

## FUNÇÃO CARDIOVASCULAR EM PORTADORES DE SEPSE

CARLOS GUN, LEOPOLDO S. PIEGAS, ARI TIMERMAN, RONALD B. P. FREIRE  
São Paulo, SP

O desempenho miocárdico em enfermidade aguda depende do consumo de oxigênio ( $VO_2$ )<sup>1</sup>. **A disfunção cardiovascular existirá no caso de liberação de oxigênio ( $DO_2$ ) insuficiente. Shoemaker e col<sup>2,3</sup> demonstraram que a  $DO_2$  é maior que o normal nos sobreviventes de choque séptico, em relação aos óbitos.**

A interrelação entre o sistema hematopoiético, pulmonar e cardiovascular pode ser expressa por  $DO_2 = \text{conteúdo arterial de } O_2 \text{ (hematopoiético e pulmonar)} \times \text{fluxo sistêmico (cardiovascular)}$ .

Os portadores de isquemia miocárdica ou os incapazes de aumentar o débito cardíaco em resposta ao quadro séptico apresentaram maior mortalidade do que os pacientes em que houve elevação do débito cardíaco<sup>4,5</sup>. Para alguns autores<sup>6</sup>, a queda da resistência vascular sistêmica com manutenção da pressão arterial é mediada pelo foco séptico. Para outros<sup>7,8</sup> a sepsé é estado hipermetabólico caracterizado por aumento do  $VO_2$ , em consequência da infecção<sup>1,9</sup>.

### Disfunção Cardiovascular em Portadores de Choque Séptico

Compreende anormalidades em dois territórios<sup>10</sup>, no chamado central ou cardíaco (pré-carga, frequência cardíaca e contratilidade) e na vasculatura periférica. As alterações na resistência vascular periférica são influenciadas principalmente por mediadores humorais que agem em nível arteriolar. Devido às dificuldades de estudos em seres humanos, muitas pesquisas são realizadas com animais<sup>11</sup>.

### Estudos em Humanos

Embora estudos clínicos iniciais tenham revelado estado de baixo débito cardíaco<sup>12,13</sup> (DC), outros demonstraram, em estágios iniciais do choque séptico, estado de alto DC, baixa resistência periférica, além de níveis elevados de ácido láctico sérico<sup>9,14,16</sup>. Entre os métodos empregados na avaliação da função cardíaca no choque séptico destacam-se análise do DC ou o índice cardíaco IC) com o uso do cateter de Swan-Ganz; curvas de função ventricular; fração de ejeção; análise da função sistólica, através de mudanças instantâneas na pressão intraventricular medidas por micromanômetros colocados dentro do ventrículo esquerdo (VE). Muitos estudos

do período de 1950 a 1970 usavam apenas o IC como medida da função ventricular sistólica, que, é importante ressaltar, depende de outros parâmetros hemodinâmicos externos, pré-carga, pós-carga, frequência cardíaca e contratilidade intrínseca do miocárdio. Portanto, para determinar o IC real, deve-se manter mais ou menos constantes os outros parâmetros. Possivelmente, nos estudos que mostraram queda inicial do IC ocorria diminuição da pré-carga, e não propriamente diminuição da contratilidade miocárdica.

### Análise da Função Ventricular

A interdependência entre ventrículo direito (VD) e VE, não permite análise isolada de cada um. A fase hipodinâmica do choque séptico está associada a maior mortalidade em relação à hiperdinâmica, influenciada por fatores como idade avançada, doença isquêmica pré-existente, reposição inadequada de volume durante a fase inicial, e falência de VD coexistente<sup>4,17,18</sup>.

**Pré-Carga VE**—Parker e col<sup>19</sup> têm sugerido que o DC sofre influência de fatores como frequência cardíaca, estimulação hormonal sobre a contratilidade do VE e resistência vascular pulmonar e sistêmica. Em pacientes jovens, o aumento do DC fez-se às custas da reserva cronotrópica.

