

Disfunção Miocárdica Induzida pela Sepse / Choque Séptico

Artigo de Atualização

Myocardial Dysfunction Induced by Sepsis / Septic Shock

Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Cid Marcos David

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Prontocor Lagoa (RJ)

A diminuição da performance cardíaca é um achado comum nos pacientes com sepse/choque séptico. A disfunção miocárdica secundária à sepse seria manifestada pela dilatação biventricular e depressão da função miocárdica ventricular sistólica e diastólica, com queda na fração de ejeção e aumento do índice de volume diastólico final dos ventrículos. Os pacientes que sobrevivem à sepse grave/choque séptico demonstram capacidade de retorno à normalidade dos padrões adaptativos ao final de uma semana, porém os que não sobrevivem mantêm taquicardia persistente sem a dilatação ventricular como resposta compensatória. A disfunção miocárdica parece ser decorrente de um fator depressor do miocárdio circulante, representado pelo fator de necrose tumoral (TNF α) e interleucina (IL-1 β). A geração de óxido nítrico pode ter um papel central na depressão cardiovascular na sepse. A fase inicial parece ser dependente da geração de cGMP via constitutivo óxido nítrico sintetase (cNOS), enquanto que a fase tardia parece ser dependente do cGMP via induzível óxido nítrico sintetase (iNOS). Os autores apresentam uma revisão da fisiopatologia, das manifestações clínicas e dos fatores prognósticos da depressão miocárdica induzida pela sepse.

Palavras-chave: Disfunção miocárdica, Sepse, Choque séptico

Decrease in cardiac performance is a common finding in patients with sepsis/septic shock. Myocardial dysfunction secondary to sepsis manifests through biventricular dilatation and depression of systolic and diastolic ventricular myocardial function with an increase in ejection fraction and an increase in the end-diastolic volume of the ventricles. The patients who survived severe sepsis/septic shock show the capability to readapt to normal standards at the end of one week. However, those who did not survive it, maintain persisting tachycardia lacking ventricular dilatation as a compensatory response. Myocardial dysfunction is apparently caused by a circulating myocardial depressant factor, represented by the tumoral necrosis factor (TNF α) and interleukin (IL-1 β). The generation of nitric oxide may play a central role in the cardiovascular depression in the sepsis. The initial phase apparently depends on the generation of cGMP via constitutive nitric oxide synthetase (cNOS) while the late phase appears to be dependent on the cGMP via inducible nitric oxide synthetase (iNOS). The authors review the physiopathology, the clinical manifestations, and the prognostic factors of the sepsis-induced myocardial depression.

Key-words: Myocardial function, Sepsis, Septic shock

A diminuição da performance cardíaca é um achado comum nos pacientes com sepse/choque séptico, acarretando altas taxas de mortalidade nas unidades de terapia intensiva.

Tipicamente observa-se taquicardia, hipotensão (usualmente relativa, pela dilatação vascular),

aumento do índice cardíaco, diminuição da fração de ejeção e do índice de trabalho sistólico de ambos os ventrículos e uma aparente diminuição da contratilidade. Na tentativa de aumentar o aporte de oxigênio aos tecidos e assim diminuir a produção de ácido láctico e o conseqüente dano celular, promove-se a infusão de volume com o intuito de

Endereço para correspondência: glauucia@mls.com.br

Gláucia Maria Moraes de Oliveira | Visconde de Pirajá 330/1114 | Ipanema, Rio de Janeiro - RJ | 22410-000

Recebido em: 20/06/2006 | Aceito em: 11/07/2006

aumentar a pré-carga, obtendo-se uma dilatação dos ventrículos por resposta similar ao mecanismo de Frank-Starling^{1,2}.

Os pacientes que sobrevivem à sepse grave/choque séptico demonstram capacidade de retorno à normalidade dos padrões adaptativos ao final de uma semana, porém os que não sobrevivem mantêm taquicardia persistente sem a dilatação ventricular como resposta compensatória. Resultados conflitantes são encontrados na literatura sobre os melhores parâmetros para a avaliação da função ventricular sistólica e diastólica na sepse, principalmente no que concerne à avaliação da contratilidade e da complacência ventricular nos modelos de sepse³⁻⁵.

