of autonomic instability (AI) and after recovery from tetanus (PR), a 10 ml sample of blood was collected into a tube containing EDTA and kept under refrigeration. The sample was immediately centrifuged at 5° C, plasma was placed in 1.5 ml Eppendorf tubes and stored at –80° C for later measurement of plasma catecholamines. Catecholamine concentrations were measured at CRIESP laboratory (São Paulo, Brazil) using high performance liquid chromatography (HPLC). Tests measured adrenaline, noradrenaline, dopamine and total catecholamines. Levels detected in normal volunteers range from 100 to 282 pg/ml for adrenaline, 145 to 352 pg/ml for noradrenaline, 49 to 189 pg/ml for dopamine, and 245 to 682 pg/ml for total catecholamines (data provided by CRIESP laboratory).

Evaluation of myocardial damage during autonomic instability

During autonomic instability, the blood samples collected were also used for the evaluation of plasma troponin T concentrations. The test for this measurement is manufactured by one single laboratory, which leads to uniformity of the cutoff points (26). Troponin T (cTnT) measurements were carried out at the Laboratório de Análises Clínicas (Clinical Analysis Laboratory) at Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brazil, with the use of a sandwich electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA), Elecsys Troponin T STAT (Roche, Germany), a third-generation test with two monoclonal antibodies directed against

human cardiac troponin T. In this test, the detection band ranges from 0.01 ng/ml to 25.00 ng/ml, with crossed reaction analytic specificity for skeletal muscle troponin T, cardiac troponin I, skeletal muscle tropomyosin, light chain human cardiac myosin lower than 0.003%, and 0.1% human cardiac tropomyosin. For 99% of the healthy volunteers, the cutoff point was lower than 0.01 ng/ml, and the cutoff point for myocardial infarction was 0.1 ng/ml (27-29).

Echocardiography functional evaluation

Two-dimensional color Doppler echocardiography was performed at the two collection time points (AI and PR) to measure ventricular diameters and ejection fraction. We used M-mode to calculate ejection fraction (Teicholtz method) in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography. We also evaluated the following: systolic fractional shortening, left ventricular hypertrophy or anatomic alterations (30). These data were recorded and later re-evaluated by another blinded echocardiographer.

Statistical analysis:

Continuous variables are described as means and standard deviation; categorical variables are described by means of frequency tables and proportions. Bivariate analysis was used to analyze the association between variables. Student *t* test was used to compare the continuous and normally distributed variables; Mann Whitney test for the asymmetric continuous variables, and the chi-square test for the categorical variables. Significance level was $p < 0.05$ for all the comparisons.

RESULTS

Clinical profile

We evaluated 21 patients with severe tetanus, 18 (90.5%) men and 3 (9.5%) women, mean age 46.7 ± 17.2 , and APACHE II score 9.0 ± 5.7 . Incubation period was 7.0 ± 3.7 days, onset period was 3.1 ± 3.3 days, and symptomatic period was 40.1 ± 10.2 days. All patients were mechanically ventilated (mean 41.4 ± 11.9 days) and stayed in the ICU for 44.8 ± 12.8 days. Mortality rate was 14.3% (three patients). Seven (33%) patients had chronic obstructive pulmonary disease (COPD), six (28%) were alcoholics, three had systemic hypertension, and three had ischemic cardiopathy.

The most frequent clinical and infectious complications were: pulmonary atelectasis (57%), respiratory insufficiency (100%), renal insufficiency (24%), respiratory infection (90%), urinary infection (81%), and central line infection (38%). Individual clinical characteristics are shown in Table 1.

Table 1. Clinical and laboratory findings during autonomic instability at time of collection.