Instalado o estado de sepsé, a queda do DC, segundo os mecanismos de Frank-Starling só far-se-iam em presença de doença miocárdica pré-existente.

O manuseio da permeabilidade microvascular do sistema<sup>20,21</sup>, dilatação arterial e venular com diminuição crítica do volume intravascular<sup>22</sup>, poliúria por falência dos mecanismos de concentração urinária<sup>23</sup>, baixa ingestão oral precedendo a instalação do quadro<sup>24</sup>, redução do retorno venoso e expansão do volume sanguíneo pulmonar, resultariam em redução da pré-carga do VE durante a fase inicial do estado séptico.

A pressão capilar pulmonar (PCP) é tipicamente baixa nestes pacientes, mas não há evidências que ela possa caracterizar especificamente as mudanças na pré-carga do VE durante a fase inicial da sepsé. O uso de inotrópicos pode fazer com que se superes-time o real valor da PCP, quando comparados com pacientes que não estavam em uso destas drogas.

**Pós-Carga Ventricular Esquerda** — Na fase inicial da sepsé o índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) é baixo, compatível clinicamente com extremidades quentes e vasodilatadas, típicas de DC elevado<sup>25,26</sup>. Siegel e col<sup>6</sup> sugerem que a vasodilatação nos

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo.

Correspondência: Carlos Gun—Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia—Av. Dante Pazzanese, 500—04012—São Paulo, SP.

pacientes sépticos é decorrente de grau avançado no  $DO_2$  e pode ser consequência da geração de falsos neu-rotransmissores. Wilmore e Aulick<sup>8</sup> enfatizam que a vasodilatação periférica seria decorrente de produtos de degradação originados no processo de lesão celular.

**Contratilidade Ventricular Esquerda** — O volume diastólico final (VDF) foi significativamente maior que o normal em pacientes com choque séptico, sendo que este aumento pode ser consequência da diminuição da contratilidade de causa ainda não bem definida; acredita-se que edema miocárdico difuso e fatores inibidores da contração miocárdica sejam os responsáveis por este efeito.

A disfunção dos beta receptores sugerida pelo encontro de falta de resposta ao isoproterenol nos neutrófilos de pacientes sépticos, e de elevação de pressão frente ao uso de agentes inotrópicos também são possíveis<sup>27-30</sup>. A diminuição de influxo de íons cálcio dentro do sarcolema em modelos animais de choque séptico, reduziu a eficácia do AMP no sistema beta receptor<sup>31</sup>.

Em resumo, estudos clínicos concluem que a fase hiperdinâmica da sepse em pacientes jovens sem cardiopatia pré-existente é caracterizada pela evidência de preservação da contratilidade do VE. No choque séptico dados clínicos<sup>32</sup> demonstram que a depressão absoluta de contratilidade do VE reflete a incapacidade de ambos, pré-carga e taquicardia sinusal em manter o fluxo sistêmico.

Em estudo realizado por Weisul e col<sup>33</sup> com a infusão de volume a pacientes sépticos, durante períodos de tempo seqüenciais, foram comparados certos parâmetros hemodinâmicos de sobreviventes e não sobreviventes. Os sobreviventes apresentavam um índice de volume sistólico (IVS) maior do que os não sobreviventes, com níveis semelhantes de PCP. Os autores concluem que os não sobreviventes apresentavam uma função ventricular deprimida.

**Ventrículo Direito** — Clowes e col<sup>34-36</sup> relataram as anormalidades no desempenho do VD influenciando a função do VE com consequente alteração no  $DO_2$ . Esses autores descreveram a associação entre o elevado índice de resistência vascular pulmonar, o baixo fluxo sistêmico e a morte em pacientes com peritonite. Stura e col<sup>37</sup> sugeriram que a manutenção do índice de trabalho sistólico do VD em níveis maiores que o normal é importante fator preditivo de sobrevida em pacientes traumatizados. A pré-carga de VE é diretamente proporcional à função de VD. Na falência de VD, a pré-carga do VE é reduzida com consequente diminuição do DC e  $DO_2$ <sup>38, 39</sup>.

