

DISFUNÇÃO CARDÍACA SECUNDÁRIA A SEPSE: O QUE SABEMOS?

Cardiac dysfunction secondary sepsis: what do we know?

Vânia Chaves de FIGUEIREDO¹, Ruthnéa Aparecida Lázaro MUZZI², Camila Santos PEREIRA², Marina Martins de OLIVEIRA², Paula de Melo ARRUDA², Raquel Cavalcante dos SANTOS²

RESUMO:

O objetivo da revisão é identificar os principais aspectos da disfunção cardíaca secundária a sepse em humanos e pequenos animais, destacando os fatores envolvidos. Geralmente, as primeiras evidências de disfunção orgânica estão relacionadas com alterações cardiovasculares. A depressão miocárdica é multifatorial e a diminuição da contratilidade é um fator importante, mas há evidências de que anormalidades da conformação do miocárdico são concomitantes. A identificação das alterações miocárdicas pode ser utilizada como uma ferramenta para a instituição do tratamento adequado e estabelecimento de um prognóstico mais preciso. Apesar de numerosos estudos, o significado da disfunção miocárdica na sepse requer maior investigação.

Palavras-chave: Depressão miocárdica, Reação inflamatória sistêmica, Síndrome da disfunção múltipla de órgãos.

SUMMARY:

The purpose of this review is to identify the key aspects of cardiac dysfunction secondary to sepsis in humans and small animals, highlighting the factors involved. Generally, the earliest evidence of organ dysfunction is related to cardiovascular changes. Myocardial depression is multifactorial and decreased contractility is an important factor, but there is evidence that myocardial conformation abnormalities are concomitant. The identification of myocardial changes can be used as a tool for the institution of adequate treatment and the establishment of a more accurate prognosis. Despite numerous studies, the significance of myocardial dysfunction in sepsis requires further investigation.

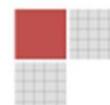
Keywords: Multiple organ dysfunction syndrome, Myocardial depression, Systemic inflammatory reaction.

INTRODUÇÃO:

A reação inflamatória sistêmica que ocorre frente a um processo infeccioso ou não infeccioso é denominada síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). A SIRS origina-se quando a resposta do organismo a uma agressão tecidual se torna exagerada, levando a um desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Quando a SIRS é causada por uma infecção, o estado clínico passa a ser chamado de sepse. O reconhecimento precoce desse processo é importante, uma vez que pode levar a hipoperfusão, disfunção múltipla de órgãos e morte (SILVERSTEIN; SANATORO-BEER, 2012, p.316).

¹Universidade Federal de Lavras – UFLA, Departamento de Medicina Veterinária, Lavras/MG – Brasil, vaninhafigueiredo@hotmail.com (autora para correspondência)

²Universidade Federal de Lavras – UFLA, Departamento de Medicina Veterinária Lavras/MG – Brasil.



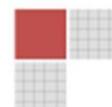
A síndrome da disfunção múltipla de órgãos (SDMO) é uma seqüela comum da sepse grave ou choque séptico, apresentando alta incidência (OSTERBUR et al., 2014). O sistema cardiovascular é frequentemente acometido nesses casos, quadro caracterizado como disfunção vascular e disfunção miocárdica (PULIDO et al., 2012). Singer e Cohen (2012) relatam que o dano secundário ao miocárdio devido a sepse pode ser uma das principais causas de morte em pacientes humanos com morbidades infecciosas. A etiologia da disfunção miocárdica durante a sepse ainda não está bem estabelecida, mas acredita-se que a causa seja multifatorial (KAO et al., 2009).

Dessa maneira, essa revisão de literatura visa identificar os principais aspectos da disfunção cardíaca secundária a sepse em humanos e pequenos animais, destacando os fatores envolvidos já definidos e os que ainda devem ser esclarecidos.

SIRS E SEPSE:

A SIRS é definida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica e pode ocorrer por uma variedade de insultos, porém passa a ser denominada sepse quando é decorrente de um processo infeccioso (RABELO, 2012, p.324). As infecções virais, parasitárias e fúngicas podem originar a sepse, porém a infecção bacteriana é a principal causa de sepse (GRIFFITHS; ANDERSON, 2009).

