



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Flávio Eduardo Nácul

**Os efeitos das drogas vasoativas na densidade capilar funcional
intestinal de ratos endotoxêmicos: uma análise com
videomicroscopia intravital**

Rio de Janeiro
2012

Flávio Eduardo Nácul

Os efeitos das drogas vasoativas na densidade capilar funcional intestinal de ratos endotoxêmicos: uma análise com videomicroscopia intravital

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Vera Tibiriçá

Rio de Janeiro

2012

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

N118 Nácul, Flávio Eduardo.

Os efeitos das drogas vasoativas na densidade capilar funcional intestinal de ratos endotoxêmicos: uma análise com videomicroscopia intravital / Flávio Eduardo Nácul. – 2013.
70 f.

Orientador: Eduardo Vera Tiberiçá.

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Septicemia – Teses. 2. Vasodilatadores – Teses. 3. Choque séptico – Teses. 4. Microcirculação – Teses. 5. Microscopia de vídeo – Teses. I. Tiberiçá, Eduardo Vera. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 615.225

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Flávio Eduardo Nácul

Os efeitos das drogas vasoativas na densidade capilar funcional intestinal de ratos endotoxêmicos: uma análise com videomicroscopia intravital

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 29 de março de 2012.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Vera Tibiriçá (Orientador)
Instituto Oswaldo Cruz

Prof. Dr. José Mauro Vieira Junior
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Nadine Oliveira Clausell
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. André Miguel Japiassú
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Mariana e Rafael, esposa Alessandra, irmão Luís Carlos e pais Lilian e Jacob, com amor.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Eduardo Vera Tibiriçá pela amizade, competência, profissionalismo e ética e por me dar a oportunidade de realizar este importante projeto com ele.

À Iris Guia, pelo seu importante e fundamental auxílio na realização dos experimentos.

À Vanessa Estado e Marcos Adriano Lessa pelo permanente apoio e por sua fundamental participação na elaboração da tese com críticas e sugestões inteligentes.

Aos colegas do laboratório e em especial a Bruno Sabino e Rodrigo Cavalheiro da Silva pela colaboração na elaboração do projeto.

À Yasser Sakr (Friedrich Schiller University – Jena - Alemanha), que me ajudou a gostar de microcirculação.

RESUMO

NÁCUL, Flávio Eduardo. **Os efeitos das drogas vasoativas na densidade capilar funcional intestinal de ratos endotoxêmicos**: uma análise com videomicroscopia intravital. 2012. 70f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

Introdução: o uso de drogas vasoativas para restaurar a pressão arterial em pacientes com choque séptico é frequentemente utilizada em medicina intensiva. No entanto, os agentes vasopressores podem acentuar a hipoperfusão esplâncnica durante o choque séptico facilitando a translocação bacteriana e endotoxemia. Neste estudo foram comparados os efeitos de diferentes drogas vasoativas na microcirculação intestinal e nos parâmetros de oxigenação tecidual independentemente de reposição volêmica, num modelo experimental de choque séptico. **Métodos:** Ratos Wistar Kyoto anestesiados com pentobarbital foram submetidos a choque endotoxêmico através da administração de 2mg/Kg IV de lipopolissacarídeo da *Escherichia Coli*. A pressão arterial média foi restaurada através da administração de diversas drogas vasoativa, incluindo adrenalina, noradrenalina, fenilefrina, dopamina, dobutamina e uma combinação de noradrenalina com dobutamina. A densidade capilar funcional (DCF) da camada muscular do intestino delgado foi avaliada através de microscopia intravital. Gasometria e concentração de lactato da veia mesentérica superior também foram analisadas. **Resultados:** A DCF diminuiu aproximadamente 25% a 60% após a administração intravenosa de adrenalina, noradrenalina e fenilefrina. A administração de dopamina, dobutamina e da associação de noradrenalina com dobutamina não reduziu significativamente a DCF intestinal. A concentração de lactato da veia mesentérica aumentou após a administração de fenilefrina e mostrou uma tendência de aumentar após o uso de adrenalina e noradrenalina enquanto não se observou aumento de lactato após o uso de dopamina, dobutamina e da associação entre noradrenalina e dobutamina. **Conclusões:** O estudo confirma a presença de uma dissociação entre alterações hemodinâmicas sistêmicas e alterações microcirculatórias num modelo experimental de choque séptico. Os resultados indicam que o uso de dopamina, dobutamina e da associação entre noradrenalina e dobutamina apresentam um efeito de proteção na microcirculação da camada muscular intestinal de ratos submetidos a choque endotoxêmico.

Palavras-chave: Densidade funcional capilar. Sepses. Drogas vasoativas. Videomicroscopia intravital.

ABSTRACT

NÁCUL, Flávio Eduardo. **The effects of vasoactive drugs on intestinal functional capillary density in endotoxemic rats**: intravital video-microscopy analysis. 2012. 70f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

Background: The use of vasoactive drugs to restore arterial blood pressure in patients with septic shock remains a cornerstone of intensive care medicine. However, vasopressors can accentuate the hypoperfusion of the gut during septic shock, allowing bacterial translocation and endotoxemia. In this study, we compared the effects of different vasoactive drugs on intestinal microcirculation and tissue oxygenation, independent of the effects of fluid therapy, in a rat model of endotoxemic shock. **Methods:** Pentobarbital-anesthetized Wistar Kyoto rats were submitted to endotoxemic shock induced by *Escherichia coli* lipopolysaccharide (2 mg/kg IV). Arterial blood pressure was normalized by a continuous infusion of different vasoactive drugs, including epinephrine, norepinephrine, phenylephrine, dopamine, dobutamine, or a combination of dobutamine and norepinephrine. The functional capillary density (FCD) of the muscular layer of the small intestine was evaluated by intravital video-microscopy. Mesenteric venous blood gases and lactate concentrations were also analyzed. **Results:** FCD decreased by approximately 25% to 60% after the IV infusion of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine. Administration of dopamine, dobutamine, and the combination of dobutamine and norepinephrine did not induce significant alterations in gut FCD. In addition, the mesenteric venous lactate concentration increased in the presence of phenylephrine and showed a tendency to increase after the administration of epinephrine and norepinephrine, whereas there was no observable increase after the administration of dopamine, dobutamine, and the combination of dobutamine with norepinephrine. **Conclusion:** This study confirms dissociation of the systemic hemodynamic and microvascular alterations in an experimental model of septic shock. Moreover, the results indicate that the use of dopamine, dobutamine, and dobutamine in combination with norepinephrine yields a protective effect on the microcirculation of the intestinal muscular layer in endotoxemic rats.

Keywords: Functional capillary density. Sepsis. Vasoactive drugs. Intravital video-microscopy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação do protocolo de experimentação	34
Figura 2 -	Pressão arterial média em animais endotoxêmicos	37
Figura 3 -	Frequência cardíaca média em animais endotoxêmicos	38
Figura 4 -	Densidade capilar funcional mesentérica em animais endotoxêmicos	39
Figura 5 -	Porcentagem de alteração da densidade capilar funcional em animais endotoxêmicos no choque e após tratamento com drogas vasoativas ou solução salina	40
Figura 6 -	Concentração de lactato na veia mesentérica de animais endotoxêmicos	42
Figura 7 -	Valores de pH na veia mesentérica de animais endotoxêmicos.	43
Figura 8 -	Concentração de bicarbonato na veia mesentérica e animais endotoxêmicos	45
Figura 9 -	Valores de PCO ₂ na veia mesentérica de animais endotoxêmicos	46
Figura 10 -	Valores de saturação venosa de oxigênio na veia mesentérica de animais endotoxêmicos	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	receptores dopaminérgicos
DCF	Densidade capilar funcional
DO ₂	oferta tecidual de oxigênio
FDE III	enzima fosfodiesterase III
LPA	lesão pulmonar aguda
MIV	microscopia intravital
OPS	imagem espectral por polarização ortogonal
PAM	pressão arterial média
PCR	proteína C reativa ou parada cardíaca
pHi	pH intramucoso
SARA	síndrome do desconforto respiratório agudo
SDF	side-stream dark field
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SVO ₂	saturação venosa de oxigênio
SVcO ₂	saturação venosa central de oxigênio

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	11
1	FISIOPATOLOGIA DA SEPSE	12
1.1	Agentes etiológicos da sepse	12
1.2	Manifestações e diagnóstico clínico da sepse	13
1.2.1	<u>Disfunção cardiovascular e sepse</u>	13
1.2.2	<u>Insuficiência respiratória</u>	14
1.2.3	<u>Manifestações neurológicas da sepse</u>	14
1.2.4	<u>Manifestações hematológicas da sepse</u>	15
1.2.5	<u>Manifestações renais da sepse</u>	15
1.2.6	<u>Manifestações metabólicas</u>	15
1.3	Diagnóstico da sepse	16
1.4	Definições	17
1.5	Tratamento	17
1.5.1	<u>Controle da infecção</u>	18
1.5.2	<u>Reposição volêmica</u>	18
1.5.3	<u>Aminas vasoativas</u>	18
1.5.4	<u>Suporte ventilatório</u>	19
1.5.5	<u>Suporte nutricional</u>	19
1.5.6	<u>Controle da glicemia e uso de corticóides</u>	19
1.5.7	<u>Uso de hemoderivados</u>	20
1.5.8	<u>Suporte dialítico</u>	20
1.5.9	<u>Proteína C ativada</u>	20
1.5.10	<u>Profilaxias</u>	21
1.5.11	<u>Avaliação hemodinâmica e da perfusão tecidual</u>	21
1.6	Prognóstico	22
1.7	Drogas vasoativas	23
1.7.1	<u>Fármacos que aumentam a resistência vascular periférica</u>	23
1.7.1.1	Adrenalina	23
1.7.1.2	Noradrenalina	24
1.7.1.3	Dopamina	25
1.7.1.4	Vasopressina	26
1.7.1.5	Fenilefrina	27

1.7.2	<u>Fármacos que melhoram a contratilidade miocárdica</u>	27
1.7.2.1	Dobutamina	27
1.7.2.2	Inibidores da fosfodiesterase	28
1.7.2.3	Levosimendana	29
1.7.3	<u>Estudos comparativos entre drogas vasoativas</u>	29
1.7.3.1	Em relação à capacidade em restaurar a pressão arterial	29
1.7.3.2	Em relação à mortalidade	30
1.7.3.3	Em relação à circulação esplâncnica	30
1.8	A microcirculação na sepse	31
2	MATERIAL E MÉTODOS	33
2.1	Modelos Animais	33
2.2	Protocolo experimental	33
2.3	Metodologia	34
2.4	Microscopia Intravital por fluorescência	35
2.5	Parâmetros bioquímicos	36
2.6	Análise estatística	36
2.7	Drogas	36
3	RESULTADOS	37
3.1	Alterações hemodinâmicas induzidas pelo choque endotoxêmico em ratos tratados com drogas vasoativas	37
3.2	Alterações microcirculatórias induzidas pelo choque endotoxêmico em ratos tratados com drogas vasoativas	38
3.3	Alterações metabólicas do choque endotoxêmico em animais tratados	40
3.3.1	<u>Lactato</u>	40
3.3.2	<u>Ph</u>	42
3.3.3	<u>Bicarbonato</u>	44
3.3.4	<u>PCO₂</u>	45
3.3.5	<u>SvO₂</u>	46
4	DISCUSSÃO	48
	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	59

INTRODUÇÃO

A sepse é a síndrome clínica decorrente de um processo infeccioso caracterizado por inflamação sistêmica secundária à liberação maciça de mediadores inflamatórios (Chong e Sriskandan 2011; Nystrom, 1998). Como sua incidência, mortalidade e custo são elevados, a sepse é um problema importante de saúde pública no Brasil e no mundo. A incidência de sepse grave nos Estados Unidos da América gira em torno de 750.000 casos por ano resultando em 215.000 mortes anuais. A densidade de incidência para pacientes internados é estimada em 2,26 casos por 100 altas hospitalares. Estes números são ainda mais preocupantes porque a despeito dos avanços tecnológicos e científicos, a incidência de sepse aumentou 91,3% nos últimos 10 anos, a sua mortalidade permanece elevada, e a tendência ao óbito da população que desenvolveu sepse em algum momento da vida é maior ao longo dos anos (Angus et al., 2001; Esper e Martin 2007). No Brasil, aproximadamente 25% dos pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) apresentam critérios diagnósticos para sepse grave e choque séptico, com taxas progressivas de mortalidade por sepse (34,7%), sepse grave (47,3%) e choque séptico (52,2%) (Silva et al., 2004). Do ponto de vista econômico, a sepse representa gastos volumosos para o sistema de saúde bem como perdas significativas de produtividade decorrentes dos longos períodos de internação e da alta mortalidade associada (Sogayar et al., 2008). Estimativas americanas indicam que o custo direto da sepse gira em torno de US\$ 17 bilhões ao ano e que, na perspectiva da sociedade, os custos diretos representam apenas 30% dos custos totais com a doença (Sogayar et al., 2008).

1 FISIOPATOLOGIA DA SEPSE

A combinação de componentes da parede celular das bactérias com receptores do tipo Toll-like localizados nas membranas celulares ativa o fator de transcrição NF-KB que por sua vez induz a expressão de genes responsáveis pela produção de mediadores pró-inflamatórios como o fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interleucinas (IL-1 e IL-6), sintase do óxido nítrico do tipo indutível (iNOS) e ciclo-oxigenase-2 (COX-2) (Abraham, 2000; Cinel e Opal, 2009; Opal, 2002). A produção de mediadores inflamatórios resulta em vasodilatação, hiporeatividade vascular, aumento da permeabilidade capilar, estímulo da coagulação e trombose da microcirculação (Boveris et al., 2002; Cai et al., 2010; Levi e Schultz 2010; Nduka e Parrillo 2009). A vasodilatação é principalmente decorrente da produção aumentada de óxido nítrico em consequência da liberação das citocinas TNF-alfa, IL-1 e IL-6 (Hartemink e Groeneveld, 2010; Kuhl e Rosen, 1998). Os mecanismos responsáveis pela hiporeatividade vascular incluem a produção aumentada de óxido nítrico, ativação dos canais de potássio e depleção dos níveis de vasopressina circulante (Landry e Oliver, 2001) enquanto o estímulo da coagulação e a trombose da microcirculação são decorrentes da expressão do fator tecidual pelo endotélio e da concomitante inibição dos anticoagulantes naturais e dos mecanismos de fibrinólise (Dhainaut et al., 2005; van der Poll et al., 2011; Wiersinga et al., 2008).