Vários problemas contribuem para obscurecer o entendimento das alterações cardiovasculares que ocorrem na sepse grave/choque séptico. A gravidade da doença requer tratamento imediato, o que dificulta a separação entre o processo de doença e a terapêutica empregada. Os modelos animais, dos quais se destaca o canino, não conseguem mimetizar de forma adequada os portadores dessa patologia, principalmente pela presença freqüente de condições associadas.

Fisiopatologia da depressão miocárdica na sepse

Diferente de outros tipos de choque (hipovolêmico e cardiogênico), o choque séptico é caracterizado por uma dilatação arterial e venosa, com aumento da permeabilidade capilar, ocasionando uma hipovolemia relativa, sendo por isso também chamado anteriormente de distributivo⁶⁻⁷. A síndrome hiperdinâmica causada pelo choque séptico manifesta-se pela baixa resistência vascular sistêmica, acompanhada de débito cardíaco normal ou elevado, taquicardia e elevada concentração de oxigênio no leito vascular pulmonar⁸.

A disfunção cardiovascular que ocorre na sepse é complexa e motivada por diversos fatores relacionados não só às mudanças no tônus vascular quanto também às alterações da função sistólica e diastólica dos ventrículos esquerdo e direito, tanto em humanos como em modelos animais⁹⁻¹¹.

Inicialmente demonstrou-se, através da monitoração hemodinâmica e da ventriculografia com radionuclídeo, que ocorreria uma dilatação da cavidade ventricular esquerda e conseqüente depressão da função miocárdica sistólica. Posteriormente, utilizando-se estas mesmas técnicas (termodiluição e radionuclídeo) para a avaliação da

função ventricular direita na sepse, observou-se uma queda na fração de ejeção e aumento do índice de volume diastólico final do ventrículo direito¹²⁻¹⁴.

A hipertensão pulmonar que ocorre na sepse poderia colaborar para a disfunção ventricular direita¹⁵. O deslocamento do septo interventricular para a esquerda, ocasionado pela dilatação ventricular direita, também poderia dificultar o enchimento diastólico e, conseqüentemente, a pré-carga do ventrículo esquerdo¹⁶.

A disfunção miocárdica ventricular diastólica induzida pela sepse não está ainda bem estabelecida¹⁷. Ocorreria isolada ou associada à disfunção sistólica e, nesse caso decorreria, em parte, da restrição imposta pelo pericárdio, que tenderia a promover um rápido enchimento ventricular¹⁸. O aumento da cavidade ventricular provavelmente decorre do aumento de sua complacência.

Duas hipóteses foram formuladas para explicar a disfunção miocárdica que ocorre na sepse⁵. Em voluntários humanos, nos quais se injetaram endotoxinas, observou-se uma diminuição na relação entre a pressão de oclusão pulmonar e o volume diastólico final, alterações estas que pareceram independender das modificações do volume ventricular e da resistência vascular¹⁹. Também os episódios de sepse causadas por germes gram-positivos são capazes de gerar as mesmas alterações que ocorrem quando da liberação de endotoxinas²⁰. Os dados anteriores referem-se aos estágios iniciais da sepse.

A segunda hipótese baseia-se na observação de que substâncias depressoras do miocárdio seriam liberadas em resposta à prolongada isquemia esplâncnica e à hipóxia, e apareceriam mais tardiamente.

Em 1970, Lefer & Martin referem a existência, em animais, de um fator que causaria depressão miocárdica no choque séptico em modelo animal²¹. Parrilo²², Reilly²³ et al. demonstraram a presença dessas substâncias no choque séptico humano, relacionando-as com a diminuição da fração de ejeção, aumento do volume diastólico final, aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar e acidemia láctica, acarretando inclusive um aumento significativo da mortalidade nos pacientes que as possuíam no soro.

Não foi ainda possível isolar essa substância, parecendo ser a mesma solúvel em água, e ter um

peso molecular de 10.000 a 30.000 daltons, sendo possivelmente uma citocina. O fator de necrose tumoral (TNF α) provoca depressão precoce da função miocárdica quando adicionada aos miócitos associada à hipotensão, diminuição do débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica, podendo ser esta ação cálcio-dependente²⁴. É importante também citar a IL-1 β como candidata à depressão miocárdica induzida pela sepse.