Patient	age	APACHE	MBP	HR	CREAT	TROP T	Infection	Germ	AB
MAPRR	20	6	145	129	0.8	<0.01	Blood	S.aureus	vancomycin
VPO	48	3	110	127	1.1	0.012	-	-	penicillin
MSR	54	4	49	109	0.5	0.07	respiratory central line	S.aureus	vancomycin
JP	50	8	84	124	0.6	<0.01	respiratory	?	cefuroxime
JRS	74	10	78.6	122	1.4	0.306	-	-	penicillin
ESB	19	6	62	81	0.8	<0.01	-	-	penicillin
CEO	53	8	78.6	92	0.5	0.135	respiratory	S.aureus	vancomycin
RAB	57	6	69	74	1.1	0.015	-	-	penicillin
JOR	57	15	100.6	129	1.0	0.028	osteomyelitis	-	ofloxa, metro
JBS	48	10	90	98	0.7	0.02	-	-	penicillin
GS	36	11	67	96	1.0	0.045	respiratory	S.aureus	vancomycin
SBD	33	15	88	71	0.8	0.105	respiratory	?	cefipime
LCCM	48	4	93.6	62	0.6	<0.01	respiratory	P. mirabilis	ampisulbact
MJO	29	1	87	88	0.7	<0.01	-	-	penicillin
JCWV	20	5	290	133	0.7	<0.01	respiratory	?	ampisulbact
IMR	60	23	66	86	0.7	<0.01	respiratory	P. aeruginosa	ampisulbact
MS	70	11	48.3	78	1.1	0.137	Blood	S.aureus	vancomycin
ER	44	11	75	81	1.1	0.135	Blood	Skin infection	oxacillin
LSLF	36	10	70	100	1.0	<0.01	-	-	ampicillin
MLS	82	21	24	92	1.5	0.2135	-	-	penicillin
JS	44	2	126	75	1.0	<0.01	-	-	penicillin
Mean (SD)	46.7 (17.2)	9 (5.7)	81.3 (26.7)	97.4 (22.1)	0.9 (0.2)	0.6 (0.08)			

Mean (SD) = mean (standard deviation); MBP = mean blood pressure; HR = heart rate; CREAT = creatinine; TROP T = troponin T; AB = antibiotic (ofloxa = ofloxacin; ampisulbact = ampicillin/sulbactam; metro = metronidazole)

Autonomic profile

All patients had autonomic instability characterized by blood pressure or heart rate lability, other arrhythmias or cardiac arrest. During autonomic dysfunction, mean maximum heart

rate was 143.2 ± 17.6 bpm, and mean minimum heart rate was 59.0 ± 18.4 bpm. Mean blood pressure (MBP) during hypertension periods ranged from 109.6 to 199.6 mmHg, and from 15 to 73 mmHg during hypotension periods (Table 2). At the time, patients were taking diazepam (mean dose = 33.91 ± 8.04 mg/hour), pancuronium (mean dose = 0.83 ± 0.084 microgram/kg/hour) and morphine (mean dose = 4.46 ± 4.57 mg/hour). All patients were taking antibiotics (nine for tetanus only, and 12 for other infections too – Table 1).

Table 2. Autonomic instability

	N (%)	Mean \pm standard deviation
Sinus tachycardia	21 (100)	
Atrial fibrillation	1 (4.9)	
Bradycardia *	10 (47.61)	
Cardiac arrest	2 (9.52)	
Hypertension (MBP)	18 (85.7)	139.33 ± 23.33
Hypotension (MBP)	10 (47.61)	45.84 ± 15.99

*2 patients had third-degree AV block and required pacemaker implantation

Catecholamine levels

Catecholamine concentrations were measured during the first week of autonomic instability and after recovery from tetanus. When plasma concentrations in the two periods (AI and PR) were compared, we observed that levels of adrenaline (195.38 ± 83.59 v 239.41 ± 105.59 pg/ml) noradrenaline (218.71 ± 88.79 v 261.00 ± 96.51 pg/ml), dopamine (198.95 ± 109.09 v 204.58 ± 111.48 pg/ml) and total catecholamines (414.09 ± 138.51 v $500.41 \pm$

174.61 pg/ml) where higher after recovery from tetanus, although still within normal levels and without statistical significance (Fig. 1). Individual measurements showed levels above normal for dopamine in 11 patients, adrenaline in three patients, and noradrenaline in one patient during autonomic instability.