1.1 Agentes etiológicos da sepse

Os germes causadores e os sítios de infecção apresentaram importantes diferenças nas últimas três décadas. Os patógenos que predominavam como responsáveis pela sepse nas décadas de 60-70 eram os bacilos gram-negativos, mas tem havido um aumento progressivo na incidência de sepse causada por gram-positivos e por fungos oportunistas. Dados dos grandes estudos publicados na última década indicam que a incidência de sepse por agentes Gram positivos é equivalente a de sepse por gram-positivos (Martin et al., 2003). Segundo o SOAP

Study (Vincent et al., 2006), pesquisa realizada em diversos países europeus que incluiu 3147 pacientes com sepse, o pulmão era o local mais frequente de infecção (68%), seguido pelo abdome (22%). As culturas foram positivas em 60% dos pacientes sendo que bactérias Gram positivas foram isoladas em 40%, Gram negativas em 38% e fungos em 17%. Em 18% dos casos, as infecções eram mistas. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina foi isolado em 14% das culturas e foi o agente Gram positivo mais comum, enquanto *Pseudomonas species* foi identificada em 14% e *Escherichia Coli* em 13%, sendo os agentes Gram negativos mais comuns. Treze por cento das infecções foram atribuídas à *Candida Albicans*. Pacientes com sepse adquiridas nas unidades de terapia intensiva apresentaram maior incidência de infecção por agentes mistos comparados com pacientes que adquiriram sepse fora das unidades de terapia intensiva (23% vs 16%, $p < 0,01$).

1.2 Manifestações e diagnóstico clínico da sepse

Existem poucos achados clínicos específicos para o diagnóstico de sepse. A situação mais comumente reconhecida é aquela em que uma bacteremia é suspeitada em um paciente que apresenta febre, calafrios e hipotensão arterial. Pacientes muito jovens, idosos, urêmicos ou alcoólatras podem não apresentar febre e evoluir com normo ou hipotermia. Em pacientes idosos, o surgimento de estado confusional, ou mudança do estado mental com letargia ou estupor deve sugerir bacteremia, podendo ser a única manifestação de infecção grave (Mello e Dellinger, 2009; Vincent et al., 2006).

1.2.1 Disfunção cardiovascular e sepse

As alterações circulatórias constituem uma das características mais marcantes da sepse e se caracterizam por vasodilatação, redução da resistência vascular sistêmica, diminuição da sensibilidade às catecolaminas e aumento da

permeabilidade capilar com consequente hipotensão arterial, hipovolemia relativa, edema e redução da resposta as aminas vasopressoras (Levy et al., 2010).

1.2.2 Insuficiência respiratória

A insuficiência respiratória é uma complicação frequente da sepse e se caracteriza por aumento da permeabilidade capilar pulmonar, transudação de líquido para o espaço intersticial e consequente hipoxemia arterial. O exame radiológico de tórax mostra a presença de infiltrado pulmonar bilateral. A relação entre a pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) está reduzida. Após afastar disfunção cardíaca, que pode cursar com manifestações clínicas e radiológicas semelhantes, a combinação de infiltrado pulmonar bilateral e relação PaO_2/FiO_2 inferior a 300 é chamada de lesão pulmonar aguda (LPA) ou (SARA) (Blank e Napolitano 2011; Villar, 2011; Villar et al., 2010).

1.2.3 Manifestações neurológicas da sepse

A encefalopatia associada à sepse se manifesta por delírio que pode ser indistinguível de outras causas de encefalopatia como uremia e insuficiência hepática. A presença de delírio está associada com aumento da mortalidade e de déficit cognitivo em longo prazo (Girard et al., 2010; Maramattom 2007; Pytel e Alexander, 2009; Stevens e Pronovost, 2006). Outra manifestação neurológica comum da sepse é a polineuropatia do doente crítico cujo quadro clínico inclui tetraparesia flácida principalmente na musculatura proximal associada que pode se manifestar através de desmame difícil da prótese respiratória (Latronico e Bolton, 2011). Esta entidade ocorre principalmente em pacientes mais graves e naqueles tratados com bloqueadores neuromusculares e corticoesteróides (de Letter et al., 2001). O diagnóstico é confirmado através de uma avaliação eletroneurofisiológica. A encefalopatia associada à sepse e a polineuropatia do doente crítico não tem tratamento específico e geralmente revertem espontaneamente.

1.2.4 Manifestações hematológicas da sepse

A sepse geralmente cursa com leucocitose e *desvio para a esquerda* embora também possa se apresentar com leucopenia. Muito frequentemente se acompanha por um quadro de coagulação intravascular disseminada secundária a ativação da cascata da coagulação pela resposta inflamatória sistêmica que se caracteriza por trombose da microcirculação e sangramento difuso secundário ao consumo dos fatores de coagulação. As citocinas inflamatórias induzem a expressão do fator tecidual pelos neutrófilos e endotélio com conseqüente estímulo da cascata de coagulação levando a trombose na microcirculação, isquemia tecidual e disfunção de órgãos. As alterações laboratoriais incluem trombocitopenia, alterações do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina ativado, hipofibrinogenemia, e elevação dos produtos da degradação da fibrina e dímero D associados a presença de esquizócitos no exame do sangue periférico (Levi e Schultz, 2010).

1.2.5 Manifestações renais da sepse

A presença de mediadores inflamatórios associada à hipotensão arterial e redução do fluxo plasmático renal causa frequentemente um quadro de insuficiência renal aguda que clinicamente se caracteriza por oligúria e retenção nitrogenada. Além da hipotensão arterial e hipoxemia, a presença de apoptose dos rins pode ser um fator etiológico importante na gênese da insuficiência renal do paciente com sepse (Ishikawa et al., 2010; Schrier e Wang, 2004).

1.2.6 Manifestações metabólicas

A hiperglicemia e insuficiência adrenal são comuns em pacientes com sepse. A hiperglicemia se desenvolve em decorrência da resposta simpato-adrenal do paciente grave e se caracteriza por aumento da glicemia mesmo em pacientes não

diabéticos (Umpierrez et al., 2002). A insuficiência adrenal é secundária à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal decorrente do excesso de mediadores inflamatórios e se manifesta clinicamente por hipotensão arterial após reposição volêmica adequada com necessidade do uso de aminas vasoativas por um período superior a 12-24 horas (Cohen e Venkatesh, 2010).

1.3 Diagnóstico da sepse

Os pacientes apresentam febre ou hipotermia e leucocitose ou leucopenia. Além dos exames de rotina comumente realizados nos pacientes graves, as hemoculturas são fundamentais para confirmar o diagnóstico e orientar a terapêutica embora sepse possa ocorrer em pacientes com hemoculturas negativas. Dependendo da suspeita do foco de infecção, além da hemocultura, são realizadas cultura de secreção respiratória, urina e de cateteres venosos. Os marcadores inflamatórios proteína C reativa (PCR) e procalcitonina (PCT) estão classicamente elevados e normalizam com a melhora do quadro, sendo frequentemente utilizados para monitorar a evolução dos pacientes (Tschaikowsky et al., 2010). A concentração plasmática de lactato assim como a velocidade de sua depuração no sangue e a saturação venosa de oxigênio (SVO₂) ou saturação venosa central de oxigênio (ScVO₂) são marcadores de hipoperfusão tecidual e também podem ser utilizados para monitorar o tratamento (Hu et al., 2011; Lobo et al. 2010; Rady et al., 1996). A SVO₂ se refere à saturação de oxigênio do sangue venoso misto da artéria pulmonar enquanto a ScVO₂ se refere a saturação de oxigênio da veia cava superior. Segundo a maioria dos autores, SVO₂ e ScVO₂ são equivalentes (Reinhart et al., 1989; Rivers, 2006) e consistem em ferramentas úteis para a avaliação da oxigenação tecidual. Os seus valores normais estão por volta de 70% e quando reduzidos sugerem redução da oxigenação dos tecidos (Rivers et al., 2001, 2011).

1.4 Definições

Bacteremia. É definida pela presença de bactérias viáveis no sangue.

Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). É a resposta inflamatória generalizada deflagrada por uma variedade de insultos clínicos graves. É reconhecida pela presença de dois ou mais destes sinais ou exames:

- a) temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$;
- b) frequência cardíaca > 90 bpm;
- c) frequência respiratória > 20 irpm ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg;
- d) leucócitos > 12.000 cels/mm³ ou < 4.000 cels/mm³, ou $> 10\%$ de formas imaturas (bastões).

Sepse. É a presença de SIRS associada a infecção presumida ou comprovada. .

Sepse grave. É a sepse associada a alguma disfunção orgânica que pode incluir hipotensão arterial, hipoxemia, acidose láctica, oligúria ou alteração do estado mental.

Choque séptico – Sepse associada à hipotensão arterial, definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou redução de 40 mmHg da linha de base (em pacientes previamente hipertensos), combinada com hipoperfusão tecidual. É importante assinalar que o paciente não deve apresentar outras causas para hipotensão, tais como hipovolemia e desidratação.

1.5 Tratamento

O tratamento inclui: a) controle da infecção; b) reversão do choque; através da administração de volume e aminas; b) suporte clínico; incluindo ventilação mecânica e nutrição precoce; c) medidas adicionais; como o uso corticóides e controle da glicemia; d) avaliação da perfusão tecidual; através da pressão arterial,

diurese, exame das extremidades, dosagem de lactato sanguíneo e da SVO_2 ou $ScVO_2$ (Dellinger et al., 2008).

1.5.1 Controle da infecção

O uso intravenoso de antibióticos deverá ser iniciado dentro de uma hora do reconhecimento da sepse, depois das culturas apropriadas terem sido coletadas. O(s) antibacteriano(s) empregado(s) será (ão) aquele(s) determinado(s) pela Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) do hospital. O tratamento deverá ser reavaliado em 48-72 horas baseado no resultado das culturas coletadas. A duração do tratamento antibiótico deverá ser de 7 a 10 dias. Desbridamento e cirurgia podem também ser necessários (Textoris et al., 2011).

1.5.2 Reposição volêmica

Em caso de hipotensão arterial, recomenda-se a administração precoce de 20 mL/Kg de cristalóides (soro fisiológico ou solução de Ringer) ou o equivalente em colóides (amidos ou gelatinas) com o objetivo de se obter os seguintes parâmetros: PVC: 8-12 mmHg, PAM > 65 mmHg, diurese > 0,5 mL/Kg/hora e $SvcO_2$ > 70%. (Rivers et al., 2001, 2010).

1.5.3 Aminas vasoativas

Em caso de hipotensão arterial persistente após reposição volêmica adequada, deve-se administrar uma amina vasopressora. Se o débito cardíaco estiver reduzido após a reposição volêmica, sugere-se a utilização de uma amina inotrópica. Todos os pacientes com choque séptico e necessidade de vasopressores

deverão ter um cateter arterial inserido para a medida direta da pressão sanguínea. (Hollenberg, 2009).

1.5.4 Suporte ventilatório

Na presença de SARA, utilizar ventilação mecânica com volume minuto de aproximadamente 6 mL/Kg e pressão de platô < 30 cm/H₂O, combinação conhecida como estratégia protetora. Gasometrias arteriais seriadas devem ser realizadas para monitorar a oxigenação e saturação do sangue e para avaliar o equilíbrio ácido-base (Amato et al., 2007; Del Sorbo et al., 2011; Hess, 2011).

1.5.5 Suporte nutricional

Deve ser realizada preferentemente por via enteral que é mais fisiológica e não exige acessos venosos profundos exclusivos. A nutrição enteral evita a atrofia das vilosidades intestinais e a translocação bacteriana (Ziegler, 2011).

1.5.6 Controle da glicemia e uso de corticóides

A glicemia deve ser mantida em valores inferiores a 180 mg/dL (Finfer et al., 2009) enquanto o uso de hidrocortisona na dose de 200-300 mg IV ao dia está indicada nos pacientes com suspeita de insuficiência adrenal, aqueles com necessidade de aminas vasopressoras por um período superior a 12-24 horas (Marik et al., 2008).

1.5.7 Uso de hemoderivados

O uso de concentrado de hemácias está indicado para manter a concentração de hemoglobina acima de 7 g/dL, exceto nos pacientes com insuficiência coronariana aguda quando os níveis de hemoglobina devem ser superiores a 10 g/dL (Marik et al., 2008). O tempo de armazenamento do concentrado de hemácias deverá ser inferior a 15 dias para evitar-se a diminuição da concentração de 2,3 DPG e da capacidade de transporte de oxigênio. A administração de eritropoetina não é recomendada como tratamento da anemia secundária à sepse. O uso de plasma fresco ou concentrado de fatores de coagulação e plaquetas geralmente só está indicado em caso de sangramento ativo associados ao aumento do tempo de protrombina ou trombocitopenia (Kor e Gajic, 2010).

1.5.8 Suporte dialítico

A utilização de hemodiálise está indicada precocemente nos casos de oligúria, elevação importante de ureia e creatinina, hiperpotassemia, acidose metabólica e anasarca. Não existe evidência de superioridade entre diálise contínua ou intermitente no paciente crítico (Kellum et al., 2002).

1.5.9 Proteína C ativada

Apesar da publicação de que a Proteína C ativada reduziria a mortalidade em 6% nos pacientes com sepse grave e choque séptico com alto risco de morte (escore APACHE II > 25 pontos), (Bernard et al., 2001) este estudo não foi replicado e a Proteína C ativada deixou de fazer parte do arsenal terapêutico de sepse grave e choque séptico sendo inclusive retirada do mercado pelo fabricante.

1.5.10 Profilaxias

A profilaxia de trombose venosa profunda com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular e a profilaxia de lesão aguda de mucosa gástrica com inibidores H₂ ou bloqueadores de prótons deve ser realizada (Dellinger et al., 2008).

1.5.11 Avaliação hemodinâmica e da perfusão tecidual

Embora o cateter de artéria pulmonar seja um instrumento que forneça medidas de débito cardíaco, pressão de oclusão da artéria pulmonar (estimando a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo) e medidas de oxihemodinâmica (oferta, consumo e extração de O₂), não existem evidências suficientes de que o cateter de artéria pulmonar possa causar benefício nos pacientes críticos. Outras ferramentas para a monitoração hemodinâmica incluem a ecocardiograma, Doppler transesofágico, LiDCO e PiCCO. Na prática diária, a avaliação da perfusão tecidual é realizada através do quadro clínico e da monitoração da concentração sanguínea de lactato e da SvcO₂, medidas de fácil realização a beira leito e com resultado quase imediato (Nacul e O'Donnell, 2009).