Vários estudos demonstraram que a administração de TNF α ao miocárdio de humanos e animais resulta em uma depressão miocárdica com diminuição da contratilidade que é concentração-dependente^{25,26}. Por outro lado, quando se remove o TNF α do soro dos pacientes com choque séptico, são eliminados parcialmente os efeitos da depressão miocárdica²⁷. Não foi observada melhora na sobrevivência, nos estudos de fase III, quando da administração de anticorpos monoclonais anti-TNF α aos pacientes portadores de choque séptico, ainda que tenha havido melhora da função ventricular esquerda nesse grupo de pacientes²⁸.

A IL-1 β induz uma resposta semelhante ao TNF α , estando aumentada no soro dos pacientes portadores de sepse grave e choque séptico, produzindo depressão miocárdica que pode ser parcialmente neutralizada por imunoabsorção da IL-1 β ²⁹. Como também ocorre com o TNF α , o antagonismo da IL-1 β atenua as manifestações hemodinâmicas do choque séptico ainda que não se tenha demonstrado melhora da sobrevivência nos estudos randomizados^{30,31}.

A combinação da administração de TNF α e IL-1 β pode causar depressão miocárdica em concentrações 50 a 100 vezes inferior àquelas utilizadas quando as mesmas substâncias são administradas individualmente, aproximando-se das concentrações séricas obtidas nos portadores de choque séptico, sugerindo uma ação sinérgica no desencadeamento da depressão miocárdica secundária à sepse²⁷.

Outra hipótese levantada inicialmente para explicar as alterações segmentares e difusas produzidas pela sepse - as alterações no fluxo coronariano induzindo isquemia - não puderam ser comprovadas nos estudos subsequentes³². Cunnion et al. demonstraram fluxo coronariano normal ou elevado nos indivíduos sépticos quando comparados com os grupos-controles normais, e nenhuma diferença significativa de fluxo nos que desenvolviam disfunção miocárdica associada à sepse³².

A presença de TNF α e IL-1 β parece responder pelas fases iniciais da depressão miocárdica induzida pela sepse, aparecendo minutos após o início do quadro, ainda que um efeito mais tardio possa ser observado, sendo provavelmente mediado por diferentes vias bioquímicas. A geração de óxido nítrico pode ter um papel central na depressão cardiovascular na sepse. A fase inicial parece ser dependente da geração de cGMP (guanosina mono fosfato) via constitutivo óxido nítrico sintetase (cNOS), enquanto que a fase tardia parece ser dependente do cGMP via induzível óxido nítrico sintetase (iNOS).

Esses estudos anteriores e os que foram desenvolvidos posteriormente suportam a hipótese de que a liberação de citocinas - como, por exemplo, o TNF α e a IL-1 β - que ocorre na sepse, estimula o coração a produzir seqüencialmente o óxido nítrico, primeiramente o cNOS e depois o iNOS, produzindo depressão miocárdica via mecanismos dependentes da tradução do sinal do β 1 adrenorreceptor^{33,34}.

Kinugawa et al. demonstraram, empregando um modelo de miócito, uma resposta bifásica à administração de IL-6 que, quando infundida em altas concentrações, deprimia tanto precocemente (cerca de 30 minutos) quanto tardiamente a contratilidade do miócito (24 horas). A depressão precoce podia ser inibida por um quelante de cálcio, acarretando que uma resposta dependente do cálcio/calmodulina via constitutivo óxido nítrico sintetase estava implicada, o mesmo não acontecendo com a resposta tardia³⁵.

Pathan et al. demonstraram que removendo a interleucina 6 do soro de pacientes com sepse meningocócica aboliam, in vitro, a atividade inotrópica negativa e que as concentrações séricas da IL6 se correlacionavam com a gravidade da disfunção miocárdica que ocorria em crianças com sepse meningocócica³⁶.

Estudos mais recentes relacionam a disfunção miocárdica à ativação da caspase dependente de TNF α causando apoptose cardíaca³⁷. Especula-se ainda que os receptores *Tooll-like 4* expressos nos miócitos pudessem estar envolvidos no mecanismo molecular da disfunção miocárdica induzida pela sepse³⁸.