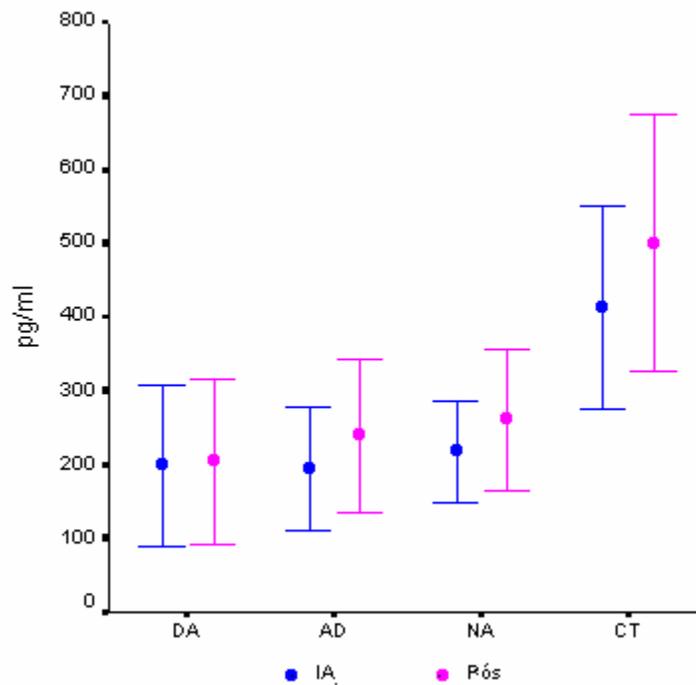


Figure 1. Graph with comparison of catecholamine levels at the two collection time points. Mean and standard deviation values: DA = dopamine, AD = adrenaline, NA = noradrenaline, TC = total catecholamines in pg/ml, AI = autonomic instability, and Post = after recovery from tetanus.

Troponin T concentrations and electrocardiogram

The analysis of plasma troponin T concentrations during the autonomic instability revealed that nine patients had values lower than 0.01 ng/ml, and 12 patients had values greater than 0.01 ng/ml. Of these, six patients had troponin T concentrations greater than 0.1 ng/ml. All patients were receiving antibiotics at the time of collection: eight patients were taking benzylpenicillin for tetanus, and the others had other concomitant infections (Table 1).

Patients with plasma troponin T concentrations greater than 0.01 ng/ml (N=12) had greater delta systolic pressure values (142.3 ± 50.3 mmHg v 99.3 ± 20.2 mmHg, $p = 0.026$) greater delta MBP values (106.2 ± 39.6 mmHg v 76.6 ± 20.6 mmHg, $p = 0.056$) and were older (54.7 ± 14.7 v 36.2 ± 15.1 years, $p = 0.01$) than patients with troponin T < 0.01 pg/ml.

Findings of EKG performed at different time points did not differ from those of EKG performed when patients entered the study (including the fact that no Q wave was identified), except for arrhythmias (Table 2).

Transthoracic two-dimensional echocardiography

Transthoracic two-dimensional echocardiography with Doppler was performed at the bedside during autonomic instability. It revealed that six patients had left ventricle hypertrophy, two patients had aortic stenosis, three had mild mitral valve insufficiency, and one had tricuspid valve insufficiency. Five patients had diastolic dysfunction. These findings were confirmed by the results of transthoracic echocardiography performed in the echocardiography laboratory under optimal conditions, after recovery from tetanus.

Mean ejection fractions measured during autonomic instability and after recovery were $67.5 \pm 6.8\%$ and $65 \pm 6.8\%$ ($p = 0.41$). One patient had an ejection fraction of 47% during

autonomic instability and 52% after recovery. The shortening systolic fraction in this group was $38.3 \pm 7.9\%$ and $38.9 \pm 6.7\%$, $p = 0.62$, for the two examinations.

Association between troponin T, catecholamines and hemodynamic variables

Troponin T was inversely associated with systolic pressure ($r = 0.5290$, $p = 0.01$), but not with diastolic pressure ($r = -0.3464$, $p = 0.12$) or heart rate ($r = -0.0745$, $p = 0.74$) during collection in the autonomic instability period. Patients with a greater variation of diastolic pressure and MBP in this period showed a weak but significant positive association with troponin T. There was no association with plasma catecholamine and troponin T levels (Table 3).