O lactato é o produzido no citoplasma das células a partir do piruvato por ação da enzima lactato desidrogenase (LDH) sendo o produto final da glicólise. A sua concentração sérica é considerada um dos melhores indicadores disponíveis para avaliar o metabolismo celular sendo que classicamente a hiperlactatemia é considerada um marcador de metabolismo anaeróbico e de mau prognóstico de pacientes grave. Na realidade, diversos estudos (Soliman e Vincent, 2010; Weil e Afifi, 1970) demonstraram que a presença de hiperlactatemia bem como a redução da sua depuração no sangue estão relacionadas com aumento da mortalidade dos pacientes críticos. Sabe-se que a maior parte da produção fisiológica de lactato ocorre no músculo esquelético, intestino, cérebro e eritrócitos circulantes. O lactato gerado nestes tecidos é principalmente depurado pelo fígado onde é convertido em glicose através de um processo chamado de gliconeogênese. A concentração

normal de lactato no sangue é inferior a 2 mmol/L (18 mg/dl) sendo que seu níveis se elevam quando ocorre aumento da sua formação ou redução da depuração. As principais causas do seu aumento são a hipóxia celular, inibição da enzima piruvato desidrogenase, aumento da velocidade da via glicolítica, disfunção hepática e uso de fármacos como o nitroprussiato de sódio (Levy 2006; Nacul e O'Donnell, 2009).

Estudos mais recentes (Levy et al., 2005) sugerem que a principal causa de hiperlactatemia no paciente grave seja o aumento da velocidade da via glicolítica secundária ao aumento da atividade da bomba de sódio e potássio muscular. Segundo estes autores, a hiperlactatemia deixaria de ser um marcador de hipóxia celular e passaria a ser um marcador de grave distúrbio metabólico com significados clínicos em relação a gravidade e prognóstico do paciente equivalentes.

A SVO_2 analisada a partir do sangue da artéria pulmonar colhida pelo cateter de Swan-Ganz expressa de modo indireto a relação entre oferta e consumo de oxigênio pelos tecidos. O seu valor normal está em torno de 70% sendo que valores inferiores ao normal estão geralmente associados à redução da oferta tecidual de oxigênio. Quando ocorre redução da oferta de oxigênio aos tecidos, a extração tecidual de oxigênio aumenta e a concentração de oxigênio venoso diminui. Por outro lado, elevações da SVO_2 estão associadas ao consumo reduzido de oxigênio pelos tecidos que pode ocorrer na presença shunt arterio-venoso tecidual ou disfunção mitocondrial. Tanto no shunt artério-venoso como na disfunção mitocondrial, a célula perde a capacidade de utilizar oxigênio. Alguns estudos sugerem que a análise da saturação venosa obtida a partir da veia cava superior, a $SVcO_2$, pode substituir a SVO_2 com a vantagem de poder utilizar um acesso venoso central em vez de um cateter de artéria pulmonar (Reinhart et al., 1989; Rivers et al., 2001).

1.6 Prognóstico

O prognóstico depende de variáveis relacionadas ao paciente (idade, presença de doença subjacente, etc), à infecção (local da infecção, agente causador, etc), ao tratamento empregado (tipo, momento em que foi iniciado, etc.) e a resposta ao tratamento empregado. A morte dos pacientes com sepse grave ou

choque séptico ocorre geralmente por disfunção de múltiplos órgãos. A sua etiologia é multifatorial e inclui a trombose microvascular secundária a coagulação intravascular disseminada como uma das causas mais importantes (Abraham e Singer, 2007; Dixon, 2004; Patel et al., 2010). Apesar do avanço nas técnicas de diagnóstico, do uso de novos agentes antimicrobianos e da monitorização sofisticada das UTI, a letalidade da sepse tem se mantido elevada.

1.7 Drogas vasoativas

Os fármacos inotrópicos e vasopressores são agentes utilizados para otimizar a pressão arterial, débito cardíaco e perfusão tecidual. Os fármacos vasopressores provocam vasoconstrição, aumentando a resistência vascular periférica e a pressão arterial enquanto os inotrópicos aumentam a contratilidade do miocárdio.

1.7.1 Fármacos que aumentam a resistência vascular periférica

1.7.1.1 Adrenalina

A adrenalina é considerada o protótipo das drogas simpaticomiméticas. A sua ação é mediada pelos receptores adrenérgicos dos subtipos α e β . Através dos receptores α -adrenérgicos dos vasos, produz vasoconstrição e aumento da pressão arterial, enquanto que através dos receptores β_1 das células miocárdicas e nodo sino-atrial, apresenta efeitos inotrópico e cronotrópico positivos, respectivamente. A ação da adrenalina nos receptores β_2 da musculatura lisa dos brônquios produz broncodilatação. Outros efeitos da adrenalina são o aumento da glicose, ácidos graxos e lactato e diminuição do potássio plasmático.

A adrenalina pode ser utilizada na parada cardiorrespiratória (PCR), choque anafilático, choque séptico, choque neurogênico e crises de broncoespasmo. Na PCR, a sua importância decorre do seu efeito alfa, aumentando a pressão diastólica da aorta e assim melhorando o fluxo sanguíneo coronariano. A utilização da adrenalina nos estados de choque circulatório tem como objetivo aumentar a pressão arterial através de seu efeito α -adrenérgico nos vasos e β -adrenérgico no coração. No choque anafilático, a importância da adrenalina consiste em aumentar a pressão arterial bem como combater ao laringo e broncoespasmo (efeito broncodilatador mediado por receptores β -adrenérgicos na musculatura lisa da árvore traqueobrônquica). A adrenalina também poderia ser utilizada nas crises de broncoespasmo associada à asma (geralmente por via subcutânea), embora agentes simpaticomiméticos β_2 -seletivos (salbutamol, fenoterol) que apresentam menor incidência de efeitos adversos tenham preferência.

As doses recomendadas são: Parada cardíaca: 1 mg intravenoso (IV) a cada 3 e 5 minutos (pode excepcionalmente ser administrada no tubo endotraqueal na dose 3 vezes superior a utilizada por via IV. No choque circulatório recomenda-se uma infusão venosa contínua com dose inicial de 1 mg/min. As enzimas MAO e COMT rapidamente inativam o fármaco no fígado tornando a administração oral ineficaz. Os efeitos adversos são taquicardia com consequente aumento de consumo de oxigênio pelo miocárdio, arritmias cardíacas, cefaleia, ansiedade, hiperglicemia e hipopotassemia, bem como elevação dos níveis plasmáticos de ácido láctico por aumento da velocidade da via glicolítica (Hollenberg, 2009, 2010).

1.7.1.2 Noradrenalina

É o principal neurotransmissor do sistema nervoso autônomo e tem importante atividade agonista α -adrenérgica. A ativação dos receptores α_1 -adrenérgicos do músculo liso vascular aumenta a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial. Ao contrário da adrenalina, a noradrenalina não eleva a frequência cardíaca, já que não apresenta atividade agonista β_1 no miocárdio e a sua ação vasoconstritora induz a um aumento da atividade vagal cardíaca (ativação do

barorreflexo). Diferentemente de outros simpaticomiméticos, ela não produz broncodilatação.

Indicada basicamente no tratamento da hipotensão arterial severa e choque após reposição volêmica adequada. A noradrenalina é habitualmente administrada através de infusão venosa contínua com dose inicial de 2 mg/minuto que pode ser aumentada até o efeito desejado ser atingido. A noradrenalina não é eficaz por via oral, pois é inativada no fígado pelas enzimas MAO e COMT. Os efeitos adversos são ansiedade, arritmias cardíacas, isquemia com necrose das extremidades (Bassi et al., 2006).

1.7.1.3 Dopamina

A dopamina é uma catecolamina natural sintetizada a partir do aminoácido tirosina assim como as demais catecolaminas. Possui a capacidade de estimular receptores dopaminérgicos (DA) e adrenérgicos, dependendo da dose em que ela é empregada.

Os efeitos da dopamina dependem basicamente da dose em que ela é utilizada. Em doses baixas ($< 3 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$), ela ativa os receptores dopaminérgicos DA_1 , especialmente nos vasos renais, mesentéricos e coronários provocando vasodilatação. A dopamina, em doses dopaminérgicas, aumenta o fluxo plasmático renal e mesentérico, a diurese e o *clearance* da creatinina em pacientes portadores de choque séptico tratados com catecolaminas vasopressoras. No entanto esses efeitos diminuem com o tempo, provavelmente devido a uma dessensibilização dos receptores dopaminérgicos renais. Em doses intermediárias ($3\text{-}10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$), ativa os receptores β_1 do miocárdio produzindo efeito inotrópico e cronotrópico positivos. Em doses elevadas ($>10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$), ativa os receptores α_1 dos vasos produzindo vasoconstrição. A dopamina também produz vasoconstrição das veias pulmonares, que pode provocar aumento da pressão capilar pulmonar quando aferida através de monitoração hemodinâmica com um cateter de artéria pulmonar. Parte do seu efeito no miocárdio é secundário à liberação de noradrenalina armazenada nos terminais sinápticos (efeito indireto), o que explicaria a atenuação

dos seus efeitos após infusão prolongada bem como a reduzida eficácia em pacientes com tônus simpático maximizado como ocorre na insuficiência cardíaca crônica.

Dependendo da dose utilizada, a dopamina pode ser empregada com o objetivo de aumentar da contratilidade miocárdia (doses intermediárias) e aumento da resistência vascular sistêmica (doses elevadas). A dopamina é um dos agentes mais frequentemente utilizados para suporte circulatório em pacientes graves. Seu uso em doses alfa ou beta só está indicado nos estados de choque após reposição volêmica adequada. A dose usual é de 2-20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ em infusão venosa contínua. Os efeitos adversos são taquicardia, arritmias cardíacas, náuseas, vômitos, cefaleia e isquemia tecidual. A dopamina reduz a concentração plasmática de todos os hormônios produzidos pela hipófise anterior, exceto o cortisol. A redução da produção de prolactina reduz a imunidade enquanto que a diminuição de hormônio do crescimento diminui a velocidade de cicatrização das feridas (Van den Berghe e de Zegher, 1986).

1.7.1.4 Vasopressina

A vasopressina é um nonapetídio produzido na hipófise que desempenha um importante papel no metabolismo da água e do sódio. Em doses mais elevadas produz vasoconstrição com conseqüente elevação da pressão arterial. Estudos recentes demonstram que baixas doses de vasopressina (0,04 U/min em infusão venosa contínua) aumentam a pressão arterial, resistência vascular sistêmica e diurese em pacientes portadores de choque séptico refratário a catecolaminas. A vasopressina pode produzir isquemia miocárdica e deve ser utilizada com cuidado em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica (Asfar e Radermacher, 2009). Estudos recentes sugerem que a vasopressina possa apresentar efeitos antiinflamatórios (Russell e Walley, 2010).

1.7.1.5 Fenilefrina

A fenilefrina é um agente agonista seletivo alfa-1 sintético que produz vasoconstrição e aumento da pressão arterial. Pode ser utilizada no choque séptico apesar de reduzir a frequência e débito cardíaco em alguns pacientes. A dose recomendada inicial é de 0,05 µg/Kg/min em infusão contínua (Gregory et al., 1991).

1.7.2 Fármacos que melhoram a contratilidade miocárdica

O débito cardíaco é determinado pelo produto entre frequência cardíaca e volume sistólico. O suporte farmacológico para aumentar o débito cardíaco visa preferentemente aumentar o volume sistólico a menos que a frequência cardíaca esteja muito reduzida e seja considerada a responsável pela redução do débito cardíaco. O aumento inadvertido da frequência cardíaca aumenta o consumo de oxigênio pelo miocárdio podendo precipitar isquemia cardíaca bem como reduzir o tempo de enchimento ventricular que pode levar a diminuição de débito cardíaco.

1.7.2.1 Dobutamina

A dobutamina é uma catecolamina sintética cujo principal uso clínico decorre do seu efeito inotrópico positivo. A dobutamina aumenta o débito cardíaco (através do seu efeito agonista β e α_1) e pode reduzir a resistência vascular periférica além de diminuir a pressão arterial (efeito agonista β_2). A sua eficácia diminui após administração prolongada, possivelmente pela *down-regulation* dos receptores. A dobutamina produz menos taquicardia e arritmias que a dopamina porque não estimula a liberação de noradrenalina pelo coração. Ao contrário da dopamina, a dobutamina reduz a resistência vascular pulmonar e sistêmica e não altera o fluxo plasmático renal. Estudos recentes sugerem que a dobutamina melhora a perfusão

capilar por ação direta na microcirculação (De Backer et al., 2006) provavelmente através da redução da produção de NO pela mucosa intestinal em ratos com endotoxemia (Lobo et al., 2009) e que inibe a ativação do fator nuclear kappa B (Loop et al., 2004). Estudos em ratos com lesão pulmonar aguda sugerem que a dobutamina possa aumentar o clearance de água pulmonar (Wu et al., 2009).

Este fármaco é utilizado clinicamente como inotrópico positivo na insuficiência cardíaca e choque cardiogênico. Também tem sido utilizado no paciente crítico com o objetivo de aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos (DO₂). A dose recomendada é de 2,5 a 20 µg/Kg/min em infusão venosa contínua. Hipotensão arterial em pacientes hipovolêmicos e taquicardia podem ocorrer (Hollenberg, 2009).

1.7.2.2 Inibidores da fosfodiesterase

Inibidores da enzima fosfodiesterase III (FDE III) representam um grupo heterogêneo de fármacos que podem ser utilizados no paciente crítico para aumentar o débito cardíaco. A inibição da FDE III no coração e na musculatura lisa vascular produz elevação dos níveis intracelulares de AMPc com conseqüente aumento da contratilidade do miocárdio e vasodilatação, razão pela qual são também conhecidos por inodilatadores. Os efeitos hemodinâmicos dos inibidores da FDE III incluem aumento do índice cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica e pulmonar bem como diminuição da pressão capilar pulmonar aferida pelo cateter de artéria pulmonar. Amrinona e milrinona são os inibidores da FDE mais conhecidos.