Vasoconstrição pulmonar mediada por mecanismos humorais, oclusão microembólica da vasculatura pulmonar, alterações estruturais da musculatura das arteríolas pulmonares, uso de PEEP, são fatores que elevam a pressão na artéria pulmonar, contribuindo para aumento da pós-carga do VD ou aumento da resistência a ejeção do VD. A elevação anormal da pressão média de artéria pulmonar é encontrada em pacientes sépticos complicados com síndrome de an-

gústia respiratória do adulto (SARA).

A um aumento da pós-carga do VD segue-se um aumento na contratilidade do VE como mecanismo de compensação. Em pacientes sépticos, o aumento da pós-carga do VD pode estar associado com depressão da contratilidade do VD<sup>39, 40</sup>.

O aumento da pré-carga de VD pode ser o mecanismo de compensação para manutenção do fluxo sistêmico. Quando a elevação da pressão pulmonar torna-se suficientemente grave, a falência de VD sobrevêm. A diferenciação entre depressão da contratilidade e falência de VD é importante; no primeiro caso o aumento da pré-carga pode manter a função de bomba do VD ou o fluxo VD—VE. Na falência de VD o aumento da pré-carga seria insuficiente para manter o fluxo VD—VE com consequente queda da pré-carga de VE.

### Dados Hemodinâmicos Seqüenciais em Pacientes com Choque Séptico

No “National Institute of Health<sup>41, 42</sup> foi realizada análise seqüencial em 50 pacientes com choque séptico. Notou-se que dos 31 pacientes que não sobreviveram, 33% faleceram por disfunção de múltiplos órgãos, 33% apresentavam RVS extremamente baixa com DC normal ou aumentado, e 33% desenvolveram IC baixo (< 2,21 min/m) dentro das 24 horas que precederam o óbito. Esses dados demonstraram que somente 1/3 dos pacientes apresentaram índice cardíaco baixo. Também se verificou que pacientes que inicialmente apresentavam IC elevado e que diminuíram nas primeiras 24 horas, sobreviveram provavelmente devido à normalização das alterações da vasculatura periférica, quando comparados com pacientes cujo IC continuava elevado, mostrando que a RVS tem papel importante no mecanismo de óbito.

Calvin e col<sup>13</sup> descreveram que na fase inicial, os pacientes que sobreviveram apresentavam dilatação ventricular significativamente maior quando comparados com os não sobreviventes. Nesses pacientes onde não houve dilatação ventricular, observaram-se menores valores de RVS com maior vasodilatação, sugerindo efeito protetor da dilatação ventricular. Outros estudos<sup>44-46</sup> também confirmaram essas alterações reversíveis de depressão e dilatação ventricular em sobreviventes de choque séptico. Essas anormalidades também foram verificadas em cães<sup>47, 48</sup> onde não foi instituído nenhum regime terapêutico. Portanto, essas alterações reversíveis de dilatação e depressão cardíaca resultaram do próprio quadro de “choque séptico”, hipoteticamente consequência de diminuição do fluxo coronário, acarretando isquemia miocárdica e depressão contrátil, ou a existência de uma substância depressora miocárdica agindo diretamente na musculatura ventricular<sup>49, 50</sup>.

### Patogênese do Choque Secundário a Sepse

**Alterações Cardiovasculares** — A mortalidade no choque séptico é estimada em torno de 60%. A figura

1 resume as principais vias patogênicas que levam ao choque séptico. Inicialmente, a partir do foco infeccioso, poderia haver a invasão da corrente sanguínea por germes e/ou produtos por eles produzidos liberando mediadores na corrente sanguínea, e efeitos vasculares periféricos e miocárdicos. Esses mediadores liberados podem agir em nível central, no desempenho cardíaco ou sobre a vasculatura periférica.

Dentre os mediadores que produzem efeitos sobre o miocárdio estão substância depressora miocárdica, histamina e agentes simpaticomiméticos (epinefrina e norepinefrina).