Table 3. Spearman correlation coefficient for troponin T and catecholamines, delta pressure values and ejection fraction during autonomic instability.

	r	P
Dopamine	-0.1759	0.446
Adrenaline	0.2389	0.297
Noradrenaline	- 0.2030	0.377
Total catecholamines	0.077	0.740
Delta SP	0.3742	0.095
Delta DP	0.4187	0.059
Delta MBP	0.4371	0.048
Ejection fraction	-0.0034	0.98

SP = systolic pressure; DP = diastolic pressure; MBP = mean blood pressure.

There was no association between deaths in the ICU (three patients) or deaths up to 60 days later (two patients) and the levels of catecholamines, troponin T, ejection fraction or systolic dysfunction.

DISCUSSION

In our study of patients with severe tetanus, all patients had autonomic instability characterized by cardiac arrhythmias, blood pressure lability, and/or cardiac arrest. However, these findings were not associated with an increase in plasma catecholamine levels. In spite of the plasma concentration increase of the myocardial damage marker troponin T in 12 patients, our findings do not show an association with myocardial dysfunction, as assessed by the left ventricle ejection fraction, but only a mild association of troponin T with pressure instability and more advanced age during autonomic instability.

Autonomic instability and plasma catecholamines

The variation of hypertension and hypotension, tachycardia and sweating, characteristic of autonomic instability in tetanus, suggest intense sympathetic activity (9), and has been associated with high catecholamine, mainly noradrenaline, levels (13, Moss, 1966 #137). Previous studies of small series of the same type of patients and some case reports showed contradictory results, reporting elevated (6, 31) or normal (12) levels of urinary catecholamine excretion. Another study of plasma catecholamines in patients with hemodynamic disorders found high levels of adrenaline and noradrenaline in patients that developed early hypertension and in patients during the hypertensive crisis (10). In a case

report, elevated catecholamine levels, similar to pheochromocytoma findings, were observed in a patient with tetanus during hypertensive crisis, and normal catecholamine levels during the normotensive phase (Domenighetti, 1984 #119]. These observations, in small series or case reports, suggest an association between elevated catecholamine levels, autonomic instability, and changes in cardiac performance. However, other authors believe that the vasomotor disorders in severe tetanus result from changes in systemic vascular resistance secondary to the involvement of the central nervous system (21, 22, 32), and definitive conclusions can not be drawn.

In our study, plasma catecholamine levels measured by HPLC were within normal ranges during autonomic instability, and mean levels were even higher after recovery from tetanus. However, when levels for individual patients were analyzed, we noted a variation in plasma levels, especially in dopamine concentrations. During collection in the autonomic instability period, blood pressure readings were variable, but most MBP values were lower than 80 mmHg, and only two patients had MBP greater than 120 mmHg, values that differ from pressure readings reported by other authors (10, Kerr, 1968 #37, 11, 31). Also, the lower – though normal – catecholamine concentrations during autonomic instability may be explained by the pharmacological treatment and resources available in ICUs, which allow the patient to be kept under deep sedation to control spasms and on adequate mechanical ventilation. These resources contribute to a decrease in the energy expenditure and stress, factors that stimulate the production of catecholamines since muscular activity, sympathetic agonist drugs and emotional stress are associated with the increase of these substances (6). After recovery from tetanus, without anesthesia and under normal conditions, plasma catecholamines should return to their usual concentrations. At the time the series of patients

mentioned above (6, 11, 31) were studied, treatment strategies that we have today were not yet available, and those findings cannot truly be compared with our study.

Troponin T

Nowadays troponins are the markers of choice for the detection of myocardial damage because of their almost total and absolute specificity, as well as their sensitivity, which reflects even microscopic zones of necrosis (26). The determination of troponin T has diagnostic value in myocarditis, acute myocardial infarction, monitoring unstable angina, and evaluation of associated risk (26, 33). Troponin T in patients with renal insufficiency has a cardiac origin, and may also suggest a higher risk of cardiovascular complications (34, 35).