Três mecanismos que envolvem a liberação de mediadores inflamatórios podem descrever a patofisiologia da sepse. A resposta pró-inflamatória é o primeiro mecanismo, em que há liberação excessiva de mediadores pró-inflamatórios causadores da inflamação, levando ao quadro clínico de SIRS (BONE et al., 1997; SAGY et al., 2013). Uma amplificação da resposta inflamatória ocorre devido a estimulação de leucócitos, macrófagos, monócitos e células endoteliais que liberam uma série de outros mediadores biologicamente ativos, como o fator de agregação plaquetária e óxido nítrico (KUMAR et al., 2001). O segundo mecanismo é a falha da resposta anti-inflamatória compensatória. Acredita-se que ocorra um desequilíbrio entre a resposta pró-inflamatória e a anti-inflamatória durante a infecção (BONE et al., 1997; SAGY et al., 2013). As moléculas anti-inflamatórias são produzidas no intuito de atenuar a resposta pró-inflamatória, tendo como objetivo a regulação da síntese de mediadores inflamatórios e modulação de seus efeitos para manutenção da homeostase (BONE et



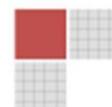
al., 1997). Assim, os mediadores pró-inflamatórios induzem o controle de um processo inflamatório excessivo, causando a exaustão da resposta anti-inflamatória. E o terceiro e último mecanismo é o de imunoparalisia, uma vez que os mediadores inflamatórios sobrecarregam o sistema imune, induzindo sua paralisia. O estado de imunodeficiência adquirida leva a uma incapacidade de neutralizar agentes patogênicos (BONE et al., 1997; SAGY et al, 2013).

Dessa maneira, a SIRS é descrita em três estágios: os estágios I e II representam a fase inicial da resposta inflamatória. A primeira fase é exclusivamente local, mediada pela produção inicial de citocinas. Na segunda fase, os mediadores são liberados em pequena quantidade, para acentuar os efeitos locais, reunindo macrófagos e plaquetas, e estimulando a produção do fator de crescimento. Inicia-se uma fase aguda de resposta controlada por diminuição simultânea de mediadores pró-inflamatórios e de antagonistas de liberação endógena (PURVIS; KIRBY, 1994; KUMAR et al., 2001).

Nestas duas fases as reações são protetoras e promotoras que evoluem continuamente para o combate a infecção, reparação da lesão e recuperação da homeostase. Contudo, a situação pode evoluir para o estágio III, fase em que a homeostase não se restabelece. Essa falha promove uma reação sistêmica maciça, pois os efeitos dos mediadores são predominantemente destrutivos. É no estágio III que o miocárdio sofre notável depressão de sua contratilidade (PURVIS; KIRBY, 1994). Os eventos desse estágio contribuem para o desenvolvimento de alterações fisiopatológicas que não possuem nenhuma relação com o agente etiológico, mas são responsáveis pelo desenvolvimento da sepse e da falência final dos órgãos (BRADY; OTTO, 2001).

DISFUNÇÃO ORGÂNICA:

Em medicina humana e veterinária o conceito de síndrome de disfunção múltipla de órgãos (SDMO) é relativamente novo. O termo “falência” foi substituído por “síndrome”, uma vez que o primeiro apenas indicava a ausência de função sem um caráter contínuo. Critérios específicos para a identificação da SDMO ainda não foram descritos. Esta síndrome é considerada primária quando a disfunção do órgão é resultado de um insulto ou doença no próprio órgão e secundária quando a disfunção ocorre devido a uma inflamação sistêmica (BONE et al., 1992).



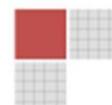
Segundo Kenney et al. (2010), a incidência da SDMO em cães é aproximadamente 4% em casos de trauma e 50% em casos de sepse, sendo as informações limitadas nesse aspecto em relação aos animais. Em ambos os casos, a SDMO está associada a um prognóstico desfavorável. Em pessoas, a sepse é a causa mais comum de SDMO (VICENT et al., 2006).

Quanto aos pacientes humanos com SDMO, sistemas de pontuação tem sido propostos para auxiliar na determinação dessa síndrome de forma mais clara. O objetivo do sistema de pontuação, que atribui um valor numérico para cada órgão de acordo com a gravidade da sua falência, é facilitar a identificação de pacientes em alto risco para falência orgânica, comparar protocolos terapêuticos e estabelecer um prognóstico mais preciso (BOTA et al., 2002). Na medicina veterinária, os sistemas de pontuação não são muito utilizados para pacientes com SDMO (RUAUX; ATWELL, 1998).