Dentre os mediadores que produzem efeito sobre a periferia estão histamina, cininas, complemento ativado, prostaglandinas, leucotrienos e antagonistas dos receptores de endorfinas.

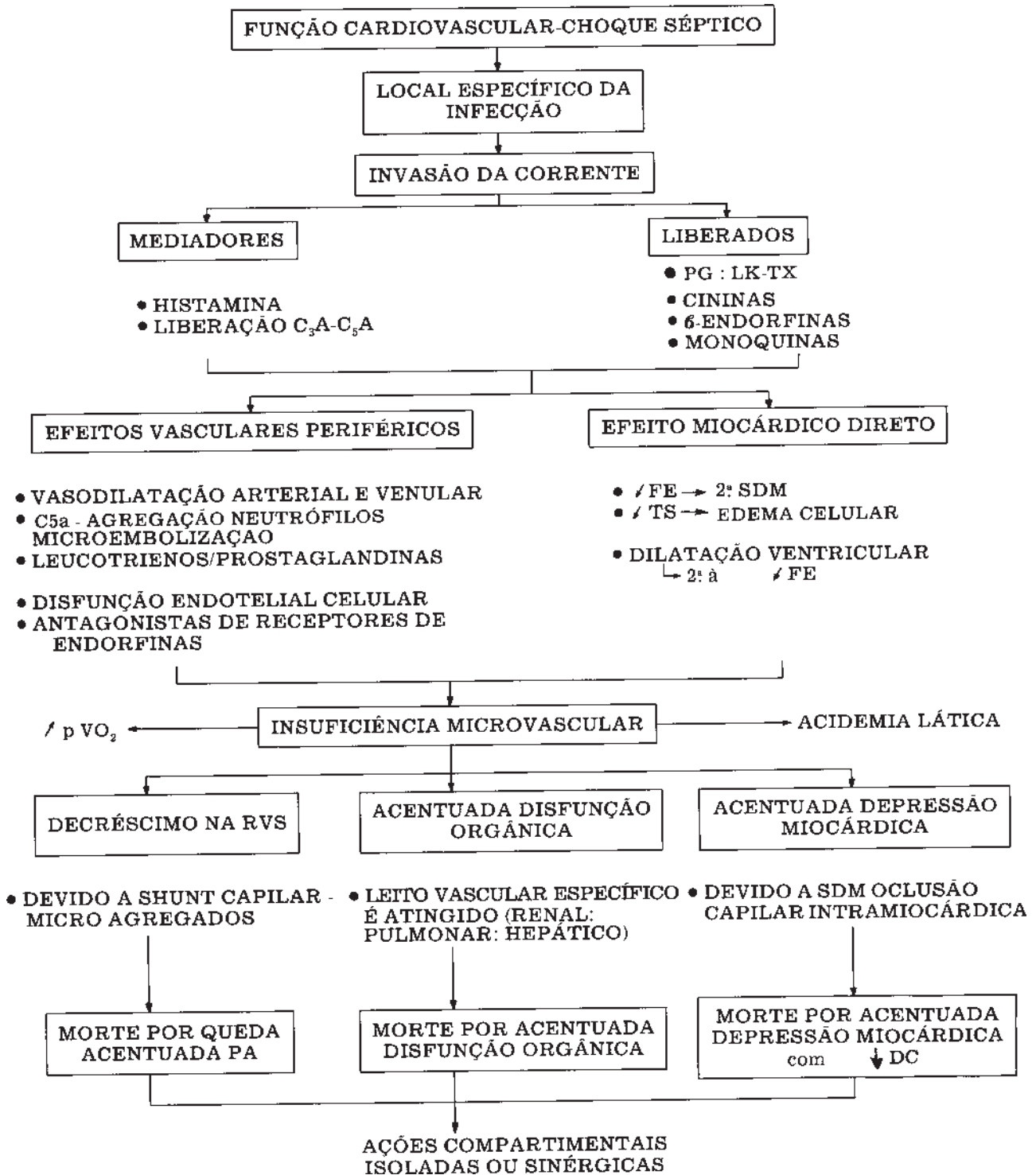


Fig. 1—Vias patogênicas na seps. FE = fração de ejeção; TS = trabalho sistólico; DC = débito cardíaco; SDM = substância depressora miocárdica; PA = pressão arterial; RVS = resistência vascular sistêmica.