In our series, twelve patients had elevated levels of this marker, and six had values greater than 0.1 ng/ml without association with necrosis areas identified by electrocardiography. One single experimental study showed elevation of cardiac enzymes in this disease, with a significant increase in creatine phosphokinase and alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase suggesting myocardial necrosis by the action of the tetanic toxin (19). During the period of troponin T collection in our study, five patients had creatinine levels greater than 1.0 and lower than 1.5 in cases of acute renal insufficiency; all patients were receiving antibiotics for tetanus or associated infections (12 patients), which might have altered troponin T levels (34-36). In bivariate analysis there was an association between increase of troponin T (>0.01 ng/ml) and more advanced age, higher delta systolic pressure values and delta MBP during autonomic instability. At the time of collection, however, we observed an inverse association with systolic pressure, a weak

positive association with diastolic pressure and MBP variations, which suggests that pressure instability was the major factor in the elevation of troponin levels in these patients.

These findings for increased plasma troponin T are similar to those for patients with sepsis and septic shock. Some studies showed that the increase of troponin concentrations is associated with myocardial dysfunction, while some other studies do not report this association. For example, in a study of patients with septic shock, positive troponin T (>0.1 ng/ml) was found in older patients with higher APACHE II scores, a tendency for shorter survival and a more frequent history of hypertension and myocardial infarction. Multivariate analysis showed that troponin T and troponin I were exclusively associated with myocardial dysfunction (37). Also, a case report of patients with sepsis showed elevation of troponin I in critically ill patients without coronary disease, and there was a correlation with myocardial dysfunction detected by ejection fraction in two-dimensional echocardiogram, which may mean it is a marker of myocardial damage in these patients (38). Another case control study also reported the elevation of troponin I concentration in 85% of the patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis or septic shock, but 41% had pneumonia caused by *S. pneumoniae*, while controls with negative troponin I concentration and control patients did not have any infection; it was, therefore, impossible to define the mechanism of increase in troponin concentrations. (36) Biological markers of myocardial necrosis (troponin I, creatine kinase-2 (mass), creatine kinase-MB-mass, and myoglobin) were also studied in patients with septic shock and hypovolemic shock. There was elevation of all the markers, but there was greater association with the degree and duration of hypotension, although there was no association with areas of necrosis on the electrocardiogram (39). Therefore, these data suggest that SIRS events,

sepsis and pressure instability may influence the elevation of troponin concentrations without myocardial necrosis, which is similar to what seems to have occurred in our study.

Transthoracic echocardiography

Previous studies of severe tetanus with autonomic instability suggest the occurrence of myocardial dysfunction secondary to myocardial necrosis caused by tetanic toxin and to elevated catecholamine concentrations (8, 9, 15-17, 40). A study using invasive hemodynamic monitoring in 27 tetanus patients compared with normal volunteers also suggested the occurrence of myocardial dysfunction. In this study, the more severely affected patients were less capable of improving cardiac performance, and were more susceptible to hypotension shock during the progression of tetanus (20). Explanations for these findings are unclear, and range from sudden loss of catecholamine stimulation to direct myocardial lesion caused by the tetanus toxin (20-22). However, no previous study used echocardiography to evaluate left ventricular function, a method that provides high quality quantification of the ventricular function, determination of valve abnormalities, and of diastolic function when Doppler is used (41). Hemodynamic monitoring through a pulmonary artery catheter, as used by Udawadia, evaluates cardiac deficit and right heart pressures, but may induce to several errors and technical limitations, and is not an adequate method for the evaluation of ventricular function (23).

In our study, echocardiography evaluation during autonomic instability identified underlying conditions, such as aortic stenosis, mitral insufficiency and diastolic dysfunction, but did not identify systolic ventricular dysfunction. These findings were confirmed by transthoracic echocardiography in ideal conditions after recovery from

tetanus. Therefore, our study of patients with severe tetanus did not reveal myocardial dysfunction associated with autonomic instability, nor regional contractility abnormalities by echocardiography suggestive of areas of ischemic distress. These findings were compatible with the absence of ischemic or necrosis areas on electrocardiogram, in spite of the elevated troponin T concentrations.