A patofisiologia da SDMO é considerada complexa, multifatorial e pouco esclarecida. Atualmente, 3 modelos são propostos para explicar o início da síndrome. O primeiro modelo, chamado de “*one-hit*”, descreve que a falência orgânica se desenvolve após um insulto inicial massivo, como em quadros de sepse, politraumatismos e queimaduras. O segundo modelo, “*two-hit*”, envolve um primeiro insulto que é seguido por um segundo subsequente. Esse insulto secundário subsequente pode ser uma infecção causada pelo cateter, por exemplo, que vai contribuir para a inflamação e disfunção imunológica. O terceiro mecanismo é o modelo “*sustained-hit*”, em que ocorre um insulto que inicia e sustenta a disfunção (MOORE; MOORE, 1995; OSTERBUR et al., 2014).

Normalmente, os sistemas afetados incluem o respiratório, renal, cardiovascular, coagulação, gastrointestinal, hepático, além do sistema nervoso central e periférico. O sistema musculoesquelético e as glândulas adrenais podem ser acometidos ocasionalmente (COOPER; STEWART, 2003). Geralmente, a primeira evidência de disfunção orgânica está relacionada com alterações respiratórias e cardiovasculares (GRIFFITHS; ANDERSON, 2009).

DISFUNÇÃO CARDÍACA:



Os efeitos sobre o sistema cardiovascular podem dominar a apresentação clínica da sepse. A depressão miocárdica associada é uma manifestação de disfunção cardiovascular (KUMAR et al., 2001).

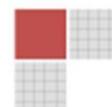
A anormalidade cardiovascular mais frequente na sepse é a disfunção vascular, resultando em hipotensão e comprometimento da perfusão tecidual. A disfunção miocárdica ocorre em até 64% dos casos de sepse em pacientes humanos (PULIDO et al., 2012). Acredita-se que o dano secundário ao miocárdio devido ao quadro de sepse seja umas das principais causas de morte em pacientes humanos com morbidades infecciosas (SINGER; COHEN, 2012).

Geralmente, a causa da disfunção cardíaca é multifatorial e está relacionada com a produção de substâncias que provocam uma diminuição da contratilidade cardíaca e disfunção mitocondrial (KAO et al., 2009). Associado a isto, as intervenções terapêuticas realizadas no paciente crítico, como o uso de fármacos com toxicidade significativa, podem contribuir para a disfunção orgânica (JOHNSON et al., 2004).

O tratamento da disfunção cardiovascular é baseado na manutenção do débito cardíaco e da pressão sanguínea. Os vasopressores e inotrópicos positivos, como a dopamina e a dobutamina, são amplamente utilizados (KUMAR et al., 2000).

TEORIAS DA DISFUNÇÃO CARDÍACA:

Existem várias teorias que explicam a disfunção miocárdica. O primeiro mecanismo sugerido envolve a isquemia miocárdica durante a sepse devido a redução da perfusão coronária, diminuindo assim a contratilidade do miocárdio. Outra causa seria o esgotamento de energia dos miócitos cardíacos por uma disfunção mitocondrial. Uma das primeiras hipóteses criada foi a existência de um fator depressor do miocárdio liberado durante a sepse. Ainda não se sabe qual é essa substância, mas há suspeitas quanto ao fator de necrose tumoral alfa (FNT- α), interleucina 1 (IL-1), endotoxinas (HOCHSTADT et al., 2011) e fator de ativação plaquetária (KUMAR et al., 2000). A endotoxina liberada pela decomposição de bactérias gram-negativas, sendo mais improvável como fator depressor, já que a depressão miocárdica pode ocorrer em quadros não infecciosos (HOCHSTADT et al., 2011). O óxido nítrico é um importante mediador na sepse, apresentando múltipla influência na função cardíaca, uma vez que

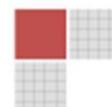


altera o tônus vascular sistêmico. Assim, há alteração de pré-carga, pós-carga e tônus vascular coronariano. A possibilidade de que a falha do sistema nervoso autônomo em modular a função cardíaca possa contribuir para depressão do miocárdio também é questionada. Vários estudos também investigam o papel do cálcio nesse processo de depressão miocárdica, já que se trata de um fator crucial para a contração (HOCHSTADT et al., 2011). Um estudo conduzido por Carmona et al. (2014) mostrou que o FNT- α e interleucina 10 (IL-10) estão envolvidos na disfunção miocárdica e o FNT- α está associado a mortalidade em crianças com choque séptico. Entretanto, a função cardíaca também pode ser influenciada por distúrbio ácido-básico, hipoxemia, hipovolemia e dor (JOHNSON et al., 2004).