Os inodilatadores podem ser utilizados na insuficiência cardíaca refratária. São particularmente eficazes nos pacientes que apresentam *down-regulation* dos receptores adrenérgicos por uso prolongado de agentes simpaticomiméticos. As doses recomendadas são: amrinona: bolus IV de 0.75 mg/Kg seguido por infusão contínua de 5-10 µg/Kg/min. milrinona: bolus IV de 50 µg/Kg seguido por infusão contínua de 375-750 ng/Kg/min. Os efeitos adversos são hipotensão arterial, trombocitopenia, arritmias e hepatotoxicidade sendo que a milrinona produz menos trombocitopenia que amrinona (Hollenberg, 2009).

1.7.2.3 Levosimendana

A levosimendana é um fármaco inodilatador que melhora a contratilidade cardíaca através do aumento da sensibilidade da troponina C ao íon cálcio. Sua principal indicação é a insuficiência cardíaca grave, especialmente na insuficiência ventricular direita, já que estudos sugerem que a levosimendana é superior à dobutamina nesta indicação clínica (Buerkem et al., 2010; Wang et al., 2010). Outros autores sugerem que a levosimendana é um inotrópico superior a dobutamina porque além de melhorar as disfunções sistólica e diastólica ao contrário da dobutamina e milrinona que só apresentam efeito da disfunção sistólica, ela é superior em reverter a disfunção microcirculatória em pacientes com choque séptico (Barraud et al., 2007; Morelli et al., 2010).

A dose inicial recomendada é de 12 a 24 µg/Kg IV durante 10 minutos seguidos por uma infusão contínua de 0,1 g/Kg/min por 24 horas. Pode provocar redução da pressão arterial. Se o paciente apresentar hipotensão arterial, a velocidade de infusão deve ser reduzida. A levosimendana não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência hepática ou renal grave.

1.7.3 Estudos comparativos entre drogas vasoativas

1.7.3.1 Em relação à capacidade em restaurar a pressão arterial

Martin et al. (1993) estudaram 32 pacientes com choque séptico randomizados para receber dopamina ou noradrenalina após resuscitação volêmica e demonstraram que o grupo que recebeu dopamina teve sucesso em restaurar a pressão arterial em apenas 31% dos casos contra 93% no grupo que recebeu noradrenalina. Entre os pacientes que não responderam à dopamina, 90% apresentaram boa resposta à noradrenalina. No entanto, a adrenalina é equivalente a noradrenalina combinada ou não à dobutamina em relação à capacidade de atingir uma pressão arterial alvo em pacientes com choque séptico (Annane et al., 2007;

Myburgh al., 2008). Para finalizar, a vasopressina é um agente vasoconstritor superior a da noradrenalina segundo uma avaliação realizada na microcirculação de hamsters utilizando microscopia intravital (Friesenecker et al., 2006).

1.7.3.2 Em relação à mortalidade

Adrenalina e noradrenalina combinada ou não com dobutamina são equivalentes em relação à mortalidade em 280 pacientes com choque séptico. Por sua vez, Annane et al. (2007), Myburgh et al. (2008) e Sakr et al. (2006) mostraram que pacientes críticos que recebem dopamina morrem mais enquanto Pova et al. (2009) publicaram um estudo que mostrou que os pacientes críticos tratados com noradrenalina apresentavam uma mortalidade mais elevada. De Backer et al. (2010) demonstraram que dopamina e noradrenalina são equivalentes em relação à mortalidade em um estudo que avaliou 1679 pacientes com choque. No entanto, nos pacientes que receberam dopamina e naqueles portadores de choque cardiogênico, a mortalidade dos pacientes foi superior.

1.7.3.3 Em relação à circulação esplâncnica

A perfusão esplâncnica reduz significativamente em ratos e pacientes com choque endotoxêmico e séptico especialmente após o uso de aminas vasopressoras (De Backer et al., 2003; Nygren et al., 2006; Secchil et al., 2001). O uso de dobutamina preserva o fluxo hepático durante a endotoxemia em ratos enquanto a associação de noradrenalina com dobutamina produziu uma melhor preservação do fluxo esplâncnico quando comparados com a noradrenalina, adrenalina ou dopamina utilizados isoladamente no choque séptico de humanos (Duranteau et al., 1999; Meier-Hellmann et al., 1997; Secchi et al., 2001; Yang et al., 2002). Por outro lado, Seguin et al. (2002) demonstraram que em doses que produzem a mesma pressão arterial média, a adrenalina aumenta mais a perfusão da mucosa gástrica que a combinação de noradrenalina e dobutamina.

1.8 A microcirculação na sepse

A microcirculação é a parte do sistema circulatório que se refere aos vasos com diâmetro inferior a 100 micrometros incluindo arteríolas, capilares e vênulas e é de fundamental importância para uma adequada perfusão, nutrição e oxigenação dos tecidos porque é o leito onde o oxigênio e nutrientes deixam o sangue rumo às células. A sepse cursa com alterações microcirculatórias incluindo a distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo e redução da densidade capilar funcional. Isto significa que algumas unidades microcirculatórias estão normoperfundidas enquanto outras ficam hipoperfundidas, até mesmo como consequência de uma disfunção autorregulatória secundária ao aumento da expressão do iNOS, elemento importante na modulação da vasodilatação da microcirculação (De Backer et al., 2002; Ince, 2005). Outras alterações microcirculatórias da sepse incluem a perda da sensibilidade da musculatura lisa das arteríolas ao sistema adrenérgico (Price et al., 1999) redução da deformidade e aumento da agregação dos eritrócitos (Baskurt et al., 1998; Price et al., 1999) e disfunção da glicocalix (De Backer et al., 2011; Henrich et al., 2010; Marechal et al., 2008)

As alterações da microcirculação produzem redução da oxigenação tecidual e disfunção mitocondrial, condição caracterizada por perda da capacidade celular em extrair oxigênio e perda da capacidade mitocondrial em utilizar oxigênio. Esta condição foi denominada como sendo a “microcirculatory and mitochondrial distress syndrome” ou MMDS, cujo diagnóstico só pode ser confirmado através da observação direta da microcirculação (Ince, 2005).

Os métodos para visualizar a microcirculação incluem a microscopia intravital (MIV), imagem espectral por polarização ortogonal (OPS) e seu sucessor “side-stream dark field (SDF). A MIV é considerada o padrão-ouro para a exploração da microcirculação *in vivo*. Essa técnica permite a visualização da maioria das estruturas vasculares e células circulantes como hemácias, leucócitos e plaquetas em animais. Quando usada com corantes, ela pode visualizar os vasos contendo apenas plasma e glicocalix, e medir a tensão de oxigênio, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico. Em humanos, a região da prega ungueal e a pele são os únicos locais em que a MIV pode produzir imagens sem corantes, pois a espessura

dos capilares da prega nestes sítios permite a transiluminação da microcirculação (Debbabi et al., 2006; Tibiriçá et al., 2007).

A OPS é um método não-invasivo relativamente novo desenvolvido para a avaliação da microcirculação humana, ideal para estudar os capilares sob uma fina camada mucosa, como na região sublingual, conjuntiva e serosa. Esse dispositivo consiste em uma pequena câmera de vídeo conectada a uma fonte de luz, com filtros que captam imagens por uma sonda ligada a um computador por meio de um conector de fibra óptica e de uma placa de vídeo. O tecido examinado é iluminado com luz polarizada (comprimento de onda de 548 nm com absorção luminosa pela molécula de hemoglobina), o que permite melhor imagem dos microvasos contendo hemácias. No tecido, até a profundidade de quase 300 μm , a luz é despolarizada e refletida para a câmera. A técnica OPS foi validada em vários estudos em animais e comparada à microscopia intravital por fluorescência. O sistema SDF é um avanço posterior da técnica OPS baseada em princípios ligeiramente diferentes com outro comprimento de onda e isolamento de luz de emissão e iluminação. Isto permite a melhor resolução e nitidez no mesmo tipo de microscópio portátil fácil de ser usado à beira do leito (den Uil et al., 2008). Apesar do papel bem estabelecido das drogas vasoativas no tratamento do choque séptico, poucos estudos avaliaram a sua influência na microcirculação intestinal, independente da reposição volêmica. Enquanto as drogas vasoativas restauram a pressão arterial, otimizando a macrocirculação, elas produzem intensa vasoconstrição esplâncnica podendo provocar disfunção microcirculatória, isquemia intestinal, translocação bacteriana e perpetuação da sepse (Woolsey e Coopersmith, 2006). O nosso estudo apresentou como objetivo principal examinar os efeitos de diferentes drogas vasoativas e inotrópicas na microcirculação intestinal em um modelo bem estabelecido de choque endotóxico em ratos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

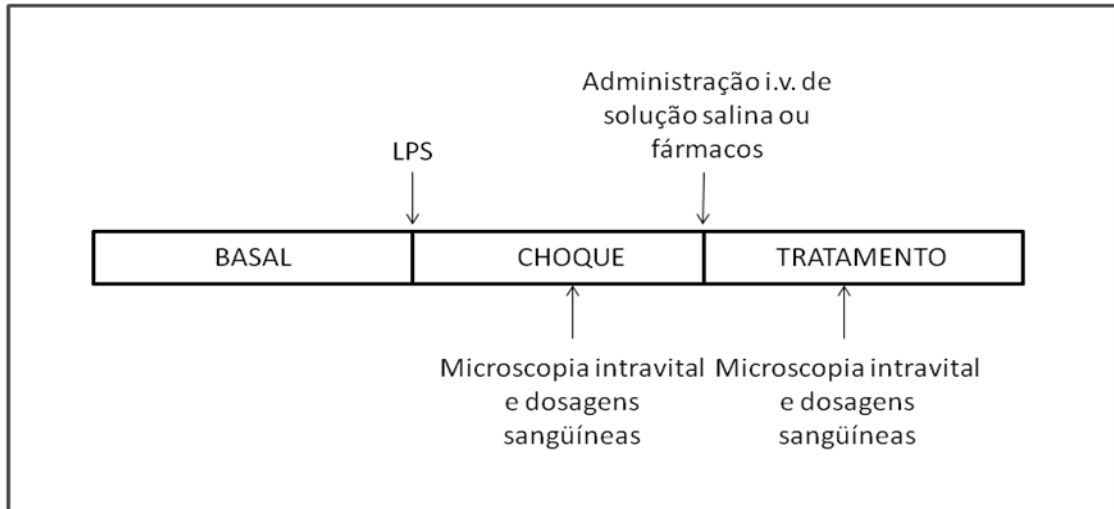
2.1 Modelos animais

Foram utilizados 80 ratos machos Wistar Kyoto do Biotério da Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro, mantidos sob condições controladas de luz (ciclos de 12-12h claro-escuro) e temperatura (22 ± 1 °C) com acesso livre a água e ração padrão até o dia do experimento. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética Animal da Fundação Oswaldo Cruz (protocolo número P 353-07).

2.2 Protocolo experimental

Os animais foram aleatoriamente divididos em oito grupos de 10 ratos. Os animais submetidos ao choque endotoxêmico recebiam 2mg/Kg de lipopolissacrídeo (LPS) de *Escherichia Coli* e após a redução de aproximadamente 40% da pressão arterial, era iniciada uma infusão venosa de adrenalina (5 µg/Kg/min), noradrenalina (5 µg/Kg/min), fenilefrina (10 µg/Kg/min), dopamina (20 µg/Kg/min), dobutamina (12 µg /Kg/min) ou de uma combinação de noradrenalina (5 µg/Kg/min) e dobutamina (12 µg/Kg/min) até a restauração da pressão arterial (Figura 1). O grupo de animais não submetido ao choque endotoxêmico recebeu uma infusão salina intravenosa de 1 mL. A DCF, concentração venosa de lactato e saturação venosa de oxigênio da veia porta foram determinadas durante o choque endotoxêmico e após a restauração da pressão arterial. Por limitações técnicas, não foi possível medir a DCF antes da indução do choque endotoxêmico, pois o contraste com fluoresceína extravasa dos vasos entre 20 e 30 minutos após a sua administração impedindo a visualização e contagem dos capilares.

Figura 1 - Representação do protocolo de experimentação



Nota: Os animais submetidos ao choque endotoxêmico recebiam 2mg/Kg de lipopolissacrídeo (LPS) de *Escherichia Coli* e após a redução de aproximadamente 40% da pressão arterial, era iniciada uma infusão venosa de drogas vasopressoras até a restauração da pressão arterial. Densidade capilar funcional (DCF), concentração de lactato e saturação venosa mista na veia porta foram analisadas durante o choque e após a restauração da pressão arterial com drogas.

2.3 Metodologia

Os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (75 mg/kg) administrado por via intraperitoneal; a anestesia foi complementada por administração intravenosa de 5 mg/kg de pentobarbital imediatamente antes da administração do agente bloqueador neuromuscular. Os ratos foram intubados através de traqueostomia com cânula de polietileno, tratados com brometo de pancurônio (1 mg/kg, i.v.) e artificialmente ventilados através de um ventilador para animais de pequeno porte (Ugo Basile, Model 7025, Biological Research Apparatus, Varese, Italy) com volume respiratório de 1,5 mL e frequência respiratória 50 incursões/min. A veia jugular foi cateterizada para permitir a administração de drogas e marcadores fluorescentes para a microscopia intravital, enquanto que a pressão arterial e a frequência cardíaca foram continuamente monitoradas através de um cateter inserido na artéria carótida direita. A temperatura central dos animais

foi monitorada com o auxílio de uma sonda retal e mantida a $38 \pm 0,5$ °C através de um sistema de aquecimento homeotérmico (Harvard Apparatus, Boston, MA, USA).

2.4 Microscopia intravital por fluorescência

Para avaliação da microcirculação de um segmento do íleo, foi realizada uma incisão abdominal mediana, a porção terminal do íleo foi exposta e imediatamente colocada sob o microscópio, de modo que permanecesse sob o feixe de luz. Utilizou-se um microscópio intravital de base fixa (Olympus BX51/WI, USA) acoplado a um sistema de câmera de vídeo digital (Optronics, Goleta, CA, USA). Foi utilizada uma objetiva Olympus 10x nos experimentos produzindo um aumento final de 100x no monitor. Após a administração i.v. de 0,15 mL de fluoresceína-isotiocianato (FITC)-dextran a 5% (peso molecular de 150.000), as imagens da microcirculação do músculo e pele foram obtidas sucessivamente para contagem em tempo real dos capilares com o auxílio do programa Saisam 5.1.3 (Microvision, France).