Limitations of the study

The observations made in this study should be analyzed in the light of some limitations. High performance liquid chromatography is a dependable method for the investigation of plasma catecholamines, but it is not a particularly sensitive method since it requires great variations in nervous sympathetic activity to significantly change plasma levels (42). We performed only one measurement of catecholamine concentrations during the autonomic instability period, which may not have coincided with the peak of release of these substances. Serial measurements should be conducted for a better definition. Studies with greater statistical power may demonstrate subtle associations not detected in our study. Also, our study can not be compared with previous studies because patients in those studies were treated with resources that did not include the technological options available today.

CONCLUSIONS

In this study in patients with severe tetanus, we did not observe increased circulating levels of catecholamines during the autonomic instability period or after recovery from tetanus. There was no association between catecholamine levels and variations in cardiovascular parameters during the autonomic instability period. In addition, left ventricular dysfunction was not detected by means of two dimensional echocardiography on the two occasions it was performed. Myocardial damage as assessed by troponin T levels was associated to MBP variations and to older age. Thus, our data do not support the hypothesis that autonomic disturbances in tetanus are secondary to adrenergic variations or cardiac dysfunction.

We speculate that additional mechanisms, perhaps of central origin, may play more important roles in the pathogenesis of autonomic dysfunction in tetanus, and that levels of catecholamines and cardiac dysfunction contribute less importantly. Experimental studies are required to further elucidate cause and effect relationship between these events in tetanus.

REFERENCES

1. Trujillo MH, Castillo A, Españã J, Manzo A, Zerpa R. Impact of intensive care management on the prognosis of tetanus -analysis of 641 cases. *Chest* 1992;1:63-65.
2. Dire JD. Tetanus. *eMedicine Journal*, 2001,2(5)
(www.emedicine.com/EMER/topic574.htm)
3. Patel JC, Mehta BC. Tetanus: study of 8,697 cases. *Indian J Med Sci* 1999;53(9):393-401.
4. Farrar JJ, Yen LM, Cook T, et al. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:292-301.
5. Brauner JS, Vieira SRR, Bleck TP. Changes in severe accidental tetanus mortality in ICU during two decades in Brazil. *Intensive Care Medicine* 2002;28(7):930-5.
6. Kerr JH, Trawis KW, Prys-Roberts C, Crampton SA, Spaulding JMK. Involvement of the sympathetic nervous system in tetanus. *Lancet* 1968;2:236-241.
7. Ambasche N, Lippold OCH. Bradycardia of central origin produced by injections of tetanus toxin into the vagus nerve. *J Physiol* 1949;108:186-196.
8. Tsueda K, Oliver PB, Richter RW. Cardiovascular manifestations of tetanus. *Anesthesiology* 1974;40:588-592.
9. Clifton B. Hypotension associated with tetanus. *Lancet* 1964;1:785-788.
10. Keilty SR, Gray RC, Dundee JW, McCullough H. Catecholamine levels in severe tetanus. *Lancet* 1968:195.
11. Domenighetti GM, Savary G, H. S. Hyperadrenergic syndrome in severe tetanus: extreme rise in catecholamines responsive to labetalol. *BMJ* 1984;288:1483-4.