O mecanismo básico que envolve a disfunção cardíaca ainda é controverso (KUMAR et al., 2000). A autofagia é uma resposta adaptativa ao estresse que permite que as células reciclem suas organelas danificadas e macromoléculas. Alguns investigadores acreditam que a morte celular ocorra devido a uma autofagia descontrolada, porém essa questão não está definida (GALLUZZI et al., 2007). No entanto, um estudo conduzido por Takasu et al. (2013) mostrou que a morte celular é rara na disfunção cardíaca causada pela sepse, mas a disfunção mitocondrial acontece. Além disso, a autofagia não foi considerada um dos principais mecanismos de reparação dos cardiomiócitos ou morte celular na sepse.

Atualmente, sabe-se que a hipóxia tecidual e celular, apoptose celular, translocação bacteriana do trato gastrointestinal, desregulação do sistema imunológico e disfunção mitocondrial, são os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da SDMO. É provável que a síndrome seja uma combinação desses fatores e outros que ainda não foram identificados, porém há evidências de que a desregulação do sistema imunológico e a disfunção mitocondrial sejam os fatores principais (OSTERBUR et al., 2014).

Como a disfunção miocárdica é reversível, existe a possibilidade de que as células sofram um processo de hibernação induzido pela sepse. Dessa maneira, a sepse não induz a morte celular, mas uma supressão metabólica (FINK; EVANS, 2002). Porém, há evidências de que lesão cardíaca e morte celular ocorrem durante a sepse. A troponina I, um marcador de lesão em cardiomiócitos, apresenta sua concentração sérica



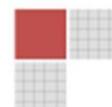
elevada em pacientes com sepse e está correlacionada com a mortalidade (JOHN et al., 2010).

ALTERAÇÕES MIOCÁRDICAS:

Estudos experimentais em pacientes humanos demonstraram que a sepse provoca alterações na contratilidade ventricular (MEBAZAA et al., 2002), com marcada disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (KUMAR et al., 2001). Munt et al. (1998) sugerem que a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo também ocorre, sendo manifestada por um relaxamento anormal. Porém, embora seja provável que a disfunção diastólica esteja presente em pacientes com sepse, ainda existem poucos estudos e não se sabe se a disfunção diastólica acontece pela sepse, pelo tratamento devido a sobrecarga de líquidos e terapia vasopressora, ou se já estaria presente mesmo antes da ocorrência do quadro séptico (HOCHSTADT et al., 2011).

A diminuição da contratilidade é um fator importante na depressão miocárdica, mas há evidências de que anormalidades da conformação do miocárdico são concomitantes. Estudos indicam que a diminuição da fração de ejeção e dilatação do ventrículo esquerdo ocorre tipicamente nos primeiros dias de sepse, com a resolução do quadro em 7 a 10 dias (KUMAR et al., 2001).

Em relação ao ventrículo direito, as influências são diferentes do ventrículo esquerdo, particularmente em condições como o choque. No choque há uma menor resistência vascular e pressão sistêmica. Assim, a pós-carga do ventrículo esquerdo é menor, mantendo ou elevando o débito cardíaco. Entretanto, devido ao aumento da resistência vascular pulmonar, associado com lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda, a pós-carga do ventrículo direito estará elevada na sepse. Dessa maneira, sugere-se que anormalidades de conformação também ocorram no ventrículo direito (KUMAR et al., 2001). Schneider et al. (1988) relatam que o choque séptico é caracterizado por uma depressão miocárdica biventricular. Há relativamente poucos e limitados estudos sobre a avaliação da função do ventrículo direito, sendo a maioria deles qualitativo. Estudos quantitativos são mais complicados por maior dificuldade de ser medir o volume e função do ventrículo direito, uma vez que este



apresenta forma mais assimétrica quando comparado ao ventrículo esquerdo (HOCHSTADT et al., 2011).

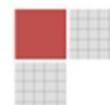
Pacientes humanos que não sobrevivem ao choque séptico podem apresentar 3 padrões clínicos: falha cardiovascular devido ao estado hiperdinâmico (alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica); choque cardiogênico (baixo débito cardíaco) e falência múltipla de órgãos, que geralmente representa os casos de morte mais tardia (PARKER et al., 1987). Observou-se que os pacientes sobreviventes apresentam a dilatação aguda e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo reversível e nos pacientes não sobreviventes isso não acontece (PARKER et al., 1984; HOCHSTADT et al., 2011). Portanto, existe a suspeita de que a disfunção miocárdica seja uma resposta adaptativa a sepse. A frequência cardíaca é a única variável hemodinâmica que possui valor prognóstico, sendo que valores mais elevados indicam maior mortalidade (KUMAR et al., 2001).