Estudos adicionais são necessários para completar o quebra-cabeça da fisiopatologia da disfunção miocárdica que ocorre na sepse, em que diversas substâncias parecem exercer um papel de regulação e contra-regulação da

contratilidade miocárdica nas diversas fases do choque séptico, destacando-se o TNF α e as interleucinas IL-1 β e IL-6, além do óxido nítrico.

Manifestações da depressão miocárdica na sepse

Os índices derivados da monitoração hemodinâmica, dos quais se destaca o trabalho sistólico (volume sistólico x pressão arterial), não se mostrou capaz de quantificar corretamente a disfunção miocárdica, já que sofre a influência das variações dos níveis tensionais. Por outro lado, a fração de ejeção mostrou-se um excelente preditor da disfunção miocárdica biventricular que ocorre na sepse, especialmente se à mesma for adicionada a medida do volume sistólico e diastólico de ambos os ventrículos. A diminuição da fração de ejeção e o aumento no índice de volume diastólico final ocorrem nos dois a três primeiros dias do início do choque séptico e usualmente retornam ao normal cinco a dez dias subseqüentes, nos pacientes que sobrevivem³⁹.

Jardin et al. demonstraram (em um estudo onde associaram os índices obtidos pela monitoração hemodinâmica com cateter de Swan Ganz e o ecocardiograma bidimensional) que haveria uma disfunção ventricular sistólica de vários graus, desde uma alteração latente até uma grave falência ventricular sistólica. A primeira se manifestaria pelo não aumento da fração de ejeção que é o esperado quando se reduz a resistência vascular sistêmica. A hipocinesia observada nesse estudo foi difusa, acometendo os dois ventrículos, porém o mesmo falhou em comprovar o mecanismo adaptativo de dilatação descrito por Parker et al.⁹. Sugeriu ainda, serem estas alterações reversíveis com o emprego de antibióticos, repleção de volume, seguida do uso de aminas, inicialmente dopamina e, se necessário, dobutamina⁴⁰.

Uma redução do débito cardíaco e um aumento da diferença do conteúdo arteriovenoso, com queda da fração de ejeção e pressão de oclusão normal, foram também observados. Este último achado decorre, em parte, da depressão ventricular direita concomitante, com diminuição do retorno venoso e proteção da circulação pulmonar, embora com elevação da resistência pulmonar. Outro ponto interessante é que a resistência vascular sistêmica permanece próxima do normal, diferindo do choque séptico sem disfunção miocárdica onde ela é baixa, ou do cardiogênico onde se apresenta elevada⁴¹⁻⁴³.

Jafri et al., utilizando-se do ecocardiograma, demonstraram um padrão de relaxamento esquerdo anormal⁴⁴. Estas alterações do padrão de relaxamento do ventrículo esquerdo foram correlacionadas com a sobrevida dos pacientes portadores de sepse grave, observando-se que a mortalidade foi maior quanto mais anormal foi o padrão de relaxamento ventricular esquerdo, sendo o escore APACHE II e o aumento do tempo de desaceleração, preditores independentes de mortalidade⁴⁵.

Zhou et al. demonstraram, posteriormente, que a contratilidade e a estrutura cardíaca não estão alteradas de forma significativa mesmo na fase tardia, hipodinâmica da sepse, parecendo ser estas relacionadas com a fase inicial da doença e reversível nos sobreviventes⁴⁶.

Recentemente, Levy et al., empregando a ressonância nuclear magnética, a tomografia por emissão de positron e imagens de tomografia computadorizada por emissão de único photon, levantaram a hipótese de que a depressão miocárdica secundária à sepse pudesse refletir um processo de hibernação como ocorre na isquemia miocárdica, com diminuição da performance cardíaca, aumento na captação de glicose, aumento nos níveis de *steady-state* de GLUT4 miocárdico e aumento dos depósitos de glicogênio⁴⁷. Apoiando essa hipótese, já foi descrito que os efeitos miocárdicos da sepse partilham três características com a isquemia miocárdica que ocorre na falência crônica do coração: ativação de mediadores inflamatórios; depressão miocárdica reversível; dessensibilização dos receptores β adrenérgicos, parecendo que a ativação dos mediadores inflamatórios contribui para a depressão miocárdica reversível e dessensibilização dos receptores β adrenérgicos que foram relatados na sepse, no trauma, na isquemia e na rejeição por transplante e falência cardíaca⁴⁸.