Assim, inicialmente, foi obtida aleatoriamente uma imagem do íleo que permitisse a perfeita visualização de capilares perfundidos. Nesta imagem, foi delimitado um campo microscópico equivalente a 1mm^2 e, nesta área, foram contados todos os capilares espontaneamente perfundidos durante um período de 4 minutos. Foram considerados capilares perfundidos apenas os vasos que permitissem o fluxo contínuo de hemácias pelo vaso. Além disso, os vasos originados de ramificações de capilares eram considerados como sendo novos capilares. O valor total de capilares contados foi considerado como sendo a DCF da camada muscular intestinal. Após a contagem, eram feitas 4 fotos representativas do campo microscópico utilizado, através do programa Archimed 3.7.0 (Microvision, France) para arquivo.

2.5 Parâmetros bioquímicos

Amostras de sangue foram coletadas da veia porta que drena a circulação mesentérica como descrito por Heino et al. (1998). As amostras foram analisadas em um aparelho de gasometria (Siemens Healthcare Diagnosis, Deerfiels, Estados Unidos da América) para a verificação da saturação venosa de oxigênio e no Accutrend (Hoffmann-La Roche, Basel, Suíça) para a medida da concentração de lactato, já que diversos estudos consideram que a saturação venosa de oxigênio e a concentração de lactato são marcadores bioquímicos da oxigenação tecidual (De Backer, 2003; Mizock e Falk, 1992; Reinhart e Bloos, 2005; Rivers et al., 2001).

2.6 Análise estatística

Os resultados foram expressos como sendo a média \pm erro padrão da média (EPM) para cada grupo e comparações entre grupos diferentes foram feitas através da análise de variância. Quando foram detectadas diferenças significativas pelo ANOVA, o teste de Bonferroni foi utilizado para localizar as diferenças estatisticamente significativas. Diferenças com valores de p menores que 0,05 foram consideradas significativas. Todos os cálculos foram realizados através do programa estatístico Graphpad Prism (Graphpad Software, California, USA).

2.7 Drogas

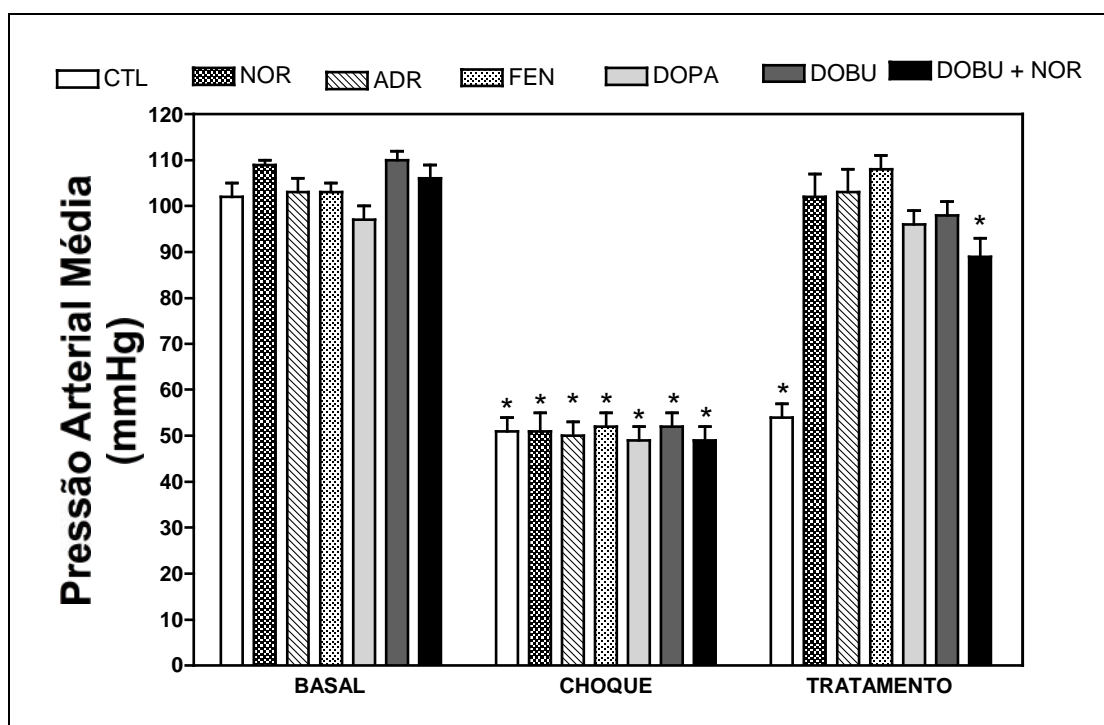
Os produtos químicos e fármacos utilizados neste estudo incluíram o LPS (lipopolissacarídeo) de *Escherichia Coli* sorotipo 055:B5, noradrenalina, adrenalina, dopamina, fenilefrina, dobutamina, fluoresceína-isotiocianato (FITC)-dextran a 5% (peso molecular de 150.000 kDa), pentobarbital de sódio (Sigma Chemical, St Louis, MO, Estados Unidos) e brometo de pancurônio (Cristália, Brasil).

3 RESULTADOS

3.1 Alterações hemodinâmicas induzidas pelo choque endotoxêmico em ratos tratados com drogas vasoativas

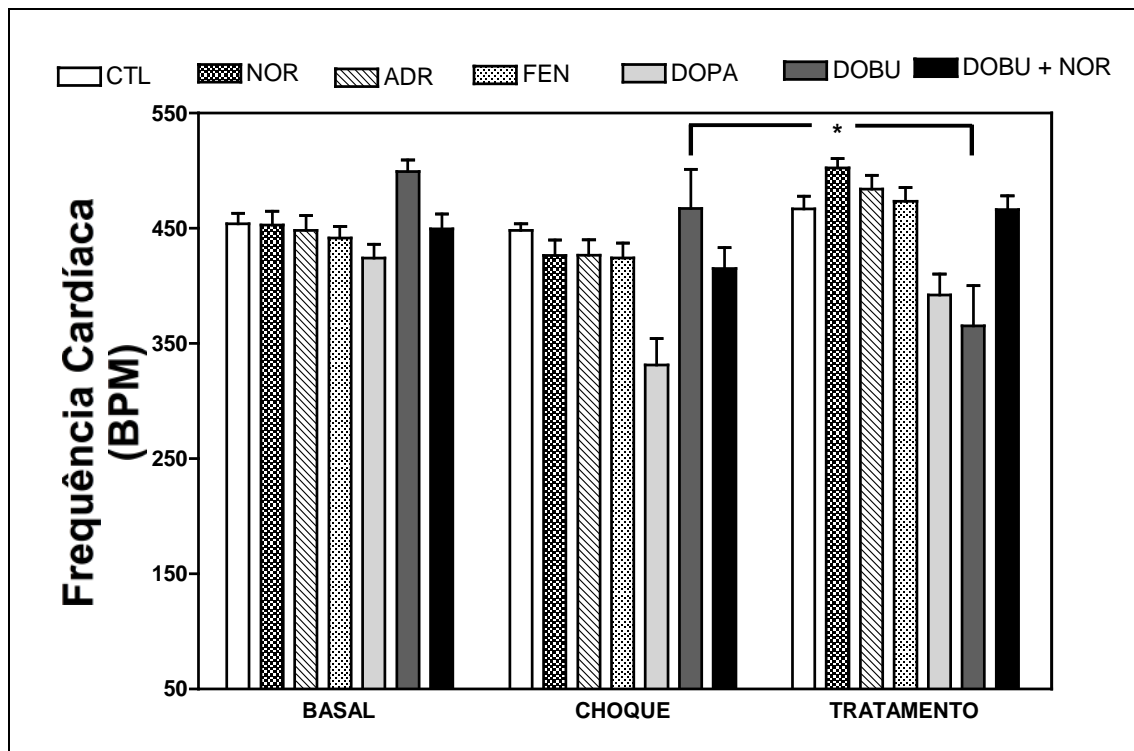
Os valores basais de pressão arterial média (Figura 2) e frequência cardíaca (Figura 3) eram iguais entre os grupos estudados ($p > 0,05$). A administração sistêmica de LPS produziu redução de pressão arterial média equivalente entre os grupos ($p < 0,05$). A administração intravenosa das diferentes drogas normalizou a pressão arterial média com exceção do grupo tratado com noradrenalina e dobutamina (Figura 2).

Figura 2 - Pressão arterial média em animais endotoxêmicos



Nota: Os valores se referem aos momentos antes do choque, durante o choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV. Noradrenalina (NOR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), adrenalina (ADR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), fenilefrina (FEN, $10 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dopamina (DOPA $20 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dobutamina (DOBU, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ou dobutamina + noradrenalina, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} + 5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectivamente). Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão dos 10 experimentos. $P < 0,05$ comparado aos valores basais.

Figura 3 - Frequência cardíaca média em animais endotoxêmicos



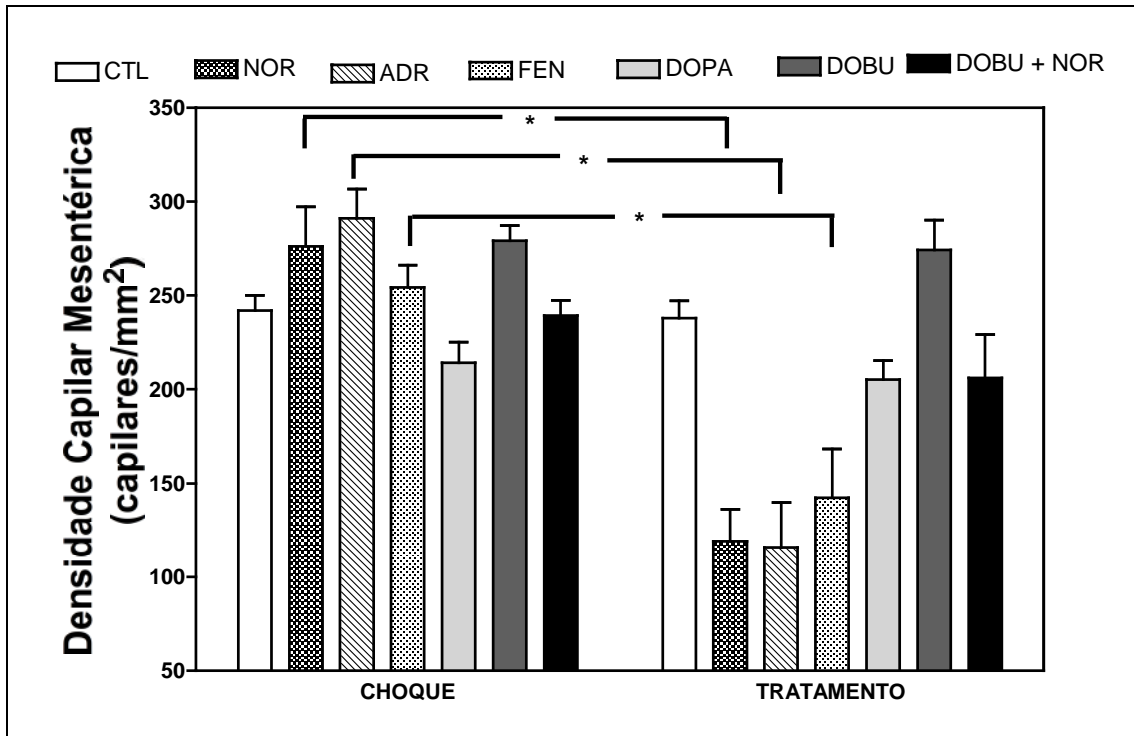
Nota: Os valores se referem aos momentos antes do choque, durante o choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV. Noradrenalina (NOR, 5 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), adrenalina (ADR, 5mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), fenilefrina (FEN, 10 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), dopamina (DOPA 20 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), dobutamina (DOBU, 12 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹) ou dobutamina + noradrenalina, 12 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹ + 5 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹, respectivamente). Os resultados são apresentados como média +/- desvio padrão dos 10 experimentos. P < 0,05 comparado aos valores basais.

3.2 Alterações microcirculatórias induzidas pelo choque endotoxêmico em ratos tratados com drogas vasoativas

A DCF da camada muscular do intestino delgado no grupo de ratos não endotoxêmicos era 262 ± 15 capilares/mm², que não foi diferente dos valores basais dos ratos submetidos ao choque endotoxêmico (P>0,05). No grupo de animais tratados com adrenalina, noradrenalina e fenilefrina, o choque endotoxêmico induziu redução significativa da DCF (20% e 60%, respectivamente, P<0,05) enquanto que, nos grupos de animais endotoxêmicos tratados com dopamina, dobutamina ou com a associação de noradrenalina e dobutamina, não foi observado rarefação funcional capilar significativa deste leito (Figura 4). A administração de dopamina, dobutamina

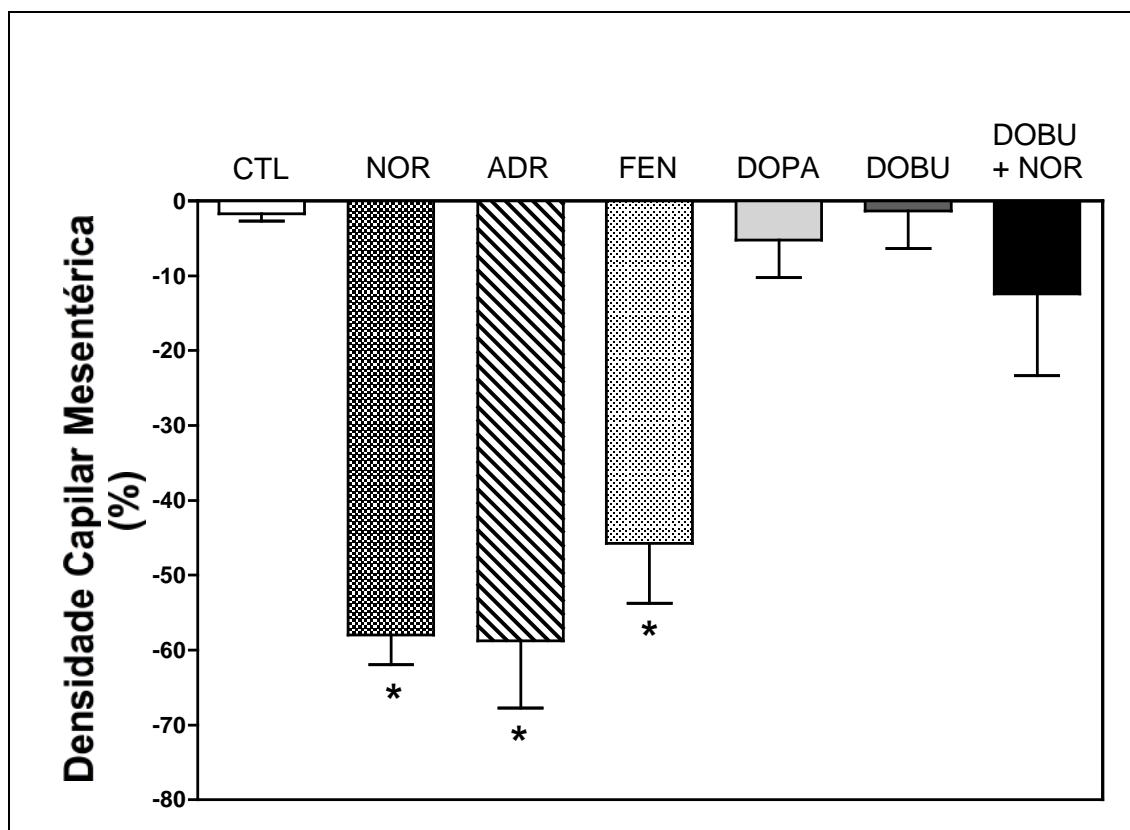
e da combinação de noradrenalina com dobutamina não induziu alterações significativas na DCF quando comparadas aos valores obtidos no grupo controle, que recebeu apenas infusão de solução salina (Figura 5).