De acordo com Poelaert et al. (1997) a identificação precoce das alterações da contratilidade ventricular em seres humanos pode ser considerado uma alternativa complementar de diagnóstico aos métodos invasivos ou laboratoriais para se instituir a terapia e impedir o agravamento do quadro clínico. Nos últimos 40 a 50 anos, numerosos estudos foram feitos em relação a disfunção miocárdica na sepse. Entretanto, o papel e significado clínico dessa disfunção ainda não estão estabelecidos (HOCHSTADT et al., 2011).

Em relação aos gatos, há lacunas na literatura sobre a disfunção cardiovascular induzida pela sepse. A bradicardia é um sinal comumente encontrado em gatos com sepse e suspeita-se que ocorra secundariamente ao aumento do tônus vagal ou a liberação de citocinas (COSTELLO et al., 2004). Segundo Ruthrauff et al. (2009), a bradicardia associada a hipotermia foi uma condição que indicou prognóstico negativo em gatos. Porém, outros estudos não chegaram ao mesmo resultado (COSTELLO et al., 2004).

PROGNÓSTICO:

Pessoas com sepse grave e a SDMO apresentam 2,2 vezes mais chance de morte quando comparadas aquelas pessoas com sepse grave e uma disfunção orgânica única.



Adicionalmente, pacientes humanos com comprometimento de 4 ou mais órgãos tem 4 vezes mais chance de morte do que aqueles com disfunção orgânica única (UMEGAKI et al., 2011). Na medicina veterinária, o desenvolvimento da SDMO e o aumento do número de órgãos afetados também são indicadores de um prognóstico reservado. No estudo realizado por Kenney et al. (2010) a sobrevivência foi inversamente proporcional ao número de órgãos acometidos. Foram encontradas taxas de sobrevivência de 46%, 24%, 8% e 0% quando 2, 3, 4 e 5 estavam em falência, respectivamente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

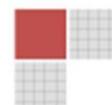
A sepse é comum tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária. A SDMO apresenta alta incidência nos quadros clínicos de sepse e está relacionada a um prognóstico desfavorável. A disfunção miocárdica tem causa multifatorial, porém os mecanismos não estão bem estabelecidos e é caracterizada por alterações na contratilidade e conformação miocárdica, que são reversíveis. Como a disfunção cardiovascular é umas das manifestações iniciais da SDMO, a identificação das alterações miocárdicas pode ser utilizada como uma alternativa complementar para o diagnóstico da SDMO, assim como uma ferramenta para a instituição do tratamento adequado e estabelecimento de um prognóstico mais preciso. Apesar de numerosos estudos, o papel e significado da disfunção miocárdica na sepse ainda requer maior investigação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BONE, R.C.; BALK, R.A.; CERRA, F.B.; et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, v. 101, p.1644–1655, 1992.

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

BOTA, D.P.; MELOT, C.; FERREIRA, F.L.; et al. The multiple organ dysfunction score (MODS) versus the sequential organ failure assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Medicine*, v.28, p.1619–1624, 2002.



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

CARMONA, F.; MANSO, P.H.; SILVEIRA, V.S.; CUNHA, F.Q.; CASTRO, M.; CARLOTTI, A.P.C.P. Inflammation, myocardial dysfunction, and mortality in children with septic shock: an observational study. *Pediatric Cardiology*, v.35, p.463-470, 2014.

COOPER, M.S.; STEWART, P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *New England Journal of Medicine*, v.348, p.727-734, 2003.

COSTELLO, M.F.; DROBATZ, K.J.; ARONSON, L.R.; et al. Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). *Journal of American Veterinary Medical Association*, v.225, p.897-902, 2004.

FINK, M.P.; EVANS, T.W. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a round table conference held in brussels. *Intensive Care Medicine*, v.28, p.369-375, 2002.

GALLUZZI, L.; MAIURI, M.C.; VITALE, I.; ZISCHKA, H.; CASTEDO, M.; ZITVOGEL, L.; KROEMER, G. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications. *Cell Death & Differentiation*, v.14, p.1237-1243, 2007.

GRIFFITHS, B.; ANDERSON, I.D. Sepsis, SIRS and MODS. *Surgery*, v.27, p.446-449, 2009.