Essas observações podem ter implicações clínicas. Suzuki et al. relataram diminuição do TNF α , melhora da utilização de oxigênio e preservação da função miocárdica em animais que receberam infusão de esmolol⁴⁹. Também a dessensibilização do cálcio que ocorre como parte da fisiopatologia da depressão miocárdica na sepse, poderia ser revertida com o emprego do levosimendan, um sensibilizador de cálcio, sugerindo-se que a infusão dessa substância em humanos melhoraria a perfusão regional e as alterações hemodinâmicas, tornando-se uma alternativa na estratégia de

doses crescentes de dobutamina no tratamento da disfunção miocárdica na sepse⁵⁰.

Fatores de prognóstico cardiovascular no choque séptico

Estudos iniciais no choque séptico apontavam que a presença de índice cardíaco baixo ou decrescente associava-se invariavelmente com um prognóstico ruim no choque séptico. Esses estudos eram baseados na monitoração da pressão venosa central (PVC) como indicador da repleção adequada de volume, porém a PVC não reflete adequadamente a pré-carga, como foi demonstrado pela utilização da monitoração da pressão de oclusão pulmonar com o cateter de Swan Ganz^{1,2}. Assim, o índice cardíaco não é um bom preditor da mortalidade na sepse.

Estudos posteriores de pacientes com choque séptico demonstraram que a presença de frequência cardíaca <106 batimentos por minuto na apresentação e <95 batimentos por minuto nas primeiras 24 horas, bem como um índice de resistência vascular sistêmica >1529 dinas.cm⁵/m² associado a um aumento na frequência cardíaca >18 batimentos por minuto e uma diminuição do índice cardíaco $<0,5$ l/min/m², prediziam a sobrevida nesses pacientes⁸. Esses mesmo autores descreveram três padrões de mortalidade no choque séptico: a) mortes precoces decorrentes de baixa resistência vascular sistêmica associada com hipotensão refratária, apesar de adequada ressuscitação volêmica; b) mortes decorrentes de índices cardíacos decrescentes numa forma cardiogênica do choque séptico e c) mortes tardias por falência de múltiplos órgãos e sistemas. Os indivíduos não sobreviventes seriam aqueles incapazes de dilatar o ventrículo esquerdo, diminuindo a fração de ejeção e aumentando o índice de volume diastólico final do ventrículo esquerdo, retornando aos valores iniciais após cinco a sete dias.

O papel das alterações do ventrículo direito como preditor de mortalidade no choque séptico permanece mais obscuro, com estudos conflitantes em relação à fração de ejeção inicial do mesmo. Parker et al.¹³ apontam para baixas frações de ejeção inicial nos sobreviventes, enquanto que Vincent et al.¹⁴ sugerem que os mesmos apresentam altas frações de ejeção. A persistência de disfunção sistólica ventricular direita se associa com prognóstico ruim, porém parece que o comportamento dos dois ventrículos é similar com dilatação e retorno aos níveis iniciais nos sobreviventes.

A resistência aos efeitos inotrópicos e vasopressores das catecolaminas parece ser outra característica dos não-sobreviventes que mostram uma resposta inotrópica atenuada ao teste de estresse com dobutamina, enquanto que os sobreviventes aumentam o índice de volume sistólico, a saturação venosa mista de oxigênio, a câmara ventricular e diminuem a pressão arterial diastólica⁵¹.

Na tentativa de evidenciar e relacionar a depressão miocárdica que ocorre na sepse com a mortalidade por choque séptico, estudos realizados por Ammann et al. demonstraram que a troponina I estava elevada em 85% dos pacientes com sepse, choque séptico ou SIRS⁵². Posteriormente, novos estudos demonstraram que os níveis de troponina I se relacionavam com a disfunção miocárdica decorrente do choque séptico e que níveis elevados da mesma se relacionavam com maior gravidade da sepse e maior mortalidade⁵³. Níveis elevados de troponina I também foram observados nas diversas populações de choque séptico, incluindo crianças⁵⁴ e idosos⁵⁵.