Figura 4 - Densidade capilar funcional (DCF) mesentérica em animais endotoxêmicos



Nota: Os valores se referem ao choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV. Noradrenalina (NOR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), adrenalina (ADR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), fenilefrina (FEN, $10 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dopamina (DOPA $20 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dobutamina (DOBU, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ou dobutamina + noradrenalina, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} + 5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectivamente). Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão dos 10 experimentos. $P < 0,05$ comparado aos valores basais.

Figura 5 - Porcentagem de alteração da densidade capilar funcional (DCF) em animais endotoxêmicos no choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV



Legenda: Noradrenalina (NOR, 5 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), adrenalina (ADR, 5mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), fenilefrina (FEN, 10 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), dopamina (DOPA 20 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), dobutamina (DOBU, 12 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹) ou dobutamina + noradrenalina, 12 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹ + 5 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹, respectivamente

Nota: Os resultados são apresentados como média +/- desvio padrão dos 10 experimentos. P < 0,05 comparado aos valores basais.

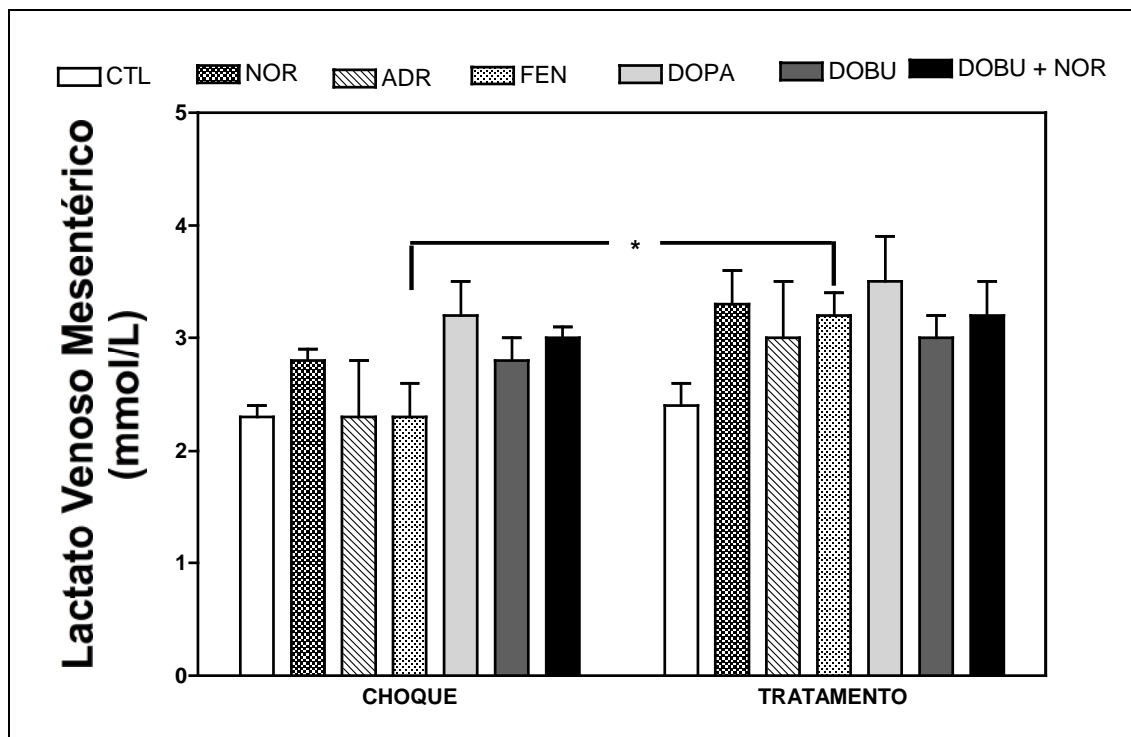
3.3 Alterações metabólicas do choque endotoxêmico em animais tratados

3.3.1 Lactato

O grupo de animais controle, submetido ao choque endotoxêmico e tratado com solução salina, apresentou valores de lactato aumentados em 4,3% ao final do período de tratamento (delta lactato:= + 0,1; p>0,05). Em todos os grupos de animais

submetidos ao choque endotoxêmico e que receberam tratamentos com drogas vasoativas, observou-se um aumento na concentração de lactato após o período de tratamento, mas somente o grupo tratado com fenilefrina apresentou valores significativamente distintos dos demais grupos. No grupo de animais que receberam noradrenalina, o lactato aumentou em 17.9% (delta lactato + 0,4; $p > 0,05$) enquanto o grupo tratado com adrenalina aumentou o lactato em 30.4 % (delta lactato: + 0,7; $p > 0,05$). Aqueles que receberam fenilefrina elevaram o lactato em 39.1% (delta lactato: 0,9; $p < 0,05$). Os animais tratados com dopamina aumentaram em 9.4% (delta lactato 0,3; $p > 0,05$). Os ratos que receberam dobutamina aumentaram o lactato em 7.1% (delta lactato + 0,2; $p > 0,05$) e os tratados com a associação entre noradrenalina e dobutamina aumentaram em 6.7% (delta lactato + 0,2; $p > 0,05$); (Figura 6).

Figura 6 - Concentração de lactato na veia mesentérica de animais endotoxêmicos



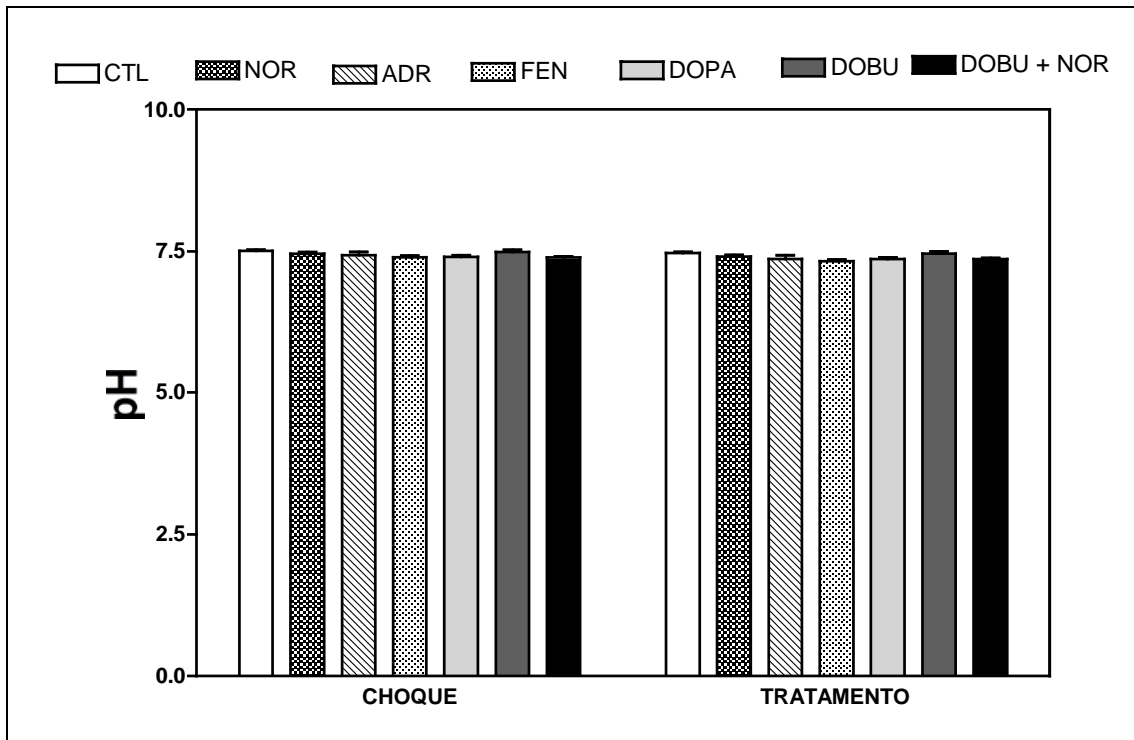
Nota: Os valores se referem ao choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV. noradrenalina (NOR, 5 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), adrenalina (ADR, 5mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), fenilefrina (FEN, 10 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), dopamina (DOPA 20 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), dobutamina (DOBU, 12 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹) ou dobutamina + noradrenalina, 12 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹ + 5 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹, respectivamente). Os resultados são apresentados como média +/- desvio padrão dos 10 experimentos. P < 0,05 comparado aos valores basais.

3.3.2 pH

Após indução do choque endotoxêmico observou-se discreta redução do pH em todos os animais estudados, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No grupo controle, o pH reduziu 0.5% após o tratamento (delta pH -0,05; p>0,05). Nos ratos que receberam noradrenalina, o pH variou de -0.7% (delta pH -0,05; p>0,05). O grupo tratado com adrenalina diminuiu o pH em 0.9% (delta pH -0,07; p>0,05) enquanto os ratos que receberam fenilefrina reduziram em 0.9% (delta pH -0,07; p>0,05) e aqueles tratados com dopamina diminuíram em 0.5% (delta pH -0,04; p>0,05). Os ratos que receberam dobutamina diminuíram o pH em 0,4% (delta pH -0,03; p>0,05) e os tratados com a associação entre noradrenalina e dobutamina reduziram o pH em 0,4% (delta pH -0,03). As menores reduções do pH

aconteceram nos grupos que receberam, dopamina, dobutamina e noradrenalina associada a dobutamina), exatamente os grupos onde a DCF apresentou menor diminuição após o uso de drogas (Figura 7).

Figura 7 - Valores de pH na veia mesentérica de animais endotoxêmicos

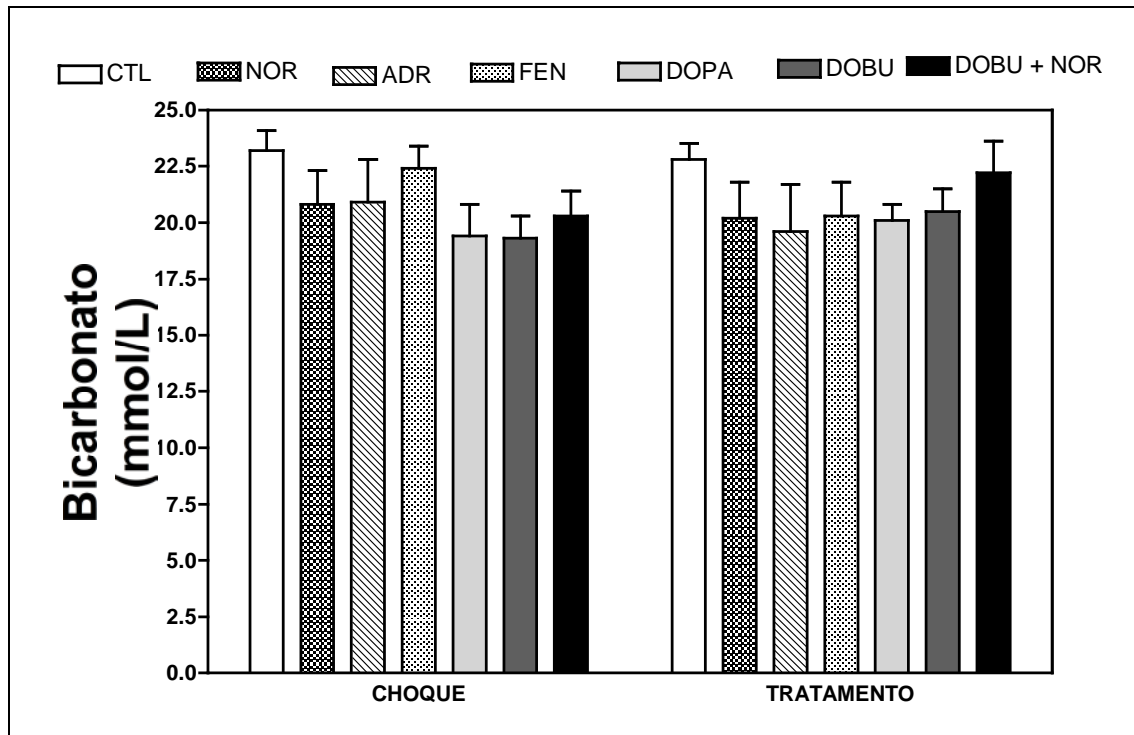


Nota: Os números se referem ao choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV. noradrenalina (NOR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), adrenalina (ADR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), fenilefrina (FEN, $10 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dopamina (DOPA $20 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dobutamina (DOBU, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ou dobutamina + noradrenalina, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} + 5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectivamente). Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão dos 10 experimentos. $P < 0,05$ comparado aos valores basais.