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

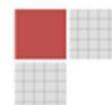
JOHN, J.; WOODWARD, D.B.; WANG, Y.; YAN, S.B.; FISHER, D.; KINASEWITZ, G.T.; HEISELMAN, D. Troponin I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *Journal of Critical Care*, v.25, p.270-275, 2010.

JOHNSON, V.; GAYNOR, A.; CHAN, D.L.; ROZANSKI, E. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v.14, p.158-166, 2004.

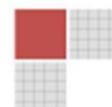
KAO, Y.H.; CHEN, Y.C.; CHENG, C.C.; et al. Tumor necrosis factor-alpha decreases sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ + -ATPase expressions via the promoter methylation in cardiomyocytes. *Critical Care Medicine*, v.38, p.217-222, 2009.

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

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



- KUMAR, A.; HAERY, C.; PARRILLO, J.E. Myocardial dysfunction in septic shock: part I. Clinical manifestation of cardiovascular dysfunction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, v.15, p.364-376, 2001.
- MEBAZAA, A.; TAVERNIER, B.; CALLEBERT, J. Heart dysfunction in human septic shock. *Clinical Pulmonary Medicine*, v.9, p.206-212, 2002.
- MOORE, F.A.; MOORE, E.E. Evolving concepts in the pathogenesis of post injury multiple organ failure. *Surgical Clinics North American*, v.75, p.257-277, 1995.
- MUNT, B.; JUE, J.; GIN, K.; FENWICK, J.; TWEEDDALE, M. Diastolic filling in human severe sepsis: An echocardiographic study. *Critical Care Medicine*, v.26, p.1829-1833, 1998.
- OSTERBUR, K.; MANN, F.A.; KUROKI, K.; DeCLUE, A. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.28, p.1141-1151, 2014.
- PARKER, M.M.; SHELFHAMER, J.H.; BACHARACH, S.L.; GREEN, M.V.; NATANSON, C.; FREDERICK, T.M.; DAMSKE, B.A.; PARRILLO, J.E. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of Internal Medicine*, v.100, p.483-490, 1984.
- PARKER, S.M.; SHELFHAMER, J.H.; NATANSON, C.; ALLINQ, D.W.; PARRILLO, J.E. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Critical Care Medicine*, v.15, p.923-929, 1987.
- POELAERT, J.; DECLERCK, C.; VOGELAERS, D.; COLARDYN, F.; VISSER, C.A. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Medicine*, v.23, p.553-560, 1997.
- PULIDO, J.N.; AFESSA, B.; MASAKI, M.; YUASA, T.; GILLESPIE, S.; HERASEVICH, V.; BROWN, D.R.; OH, J.K. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clinic Proceedings*, v.87, p.620-628, 2012.
- PURVIS, D.; KIRBY, R. Systemic inflammatory response syndrome: septic shock. *Veterinary Clinical North America: Small Animal Practice*, v. 24, p.1225-47, 1994.
- RABELO, R.C. Sepsis, sepsis grave e choque séptico. In: RABELO, R. *Emergências de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, p.322-340.
- RUAUX, C.G.; ATWELL, R.B. A severity score for spontaneous acute pancreatitis. *Australian Veterinary Journal*, v.76, p.804-808, 1998.
- RUTHRAUFF, C.M.; SMITH, J.; GLERUM, L. Primary bacterial septic peritonitis in cats: 13 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v.45, p.268-276, 2009.
- SAGY, M.; AL-QAQAA, Y., KIM, P. Definitions and pathophysiology of sepsis. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. v. 43, p. 260-263, 2013.



SCHNEIDER, A.J.; TEULE, G.J.; GROENEVELD, A.B.; NAUTA, J.; HEIDENDAL, G.A.; THIJS, L.G. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: A combined hemodynamic and radionuclide study. *American Heart Journal*, v.116, p.103-112, 1988.

SILVERSTEIN, D.; SANATORO-BEER, K. Sepsis, sepse grave e choque séptico. In: RABELO, R. *Emergências de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, p.322-340.

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

TAKASU, O.; GAUT, J.P.; WATANABE, E.; et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v.187, p.509-517, 2013.

UMEGAKI, T.; IKAI, H.; IMANAKA, Y. The impact of acute organ dysfunction on patients' mortality with severe sepsis. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, v.27, p.180-184, 2011.

VINCENT, J.L.; SAKR, Y.; SPRUNG, C.L.; et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*, v.34, p.344-353, 2006.