Grandes elevações do pro-peptídeo natriurético cerebral N-terminal foram observados no soro de pacientes com choque séptico, parecendo representar um marcador precoce da disfunção miocárdica secundária à sepse, com níveis mais elevados encontrados nos não-sobreviventes⁵⁶. Também o peptídeo natriurético cerebral se relacionou com a disfunção miocárdica decorrente da sepse grave e elevou-se mais significativamente no segundo e terceiro dia nos indivíduos que morreram durante a permanência na unidade de terapia intensiva⁵⁷.

Finalmente, a presença de doenças cardiovasculares prévias, como hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico, insuficiência coronariana crônica e diabetes, também se associou com a disfunção miocárdica decorrente da sepse grave e choque séptico, bem como com a mortalidade em idosos internados em unidade de terapia intensiva⁵⁸.

Conclusão

As alterações cardiovasculares descritas na sepse são o resultado da disfunção celular e de um aumento do metabolismo, estando implicados tanto os mediadores externos como as endotoxinas, quanto endógenos como as citocinas, das quais se destacam o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), as interleucinas beta-1 e 6 (IL-B1 e IL-B6), e o óxido nítrico.

Estudos recentes sugerem que a depressão miocárdica secundária à sepse possa refletir um processo de hibernação como ocorre na isquemia miocárdica com dessensibilização dos receptores β adrenérgicos, abrindo uma nova perspectiva para o tratamento dessa importante disfunção que na atualidade se restringe à ressuscitação volêmica e ao suporte inotrópico.

Referências

1. Parker MM. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horiz.* 1998;6:130-38.
2. Brunnell E, Parrillo JE. Cardiac dysfunction during septic shock. *Clin Chest Med.* 1996;17:237-48.
3. Poremba DT. Cardiovascular abnormalities in sepsis. *New Horiz.* 1993;2:324-41.
4. Parrillo JE (moderator). Sepsis shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113:227-42.
5. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* 1993;328:1471-477.
6. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med.* 1991;114:323-33.
7. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care of Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
8. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors in human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med.* 1987;15:923-29.
9. Parker MM, Shelhamer JH, Bachrach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984;100:483-90.
10. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al. Left ventricular performance in septic shock: Reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J.* 1985;110:402-409.
11. Kimichi A, Elrodt G, Berman DS, et al. Right ventricular performance in septic shock: A combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4:945-51.
12. Dhainaut JF, Lanore JJ, de Gournay JM, et al. Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intens Care Med.* 1988;14:488-91.
13. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest.* 1990;97:126-31.
14. Vincent JL, Reuse N, Frank N, et al. Right ventricular dysfunction in septic shock: Assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using thermodilution technique. *Acta Anesthesiol Scand.* 1989;33:34-38.
15. Tadashi M, Shuji S, Hiroharu M. Right ventricular dysfunction in septic patients. *Crit Care Med.* 1992;20:630-34.
16. Brinker JA, Wess I, Lapp DL, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation.* 1980;61:626-33.
17. Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, et al. Gram negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *J Clin Invest.* 1986;78:259-70.
18. Lavine SJ, Campbell CA, Gunther SJ. Effect of increased left ventricular size and filling pressure on diastolic filling. [Abstract]. *Circulation.* 1986;7:11.
19. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med.* 1989;321:280-87.
20. Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, et al. Responses of left ventricular function in survivors and non survivors of septic shock. *J Crit Care.* 1989;4:19-25.
21. Lefer AM, Martin J. Origin of myocardial depressant factor in shock. *Am J Physiol.* 1970;218:1423-427.
22. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest.* 1985;76:1539-553.
23. Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, et al. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest.* 1989;95:1072-1080.
24. Kumar A, Dimou C, Holleberg SM, et al. Tumor necrosis factor produces as concentration-dependent depression of myocardial cell contraction in vitro. [Abstract]. *Clin Res.* 1991;39:32A.
25. Finkel MS, Oddis CV, Jacobs TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines mediated by nitric oxide. *Science.* 1992;257:387-438.
26. Weisensee D, Bereiter-Hahn J, Low-Friedrich I. Effects of cytokines on the contractility of cultured cardiac myocytes. *Int J Immunopharmacol.* 1993;15:581-87.
27. Kumar A, Thota V, Dee L, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin1-beta are responsible for depression of in vitro myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med.* 1996;183:949-58.
28. Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, et al. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients: results of a pilot study. *Chest.* 1992;101:810-15.