12. Pearce DJ. Proceedings of a Symposium on tetanus in Great Britain. In: Ellis M, ed. . Great Britain: Leeds, 1967:31.
13. Raab W, Krzywanek HJ. Cardiovascular sympathetic tone and stress response related to personality patterns and exercise habits - A potential cardiac risk and screening test. *Am J Cardiol* 1965;16:42-53.
14. Moss AJ, Vittands I, Schenke EA. Cardiovascular effects of sustained norepinephrine infusions. 1. Hemodynamics. *Circ res* 1966;18:596-604.
15. Lassen HCA, Bjorneboe M, Ibsen B, al e. Treatment of tetanus with curarization, general anesthesia, and intratracheal positive pressure ventilation. *Lancet* 1954;11:1040-1044.
16. Alhady SMA, Bowler DP, Reid HA. Total paralysis regimen in severe tetanus. *BMJ* 1960;1:540-546.
17. Vakil BJ, Mokashi JM, Tulupule TH, tetanus eaCdi. Cardiocirculatory disturbances in tetanus. A clinico experimental study. In: Patel J, ed. *Proc 1st Internat Conf on Tetanus*. Bombay, 1965:255-276.
18. Richter RW, Lyons MD, Cave HG, al. e. Myocardial conduction system lesions in tetanus. *Clin Res* 1969;17:374.
19. Lundgaard-Hansen P, Stirnemann H, Richterich R. Srumenzymveraenderungen bei klinischem un experimentellem tetanus. *Chir Acta* 1966;33:5-8.
20. Udwardia FE, Sunavala JD, Jain MC, et al. Haemodynamic studies during the management of severe tetanus. *Quaterly Journal of Medicine* 1992;83(302):449-60.

21. James MFM, Manson EDM. The use of magnesium sulphate infusions in the management of very severe tetanus. *Intensive Care Med* 1985;11:5-12.
22. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of literature. *Br J Anaesth* 2001;87:477-87.
23. Davidson JC, Bonow RO. Cardiac Catheterization. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, ed. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2000:359-386.
24. Abblett JJJ. Analysis and main experiences in 82 patients treated in the Leeds Tetanus Unit. In: M E, ed. *Symposium on tetanus in Great Britain*,. London: Boston Spa, UK: National Lending Library, 1967:1-10.
25. Bleck TP, Brauner JS. Tetanus. In: W.M.Scheld RJW, and D.T.Durack, ed. *Infections of the Central Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997:629-653.
26. Braunwald E. ACC/AHA. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC* 2000;36:970-1062.
27. Baum H, all e. Evaluation and clinical performance of a second generation cardiospecific assay for troponin T. *Clin Chem* 1997;43(10):1877-84.
28. Corporation RD. International Elecsys 1010 study, cardiac markers. Troponin T stat (short turn around time), cardiac T. Indianapolis, IN, USA: Roche Diagnostics Corporation, 1999:
29. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem* 1998 1998;44(3):494-501.

30. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo A, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in Mmode echocardiography: results of a survey of echocardiography measurements. *Circulation* 1978;58:1072-86.
31. Kanerek DJ, Kaufman B, Zwi S. Severe sympathetic hyperactivity associated with tetanus. *Arc Intern Med* 1973;276:447-592.
32. Toothill C, Dykes JRW, Ablett JLL. Urinary catecholamine metabolites concentrations in tetanus. *Br J Anaesth* 1970;42:524-530.
33. Redefined MI. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *JACC* 2000;36:959-69.
34. Muller-Bardorff M, schweikhart B, Giannitsis F, Schwarz B, Agrawal B, Katus HA. Troponin T in patients with renal failure. *Clin Chem* 1998;44(6):Supp A117,508.
35. Porter GA, Norton TL, Bennet WM. Troponin T (TnT), a predictor of death in chronic hemodialysis patients (CHDP). *Am J Kidn Diseases* 1998;31:A27.
36. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O. Elevation da troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:965-969.
37. Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huygens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-657.
38. Fernandes CJ, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Medicine* 1999;25(10):1165-1168.

39. Arlati S, Brenna L, Prencipe A, et al. Myocardial necrosis inICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000;26(1):31-37.
40. Kloetzel K. Clinical patterns in severe tetanus. *JAMA* 1963;185:559-567.
41. Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiography. In: Braunwald E, Zipes, D.P. and Libby, P., ed. *Heart disease: a text book of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000:160-236. (6th, ed.
42. Esler M. The symphathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearence in normal blood pressure control in aging and hypertension. In: Laragh J, Brenner BM, ed. *Hypertension: pathophysiology. Diagnosis and management*. second ed. New York: Raven Press Ltd., 1995:755-73.