Em geral o paciente em choque séptico, desenvolve uma combinação de efeitos cardiovasculares: depressão da performance cardiovascular e anormalidade na rede vascular periférica.

### Mediadores que Interferem na Performance Cardíaca

**Substância depressora miocárdica (SDM)** — Existem estudos<sup>51-55</sup> que sugerem a ação direta da SDM sobre o miocárdio, diminuindo seu poder contrátil. Esta SDM foi parcialmente isolada e caracterizada, tendo peso molecular de aproximadamente 2.000 Daltons, podendo ser destruída por enzimas proteolíticas como a tripsina, portanto é um polipeptídeo solúvel em água, devendo ser uma proteína ou um carboidrato.

**Ativação de Complemento: C5a** — Embora a maioria das infecções bacterianas estão associadas a valores normais ou elevados dos níveis totais do complemento sérico<sup>56</sup>, depressão significativa dos níveis de C3 tem sido demonstrada em casos de choque devido a bactérias gram-negativo. Douglas e col<sup>14</sup> determinaram os níveis séricos dos componentes C1, C4, C2, C3, C5, C6, C9 e 2 fatores denominados de properdina (A e B) em 42 pacientes com bacteremia devido a germes gram-negativo nos quais, em 19 pacientes desenvolveu-se choque séptico. Foram divididos em 2 grupos: a) aqueles que não desenvolveram choque, apesar da bacteremia; b) aqueles que apresentaram choque. Não houve diferença significativa entre os 2 grupos em relação aos níveis dos componentes clássicos do complemento C1, C4 e C2 ( $p > 0,05$ ). Porém, os níveis de properdina A e B, C3, C5, C6, C9 foram significativamente menores em pacientes do grupo a em comparação com os do grupo b ( $p < 0,05$ )<sup>57</sup>. A ativação do complemento e de suas frações pode contribuir através de outros mediadores liberados, para o desenvolvimento de choque séptico.

Um grande número de trabalhos<sup>58-61</sup> demonstrou que a fração C5a do complemento tem a capacidade de ativar os mastócitos, fazendo com que os mesmos liberem seus mediadores (histamina, prostaglandinas, leucotrienos, substância quimiotóxica eosinofílica) e outras. Estas substâncias podem levar a profundas alterações no sistema vascular periférico, com acentuada vasodilatação e aumento do "shunt" arteríolo-venular periférico. Esta fração C5a, também está implicada, no dano endotelial vascular, levando a um aumento da permeabilidade capilar, podendo propiciar o desenvolvimento da SARA, a qual é comum no paciente com choque séptico<sup>62</sup>.

**Histamina** — A histamina também tem sido implicada como um possível mediador nessa síndrome séptica, pois produz quando infundido em humanos a vasodilatação sistêmica (diminuição RVS) com um aumento do IC reflexo.

**Cininas** — Cerca de 18 anos atrás demonstrou-se a participação do sistema das cininas nos pacientes com choque séptico. A ativação do sistemas das cininas com conseqüente decréscimo nos níveis de pré-ca-

licreína e caliceína como também liberação de bradicinina foi demonstrado nesse tipo de paciente<sup>63</sup>.