3.3.3 Bicarbonato

Nos animais submetidos ao choque endotoxêmico, após o período de tratamento, não foi observado redução significativa dos valores de bicarbonato sérico em nenhum dos grupos analisados, embora os grupos que receberam dopamina, dobutamina e a associação entre noradrenalina e dobutamina tenham apresentado uma elevação do bicarbonato, porém sem significância estatística. No grupo controle, a concentração de bicarbonato sérico reduziu de 1.7% após o tratamento (delta bicarbonato -0,4; $p>0,05$). Nos animais que receberam noradrenalina, o bicarbonato variou de -2.9% (delta bicarbonato -0,6; $p>0,05$) enquanto que no grupo tratado com adrenalina diminuiu o bicarbonato de -6.2% (delta bicarbonato -1,3; $p>0,05$). Aqueles que receberam fenilefrina reduziram em 9.4% (delta bicarbonato -1,9; $p>0,05$). Por outro lado, os ratos tratados com dopamina aumentaram o bicarbonato em 3.6% (delta bicarbonato positivo 0,7; $p>0,05$). Os ratos que receberam dobutamina aumentaram o bicarbonato em 6.2% (delta bicarbonato positivo de 1,2; $p>0,05$) e os tratados com a associação entre noradrenalina e dobutamina elevaram o bicarbonato em 9.4% (delta bicarbonato +1,9; $p>0,05$). A concentração de bicarbonato diminuiu nos grupos de animais que recebem a infusão de LPS e que receberam noradrenalina, adrenalina e fenilefrina e aumentou naqueles ratos tratados com dopamina, dobutamina e noradrenalina associada à dobutamina (Figura 8).

Figura 8 - Concentração de bicarbonato na veia mesentérica de animais endotoxêmicos



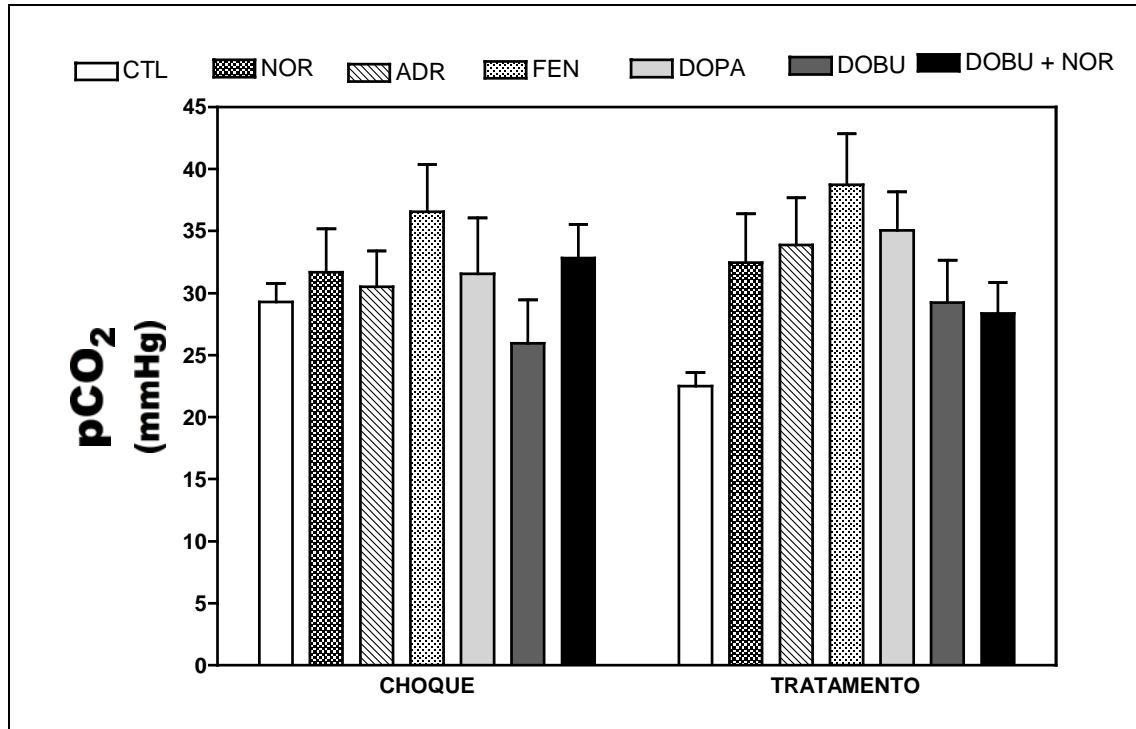
Nota: Os valores se referem ao choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV. noradrenalina (NOR, 5 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), adrenalina (ADR, 5mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), fenilefrina (FEN, 10 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), dopamina (DOPA 20 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹), dobutamina (DOBU, 12 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹) ou dobutamina + noradrenalina, 12 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹ + 5 mcg.Kg⁻¹.min⁻¹, respectivamente). Os resultados são apresentados como média +/- desvio padrão dos 10 experimentos. P < 0,05 comparado aos valores basais.

3.3.4 PCO₂

Observou-se um aumento do Pco₂ no período de tratamento dos animais em choque endotoxêmico dos grupos estudados, sem que tenha havido uma diferença estatisticamente significativa. No grupo controle, o Pco₂ reduziu em 23.2% após o tratamento (delta Pco₂ -6,8; p>0,05). Nos ratos que receberam noradrenalina, o Pco₂ aumentou em 2.5% (delta Pco₂ +0,8; p>0,05) enquanto o grupo tratado com adrenalina aumentou o Pco₂ 11.5% (delta Pco₂ 3,4; p>0,05). Aqueles que receberam fenilefrina aumentaram o Pco₂ 15.5% (delta Pco₂ 2,2; p>0,05). Os ratos tratados com dopamina aumentaram em 11.1% (delta Pco₂ positivo 5,5; p>0,05). Os ratos que receberam dobutamina aumentaram o Pco₂ em 12.7% (delta Pco₂ positivo de 3,3 ou

+; $p > 0,05$) e os tratados com a associação entre *noradrenalina* e dobutamina reduziram o P_{CO_2} de 13,7% (delta P_{CO_2} negativo 4,5; $p > 0,05$) (Figura 9).

Figura 9 - Valores de PCO_2 na veia mesentérica de animais endotóxicos



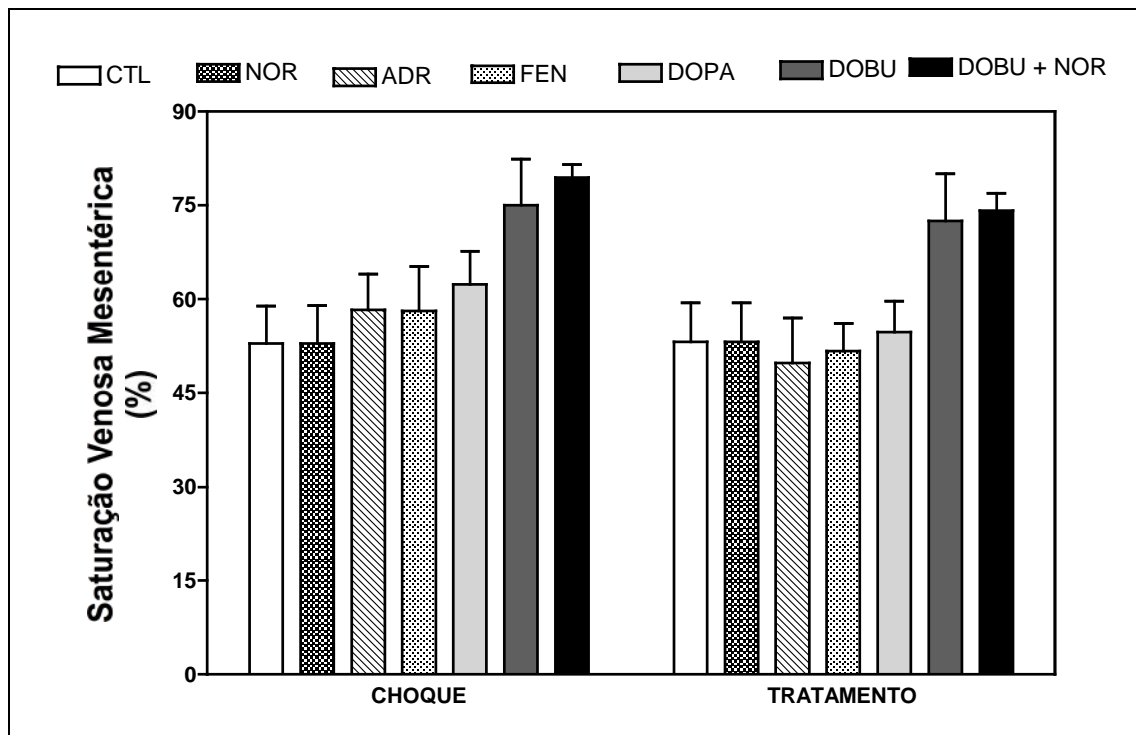
Nota: Os números se referem ao choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV. noradrenalina (NOR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), adrenalina (ADR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), fenilefrina (FEN, $10 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dopamina (DOPA $20 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dobutamina (DOBU, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ou dobutamina + noradrenalina, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} + 5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectivamente). Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão dos 10 experimentos. $P < 0,05$ comparado aos valores basais.

3.3.5 SvO₂

Observou-se uma redução da SvO₂ após o período de tratamento dos animais submetidos à administração sistêmica de LPS sem diferenças estatisticamente significativas. No grupo controle, a SvO₂ aumentou de $52,9 \pm 6,0 \%$ para $53,2 \pm 6,2 \%$ após o tratamento (delta SvO₂ + 0,3 ; $p > 0,05$) Nos ratos em choque que receberam noradrenalina, a SVO₂ aumentou de $52,9 \pm 6,1 \%$ para $53,2 \pm 6,2 \%$ (delta SvO₂ +0,3 $p > 0,05$) enquanto o grupo tratado com adrenalina reduziu a SvO₂ de $58,3 \pm 5,7 \%$ para $49,8 \pm 7,2\%$ (delta SvO₂ -8,1 $p > 0,05$). Aqueles que

receberam fenilefrina diminuíram a SvO₂ de $58,1 \pm 7,1\%$ para $51,7 \pm 4,4\%$ (delta SvO₂ - 6,4 p>0,05). Os ratos tratados com dopamina diminuíram de $62,3 \pm 5,3\%$ para $54,7 \pm 5,0\%$ (delta SvO₂ - 7,6 ou -12.2%; p>0,05). Os ratos que receberam dobutamina reduziram a SvO₂ de $75,0 \pm 7,4\%$ para $72,5 \pm 7,6\%$ (delta SVO₂ -2,5 %; p>0,05) e os tratados com a associação entre noradrenalina e dobutamina reduziram a SvO₂ de $79,5 \pm 2,1 \%$ para $74,1 \pm 2,9\%$ (delta SvO₂ negativo 5,4 ou - 6.8%; p>0,05) - (Figura 10).

Figura 10 - Valores de saturação venosa de oxigênio na veia mesentérica de animais endotoxêmicos



Nota: Os números se referem ao choque e após o tratamento com drogas vasoativas ou solução salina (CTL = grupo controle), através de infusão IV. noradrenalina (NOR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), adrenalina (ADR, $5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), fenilefrina (FEN, $10 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dopamina (DOPA $20 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), dobutamina (DOBU, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ou dobutamina + noradrenalina, $12 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} + 5 \text{ mcg.Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, respectivamente). Os resultados são apresentados como média +/- desvio padrão dos 10 experimentos. P < 0,05 comparado aos valores basais.

4 DISCUSSÃO

A microcirculação da camada muscular intestinal de ratos submetidos ao choque endotoxêmico e tratados com drogas vasopressoras foi avaliada pela DCF através de microscopia intravital com epi-iluminação e fluorescência, técnica que constitui o padrão ouro para o estudo da microcirculação *in vivo*. Como modelo experimental, foi utilizado o choque endotóxico induzido pela administração de lipopolissacarídeo A no grupo de ratos estudados. Os resultados do presente estudo demonstraram que as drogas vasoativas estudadas apresentam capacidade de restaurar a pressão arterial, mas diferem em relação aos seus efeitos na DCF da camada muscular intestinal de ratos submetidos a choque endotoxêmico.

Vários estudos corroboram os nossos resultados ao demonstrar que a restauração da pressão arterial não está necessariamente associada à melhora do fluxo sanguíneo capilar reforçando a ausência de correlação entre alterações macrohemodinâmicas e micocirculatórias (Boerma e Ince, 2010; Boerma et al., 2008; De Backer et al., 2010; Krejci et al., 2006) mostraram que a administração dos vasopressores fenilefrina, adrenalina e noradrenalina em porcos submetidos à sepse induzida por peritonite fecal, normalizou a pressão arterial embora não tenha restaurado o fluxo sanguíneo da artéria mesentérica superior e da microcirculação da mucosa jejunal. Resultados semelhantes foram obtidos por Maier et al. (2009) que avaliaram os efeitos da fenilefrina na microcirculação sublingual durante *bypass* cardiopulmonar em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica utilizando a técnica de SDF e observaram que os pacientes tratados com fenilefrina normalizaram a pressão arterial, embora tenham apresentado uma redução significativa no fluxo capilar sublingual. Dubin et al. (2009), por sua vez, avaliaram a microcirculação sublingual e a perfusão esplâncnica de pacientes com choque séptico que necessitavam o uso de aminas vasopressoras utilizando SDF e tonometria gástrica e demonstraram que a restauração da pressão arterial não foi acompanhada pela melhora da microcirculação sublingual e do gradiente mucosa-arterial de PCO_2 , fornecido pela tonometria gástrica, técnica que pode ser utilizada para a avaliação da perfusão no território esplâncnico. A tonometria gástrica faz a medida direta do PCO_2 da mucosa do estômago e utilizando a concentração de bicarbonato obtido a partir de uma gasometria artéria, fornece o pH intramucoso

(pHi) através da fórmula de *Henderson-Hasselbalch*. Na hipoperfusão esplâncnica, ocorre redução do pHi assim como o aumento do gradiente mucosa-arterial de PCO₂ (Gutierrez e Brown, 1995; Uusaro et al., 2000). Seguindo a mesma linha de pesquisa, Martikainen et al. (2005) estudaram porcos submetidos a choque endotóxico avaliados através de fluxômetros com ultrassom e demonstraram que a utilização de adrenalina normaliza a pressão arterial apesar de produzir hipoperfusão tecidual, elevação do gradiente veno-arterial de PCO₂ e de hiperlactatemia associada à elevação da relação entre lactato e piruvato. O gradiente veno-arterial de PCO₂ ou delta PCO₂, calculado através da medida concomitante do PCO₂ arterial e venoso, se baseia no aumento do PCO₂ venoso e consequente elevação do delta PCO₂ presente na hipoperfusão tecidual (Lamia et al., 2006; Vallet et al., 2000), enquanto a hiperlactatemia é devido principalmente ao aumento da velocidade da via glicolítica e da glicólise anaeróbica, indicando a presença de grave disfunção metabólica. Nos pacientes apresentando hiperlactatemia, a cálculo da relação entre lactato e piruvato pode ser útil para determinar a sua causa. Quando a relação está aumentada, ou seja, acima de 10, a hiperlactatemia é secundária a hipoperfusão e hipooxigenação tecidual (Neill et al., 1969). Mais recentemente, Andersson et al. (2011) também encontraram resultados semelhantes em ovelhas submetidas a choque endotoxêmico que foram avaliadas com SDF da mucosa ileal. Os autores observaram que a noradrenalina normalizou a pressão arterial sem melhorar a disfunção microcirculatória.