29. Hosenpud JD, Campbell SM, Mendelson DJ. Interleukin-1 induced myocardial depression in an isolated beating heart preparation. *J Heart Transplant.* 1989;8:460-64.
30. Fisher Jr CJ, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human IL-1 receptor antagonist in the treatment of patients with the sepsis syndrome: results from a randomized, double blind placebo controlled trial. *JAMA.* 1994;271:1836-843.
31. Fisher Jr CJ, Slotner GJ, Opal SM, et al. Initial evaluation of human recombinant IL-1 receptor antagonist in the treatment of the sepsis syndrome; a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med.* 1994;22:12-21.
32. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, et al. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation.* 1986;73:637-44.
33. Belcher E, Mitchell J, Evan T. Myocardial dysfunction in sepsis: no role for NO? *Heart.* 2002;87:507-509.
34. Steendijk P. The role of inducible nitric oxide synthase in the evolution of myocardial (dys)function during resuscitated septic shock: the missing loop. *Crit Care Med.* 2006;34(2):545-47.
35. Kinugawa K, Takahashi T, Kohmoto O, et al. Nitric oxide-mediated effects of IL-6 on $[Ca^{2+}]_i$ and cell contraction in cultured chick ventricular myocytes. *Circ Res.* 1994;75:285-95.
36. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet.* 2004;363:203-209.
37. Carlson DL, Willis MS, White JD, et al. Tumor necrosis factor- α -induced caspase activation mediates endotoxin-related cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2005;33(5):1021-1028.
38. Baumgarten G, Knuefermann P, Schuhmacher G, et al. Toll-like receptor 4, nitric oxide, and myocardial depression in endotoxemia. *Shock.* 2006;25(1):43-49.
39. Natanson C, Danner RL, Elin RJ, et al. Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality: *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* challenges in a canine model of human septic shock. *J Clin Invest.* 1989;83:243-51.
40. Jardin F, Brunney D, Auvert B, et al. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 1990;18:1055-1060.
41. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, et al. Depressed left ventricular performance: response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest.* 1988;93:903-10.
42. Parker MM, Peruzzi W. Pulmonary artery catheter in sepsis/sepsis shock. *New Horiz.* 1997;3:228-32.
43. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, et al. Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intens Care Med.* 1994;20:550-54.
44. Jafri SM, Lavine S, Field BE, et al. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med.* 1990;18:709-14.
45. Munt B, Jue J, Gin K, et al. Diastolic filling in human severe sepsis: An echocardiographic study. *Crit Care Med.* 1998;26:1829-833.
46. Zhou M, Wang P, Chaundry IH. Cardiac contractility and structure are not significantly compromised even during the late, hypodynamic stage of sepsis. *Shock.* 1998;5:352-58.
47. Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2752-756.
48. Kan H, Failing CF, Fang Q, et al. Reversible myocardial dysfunction in sepsis and ischemia. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2845-847.
49. Suzuki T, Morisaki H, Serita R, et al. Infusion of β -adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2294-301.
50. Morelli A, De Castro S, Teboul JL, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intens Care Med.* 2005;31:638-44.
51. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon R, et al. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27:2361-366.
52. Ammann P, Fehr T, Minder EI, et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intens Care Med.* 2001;27:965-69.
53. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* 2004;95(1):13-17.
54. Fenton KE, Sable CA, Bell MJ, et al. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5(6):533-38.
55. Godoy PH. Associação da doença cardiovascular preexistente com a mortalidade no paciente idoso com choque séptico. [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
56. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med.* 2005;33:1001-1007.
57. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis *Crit Care Med.* 2004;32:660-65.
58. Lemos RLL, Oliveira GMM, David CM, et al. Doença cardiovascular associada à mortalidade em idosos com sepse grave e choque séptico. *Rev SOCERJ.* 2005;18(1):295-300.