**Beta-Endorfinas e Prostaglandinas (PG)** — Os receptores de endorfinas são outro grupo de substâncias que exercem ação importante sobre a resposta do paciente ao choque séptico<sup>64</sup>. Uma grande variedade de prostaglandinas são liberadas afetando o fluxo sanguíneo a vários órgãos em modelos animais de choque séptico<sup>65</sup>. Em geral a PGE tem sido associada com vasodilatação sistêmica e a PGF 2 alfa com vasoconstricção pulmonar. Trabalhos recentes<sup>66, 67</sup> demonstraram que os níveis séricos dos metabólitos da PGE e do tromboxane estão aumentados em pacientes com choque séptico. Segundo Perry e col<sup>66</sup>, a concentração venosa plasmática da prostaglandina F1 alfa (produto da hidrólise da prostaciclina—PGI<sub>2</sub>) foi determinada em pacientes com choque séptico. Em 8 pacientes não sobreviventes, a concentração média de PGF1 alfa foi de 229 pg/ml, comparado aos 30 pg/ml em 6 pacientes sobreviventes. Em 4 pacientes controle que não estavam em sepse ou em choque esta concentração foi de 4 pg/ml.

### REFERÊNCIAS

1. Parker MM, Parrilo JE—Septic shock: Hemodynamics and pathogenesis. *JAMA*, 1983; 250: 3324-7.
2. Czer LSC, Appel P, Shoemaker WC—Pathogenesis of respiratory failure (ARDS) after hemorrhage and trauma: II. Cardiorespiratory patterns after development of ARDS. *Crit Care Med*. 1980; 8: 513-23.
3. Abraham E, Bland RD, Cobo JC et al—Sequential cardiorespiratory patterns associated with outcome in septic shock. *Chest*, 1984; 85: 75-80.
4. Weil MH, Nishijima H—Cardiac output in bacterial shock. *Am J Med*, 1978; 64: 920-2.
5. Hess ML, Hastillo A, Greenfield LJ—Spectrum of cardiovascular function during Gram-negative sepsis. *Prog Cardiovasc Dis*, 1981; 23: 279-98.
6. Siegel JH, Cerra FB, Colomar B et al—Physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery*, 1979; 86: 163-93.
7. Wilmore DW, Aulick LH, Mason AD Jr et al—The influences of the burn wound on local and systemic response to injury. *Ann Surg.*, 1977; 186:444.
8. Wilmore DW, Aulick LH—Systemic response to injury and the healing wound. *J Parenter Enter Nutr.*, 1980; 4: 147-51.
9. Parrilo JE—Septic shock: Clinical manifestations, pathogenesis, hemodynamics, and management in a critical care unit. In: Parrilo JE, Ayres SM (eds.) *Major Issues In Critical Care Medicine*. Baltimore, Wilkins and Wilkins, 1984. p. 111-25.
10. Hess ML, Rastillo A, Greenfield LJ—Spectrum of cardiovascular function during Gram-negative sepsis. *Prog Cardiovasc Dis*, 1981; 23: 279-98.
11. Weil MH, MacLean LD, Visscher MB et al—Studies on circulatory changes in the dog produced by endotoxin from Gram-negative microorganism. *J Clin Invest*, 1956, 35: 1191.
12. Nishijima H, WeU MH, Shubin H et al—Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with Gram-negative bacteremia. *Medicine*, 1973; 52: 287-94.
13. Weil MH, Shubin H, Biddle H—Shock caused by Gram-negative microorganisms: An analysis of 169 patients. *Ann Intern Med*, 1964; 60: 384-400.
14. Wilson RF, Thal AP, Kindling PH et al—Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch Surg.*, 1965; 91: 121.
15. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH et al—Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med*, 1973; 54: 421-32.
16. MacLean LD, Mulligan WG, McLean APH et al—Patterns of septic shock in man—a detailed study of 56 patients. *Ann Surg.*, 1967; 166: 543.



17. Appel PL, Shoemaker WC—Evaluation of fluid therapy in adult respiratory failure. *Crit Care Med.* 1981; 9: 862-9.
18. Sibbald WJ—Myocardial function in the critically ill: Factors influencing left and right ventricular performance in septic and traumatized patients. *Surg Clin North Am.*, 1985; 4: 899-929.
19. Parker JO, Case RB—Normal left ventricular function. *Circulation*, 1979; 60: 4-11.
20. McCallum D, Driedger A, Sibbald WJ—Conoid infusion is less detrimental than crystalloid in patients with systemic sepsis. Abstract. *Annals, The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada*, 1982; 15: 282.
21. Ellman H—Capillary permeability in septic patients. *Crit Care Med.*, 1984; 12: 629-33.
22. Tenle GJJ, Lingen AV, Verwey V, Vught JAAJ et al—Role of peripheral pooling in porcine *Escherichia coli* sepsis. *Circ Shock*, 1984; 12: 115-23.
23. Lucas CE, Harrigan C, Denis R et al—Impaired renal concentrating ability during resuscitation from shock. *Arch Surg.*, 1983; 118: 642-5.
24. Shoemaker WC, Appel P, Czer LSC et al—Pathogenesis of respiratory failure (ARDB) after hemorrhage and trauma: I. Cardiorespiratory patterns preceding the development of ARDS. *Crit Care Med.*, 1980; 8: 504-12.
25. Ludbrook PA, Byrne JD, McKnight RC—Influence of right ventricular hemodynamics on left ventricular diastolic pressure-volume relations in man. *Circulation*, 1979; 59: 21-31.
26. MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP et al—Patterns of septic shock in man—A detailed study of 56 patients. *Ann Surg.*, 1976; 166: 543-62.
27. Myers ML, Jacobson A, Finley R et al—Beta receptor dysfunction in sepsis? Abstract. *Crit Care Med.*, 1980; 8: 231.
28. Jones SB, Kovarik MF, Romano FD—Cardiac norepinephrine turnover during septic peritonitis. Abstract *Fed Proc.*, 1984; 43: 415.
29. Romano FD, Jones SB—Cardiac beta-adrenergic receptors in endotoxic shock. Abstract. *Fed Proc.*, 1984; 43: 325.
30. Lakatta ES, Yin FCP—Myocardial angina: Functional alterations and related cellular mechanisms. *Am J Physiol*, 1982; 242: H927.
31. McDonough KH, Lang CH, Spitter JJ—Effects of verapamil and quabain on myocardial dysfunction during high output sepsis. *Fed Proc*, 1984; 43:325.
32. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL et al—Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.*, 1984; 100: 483-90.
33. Weisul RD, Vito L, Dennis RC et al—Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg.*, 1977; 133: 512-21.
34. Clowes GH, Farrington GH, Zusneid W et al—Circulating factors in the etiology of pulmonary insufficiency and right heart failure accompanying severe sepsis (peritonitis). *Ann Surg.*, 1970; 11: 663-78.
35. Kelly DT, Spotnitz HM, Beiser GD et al—Effects of chronic right ventricular volume and pressure loading on left ventricular performance. *Circulation*, 1971; 44: 403-12.
36. Sibbald WJ, Driedger AA—Right ventricular function in acute disease states: Pathophysiologic considerations. *Crit Care Med.*, 1983; 11: 339-45.
37. Sturm JA, Lewis FR, Trentz O—Cardiopulmonary parameters and prognosis alter severe multiple trauma. *J Trauma*, 1979; 19: 305.
38. Guyton AC, Lindsey AW, GilIuly JJ—The limits of right ventricular compensation following acute increases in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res.*, 1954; 2: 326-32.
39. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffmann JI—The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: Hemodynamic and biochemical correlation. *Circulation*, 1981; 63: 87-95.
40. Sibbald WJ, Driedger AA, Myers ML et al—Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1983; 84: 126-34.
41. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C et al—Serial hemodynamic patterns in survivors and nonsurvivors of septic shock in humans. *Clin Res*, 1983; 31: 671A.
42. Parker M, Shelhamer J, Natanson C et al—Prognostic hemodynamic parameters in septic shock in humans. *Clin Res*, 1985; 33: 294A.
43. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ—An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest*, 1981; 80: 579-86.
44. Parrillo JE—Cardiovascular dysfunction in septic shock: New insights into a deadly disease. *Int J Cardiol.*, 1985; 7: 314-21.
45. Mellow E, Parker M, Cunnion R et al—Usefulness of two-dimensional echocardiography to follow reversible myocardial dysfunction in humans with septic shock. *Clin Res.*, 1985; 33: 294A.
46. Ozier Y, Pascal G, Jardin F et al—Two dimensional echocardiographic demonstration of acute myocardial depression in septic shock. *Crit Care Med.*, 1984;12: 596-9.
47. Natanson C, Fink M, Danner R et al—Increasing the number of bacteria correlates with increasing cardiovascular dysfunction in a canine model of sepsis. *Clin Res.*, 1985; 33: 294A.
48. Natanson C, Fink M, Ballantyne H et al—Profound but reversible myocardial dysfunction in a canine model of sepsis. *Clin Res*, 1985; 23: 294A.
49. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM et al—Coronary blood flow and myocardial lactate extraction in human septic shock. *Clin Res.*, 1985; 32: 294A.
50. Wangenstein SL, Ramey WG, Ferguson WW et al—Plasma myocardial depressant activity (shock factor) identified as salt in the cat papillary muscle bioassay system. *J Trauma*, 1973; 13: 181-4.
51. Lefer AM, Cowgill R, Marshall FF et al—Characterization of a myocardial depressant factor present in hemorrhagic shock. *Am J Physiol.*, 1967; 213: 492-8.
52. Maksad AK, Cha CJ, Stuart RC et al—Myocardial depression in septic shock: Physiologic and metabolic effects of a plasma factor on an isolated heart. *Rec Adv Shock Res.*, 1979; 1: 35-42.
53. Lefer AM—The pathophysiologic role of myocardial depressant factor as a mediator of circulatory shock. *Klin Wochenschr.*, 1982; 60: 713-16.
54. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH et al—A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: Septic shock patients with a reduced Section fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Inv.*, 1985; 76:1539-53.
55. Parrillo JE, Burch C, Roach P et al—Septic shock patients with a reduced left ventricular ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *Crit Care Med.*, 1985; 13: 340.
56. Aulick LH, Wilmore DW et al—Complement in infectious diseases in man. *J Clin Inv.*, 1946; 25: 800-8.
57. Douglas T, Fearon et al—Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram-negative bacteremia. *N Eng J Med.*, 1975; 292: 837-40.
58. McCabe WR—Serum complement levels in bacteremia due to Gram-negative organisms. *N Engl J Med.*, 1973; 288: 21-3.
59. Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD et al—Association of complement activation and elevated plasma C5a with adult respiratory distress syndrome. *Lancet*, 1980; 1: 947-9.
60. Parrillo JE, Burch C, Paher M et al—C5a production during septic shock in man: Elevated C5a levels correlate with decreased systemic vascular resistance. *Clin Res.*, 1983;31: 211A.
61. Parker M, Ognibene F, Natanson C et al—Elevated C5a levels in patients with septic shock. *Crit Care Med.*, 1985; 13: 303.
62. Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE et al—Complement-induced granulocyte aggregation: An unsuspected mechanism of disease. *N Engl J Med.*, 1980; 302: 789-94.
63. Mason JW, Kleesberg U, Dolan P et al—Plasma kallikrein and Hageman factor in Gram-negative bacteremia. *Ann Intern Med.*, 1970; 75:545.
64. Bernton EW, Long JB, Holaday JW—Opioids and neuropeptides: Mechanisms in circulatory shock. *Fed Proc.*, 1985; 44: 290-9.
65. Fletcher JR, Ramwell PW, Herman CM—Prostaglandins and the hemodynamic course of endotoxin shock. *J Surg Res.*, 1976; 20: 589-93.
66. Perry As, Malushka PV, Reines HD, Barrow SE et al—Elevated plasma 6-keto-prostaglandina F1 alpha in patients in septic shock. *Crit Care Med.*, 1985; 13: 451-3.
67. Reines MD, Halushka PV, Cook JA et al—Plasma thromboxane levels are elevated in patients dying with septic shock. *Lancet*, 1982; 1: 174-6.