Os nossos resultados mostraram que adrenalina, noradrenalina e fenilefrina reduzem a perfusão da microcirculação da camada muscular do intestino de ratos endotoxêmicos, enquanto a dopamina, dobutamina e combinação de noradrenalina com dobutamina preservam a perfusão da microcirculação avaliada através da DCF. Outros autores obtiveram resultados semelhantes aos nossos. De Backer et al. (2003) avaliaram a administração de dopamina, noradrenalina e adrenalina na circulação esplâncnica de pacientes com choque séptico utilizando cateter de artéria pulmonar, tonometria gástrica, cateterização da artéria e veia hepáticas e depuração da ICG. A depuração da ICG é um teste dinâmico da função hepática que usa um corante hidrossolúvel administrado intravenosamente. O corante é transportado no plasma pela albumina até ser captado pelo hepatócito num processo independente do ATP. Sem ser metabolizado pelo hepatócito, o corante é eliminado pelo fígado num processo dependente de ATP. Assim, o clearance da ICG pode ser utilizado

para avaliar a função excretora hepática e o status energético do fígado (Faybik e Hetz, 2006). Os resultados mostraram que no choque moderado, não havia diferença na perfusão tecidual na comparação entre as três drogas. No entanto, o gradiente entre a saturação arterial e venosa hepáticas foi menor após a utilização de dopamina sugerindo que o uso de dopamina esteja associado a uma melhor oxigenação tecidual do que adrenalina e noradrenalina. No choque grave, quando o desenho do estudo determinava que a dopamina não seria mais utilizada, a perfusão tecidual, bem como o gradiente veno-arterial de saturação de oxigênio foi pior com adrenalina comparado com noradrenalina. Os autores concluíram que no choque moderado, dopamina, adrenalina e noradrenalina apresentam perfusão esplâncnica equivalente, mas a dopamina está associada a um perfil metabólico mais favorável. No choque séptico grave, a adrenalina tem um pior perfil hemodinâmico e metabólico quando comparado com a noradrenalina. Nygren et al. (2006) avaliaram as principais diferenças entre a noradrenalina e fenilefrina na perfusão da mucosa jejunal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Utilizando as técnicas de fluxometria com laser-Doppler e tonometria gástrica não foram observadas alterações na perfusão da mucosa jejunal e no gradiente mucosa-arterial de PaCO₂ obtido na tonometria gástrica. A saturação venosa de oxigênio e o gradiente venoso-veia hepática, assim como o lactato foram maiores no grupo que recebeu fenilefrina. Os resultados sugerem que a fenilefrina causa uma vasoconstrição esplâncnica mais potente que a noradrenalina causando uma maior alteração na oxigenação tecidual. Enquanto isto, Morelli et al. (2008) realizaram um estudo *cross-over*, onde avaliaram pacientes com choque séptico que receberam noradrenalina e fenilefrina. Foram utilizados cateter de artéria pulmonar, tonometria gástrica e depuração do ICG. Após a substituição de noradrenalina por fenilefrina, ocorreu redução da depuração do ICG e da creatinina e aumento do lactato arterial. Após a administração da noradrenalina, a depuração do ICG e a concentração de lactato retornaram aos valores basais. Estes achados sugerem que para a mesma pressão arterial média, a fenilefrina causa mais vasoconstrição esplâncnica que a noradrenalina. Os efeitos benéficos da dopamina na circulação esplâncnica também foram observados por Meier-Hellmann et al. (1997) que estudaram 11 pacientes com choque septicó e observaram que doses baixas de dopamina (3 mcg/Kg/min) melhoram o fluxo sanguíneo e consumo de oxigênio esplâncnicos avaliados através de tonometria gástrica e depuração de ICG.

Apesar das evidências citadas anteriormente, alguns autores apresentaram resultados diferentes dos nossos, como Marik e Mohedin (1994) que compararam os efeitos da dopamina e noradrenalina em relação às variáveis hemodinâmicas e oxigenação esplâncnica de pacientes com sepse. Através de um cateter de artéria pulmonar e tonometria gástrica, eles demonstraram que a dopamina aumenta a pressão arterial principalmente através do aumento do débito cardíaco, enquanto a noradrenalina age principalmente na resistência vascular. Embora as duas drogas aumentassem a oferta e consumo de oxigênio tecidual, o pHi aumentou com o uso de noradrenalina e diminuiu após a administração de dopamina sugerindo que a noradrenalina apresente um perfil mais favorável que a dopamina em relação à perfusão e oxigenação esplâncnicas. Enquanto isto, Morelli et al. (2008) não encontraram diferenças nos marcadores de perfusão e oxigenação esplâncnica entre os pacientes com choque séptico tratados com noradrenalina ou fenilefrina após reposição volêmica.

O presente estudo mostrou que a utilização de dobutamina em associação com a noradrenalina não reduziu a DFC na camada muscular intestinal de ratos submetidos a choque endotoxêmico sugerindo que a dobutamina apresente um efeito protetor na microcirculação. Alguns estudos apresentaram resultados semelhantes aos nossos como Meier-Hellmann et al. (1997) que compararam os efeitos da adrenalina com a associação entre noradrenalina e dobutamina na perfusão e oxigenação esplâncnicas de pacientes portadores de choque séptico. Os autores observaram que apesar de não haver diferenças na restauração da pressão arterial, os animais tratados com adrenalina apresentaram uma redução mais expressiva na perfusão esplâncnica, consumo de oxigênio e pHi, com concomitante aumento mais importante na concentração de lactato da veia hepática e concluíram que uso da associação de noradrenalina e dobutamina provoca menos anormalidades na perfusão e oxigenação esplâncnicas que a adrenalina sugerindo um efeito protetor da dobutamina. Seguindo o mesmo raciocínio, Nakajima et al. (2006) avaliaram o efeito de fármacos vasopressores na microcirculação intestinal de ratos submetidos ao choque endotóxico e observou que vasopressina e noradrenalina restauram a pressão arterial sem normalizar a perfusão microvascular intestinal uma hora após a administração de endotoxina IV e ainda que a adição de um vasodilatador, a L-arginina, mantém a DCF sem interferir na restauração da pressão arterial. Os autores concluíram então que normalizar a pressão arterial uma

hora após a endotoxemia não foi suficiente para restaurar a perfusão microvascular da mucosa intestinal, que a adição de L-arginina pode trazer um benefício na função microcirculatória e ainda que a combinação de L-arginina com um agente vasopressor pode preservar a microcirculação intestinal durante a endotoxemia. Outros estudos também mostraram que a administração de dobutamina melhora os índices de perfusão e oxigenação tecidual. Gutierrez et al. (1994) mostraram que a administração de dobutamina eleva a pH_i e normaliza o lactato dos pacientes com choque séptico sugerindo que a dobutamina melhora a perfusão esplâncnica, enquanto Secchi et al. (2001) avaliaram o efeito da dobutamina na circulação porta e na microcirculação esplâncnica de ratos com choque endotóxico utilizando um fluxômetro ultrasônico e microscopia intravital e demonstraram que a dobutamina protege as alterações da macrocirculação e microcirculação esplâncnicas induzidas pela endotoxina. Yang et al. (2003) compararam os efeitos da associação de dopamina com a associação de noradrenalina e dobutamina na circulação esplâncnica avaliada através de tonometria gástrica em ovelhas com choque endotóxico. O estudo mostrou que os dois grupos restauraram a pressão arterial de maneira equivalente, mas a associação de noradrenalina com dobutamina foi superior a dopamina em relação à perfusão esplâncnica. Na mesma linha de raciocínio, Sun et al. (2003) estudaram ovelhas com choque séptico e observaram que a utilização de dobutamina em associação com noradrenalina é superior a noradrenalina em relação a redução da concentração de lactato sanguíneo e diminuição do delta PCO_2 . Enquanto isto, Neviere et al. (1996) realizaram um estudo cross-over em pacientes com choque séptico avaliados através tonometria gástrica e fluxometria com Laser Doppler. A dobutamina aumentou o fluxo plasmático da mucosa gástrica, reduziu o gradiente intramucosa-arterial do PCO_2 e aumentou o pH_i . Por outro lado, a dopamina reduziu o fluxo plasmático da mucosa gástrica e não alterou o delta PCO_2 nem o pH_i . Os autores concluíram que dobutamina é mais eficaz que a dopamina em melhorar a perfusão da mucosa gástrica. O mesmo grupo (Neviere et al., 1997) comparou o uso de solução salina e de solução salina associada a dobutamina na perfusão da mucosa gástrica de porcos submetidos a choque endotóxico utilizando tonometria gástrica e fluxometria com laser Doppler no estômago e no íleo. O grupo que recebeu apenas solução salina reduziu significativamente a perfusão e pH da mucosa do estômago e íleo enquanto o grupo tratado com dobutamina restaurou parcialmente a perfusão e o pH sugerindo que o

uso de dobutamina melhora a perfusão e oxigenação gastrointestinal. Resultados semelhantes foram também observados por Joly et al. (1999) que avaliaram a perfusão da mucosa gástrica em pacientes portadores de choque séptico. Após reposição volêmica e administração de noradrenalina, os pacientes receberam dobutamina e foram avaliados com tonometria gástrica e depuração de ICG. Os autores observaram uma redução importante na diferença mucosa-arterial de pCO₂ da tonometria mas não evidenciaram nenhuma alteração na eliminação do ICG sugerindo que a dobutamina aumente a perfusão da mucosa gástrica sem melhorar o metabolismo hepatocelular. Seguindo a mesma linha de pesquisa, Martikainen et al. (2004) estudaram porcos portadores de choque endotoxêmico. Após a redução da pressão arterial induzida pela endotoxina, vasopressina ou uma combinação de vasopressina com dobutamina foram administradas. Os autores verificaram que quando vasopressina era infundida, ocorria redução do índice cardíaco, diminuição do fluxo venoso porta e aumento da concentração de lactato arterial. Quando a dobutamina era associada a vasopressina, ocorria atenuação da redução do índice cardíaco, aumento da perfusão da veia porta e diminuição da hiperlactatemia sugerindo um efeito protetor da dobutamina. Enquanto isto, Ertmer et al. (2006) demonstraram que a dobutamina reverte a redução da oferta tecidual de oxigênio e do índice cardíaco induzidos pelo uso de vasopressina em ovelhas com choque endotóxico.

Provavelmente este efeito protetor da microcirculação esplâncnica associado ao uso de dopamina e principalmente da dobutamina esteja relacionado ao seu efeito agonista beta que produz vasodilatação nas arteríolas, já que os capilares não apresentam receptores beta-adrenérgicos. Outro possível mecanismo consiste na redução na adesão dos leucócitos, fenômeno mediado pelos receptores beta-adrenérgicos, presentes na superfície dos leucócitos. Assim, após a administração de dopamina e principalmente de dobutamina, ocorre uma redistribuição do fluxo sanguíneo a favor da circulação esplâncnica melhorando a perfusão e a oxigenação tecidual, efeitos independentes do aumento do índice cardíaco (De Backer et al., 2006).

Por outro lado, Holt et al. (2010) não observaram efeito protetor da dobutamina na microcirculação de porcos submetidos a choque endotoxêmico e tratados com vasopressina e Seguin et al. (2002) compararam doses equivalentes de adrenalina com noradrenalina associada a dobutamina em em pacientes

apresentando choque séptico. Através de fluxometria com laser-Doppler e depuração de ICG, os autores observaram que a adrenalina melhora mais o fluxo da mucosa gástrica do que a combinação de noradrenalina e dobutamina.

Nossos resultados indicaram que a administração de fármacos vasopressores em ratos com choque endotoxêmico tende a elevar a concentração plasmática de lactato na veia porta. O resultado somente foi significativo para a fenilefrina. Curiosamente, um estudo de Nygren et al. (2006) em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica não complicada mostrou que a concentração de lactato sanguíneo se elevava quando fenilefrina era utilizada e não aumentava quando a droga vasoativa escolhida era a noradrenalina. Enquanto isto, Myburgh et al. (2008) mostraram que a concentração plasmática de lactato se eleva após a utilização de adrenalina, mas não depois do uso de noradrenalina. Uma possível explicação para esta diferença foi apresentada por Levy et al. (2005) ao demonstrar que a principal causa de hiperlactatemia no paciente crítico é o aumento da velocidade da via glicolítica, e que este aumento está relacionado com o estímulo dos receptores beta-adrenérgicos. O paciente séptico apresenta uma resposta simpato-adrenal que estimula a bomba de sódio e potássio das células musculares com consequente aumento da velocidade da via glicolítica e elevação da formação de piruvato e lactato. Como a adrenalina é um agonista alfa e beta e a noradrenalina é um agonista preferentemente alfa, somente a adrenalina provocaria aumento do lactato. Considerando que a fenilefrina é um agonista alfa-adrenérgico, o provável mecanismo para a hiperlactatemia a ele associada no nosso estudo, é a indução de hipoxia celular por vasoconstrição.

Todos os animais apresentaram uma discreta redução do pH, o que também foi observado em outros estudos semelhantes (Andersson et al., 2011). Embora a diferença não tenha sido significativa, as maiores reduções ocorreram nos grupos tratados com adrenalina, noradrenalina e fenilefrina que foram exatamente os grupos que apresentaram maior diminuição do bicarbonato plasmático e redução da DCF. Estes achados sugerem que naqueles animais onde ocorreu uma maior redução da DCF, a hipoxemia produziu hiperlactatemia e acidose metabólica.

O presente estudo também encontrou uma discreta redução não significativa da SVO_2 antes e depois da administração de drogas vasoativas, sugerindo a presença de redução da oxigenação tecidual secundária a intensa vasoconstrição induzida pelas drogas vasopressoras.

A relevância desta pesquisa se baseia principalmente no fato dela tentar responder a uma questão de importância prática indiscutível: qual a melhor droga vasopressora para a microcirculação? Esta resposta pode ajudar milhares de pacientes do planeta que fazem diariamente uso de drogas vasopressoras no tratamento do choque séptico, que é a principal causa de morte nas unidades de terapia intensiva.

Considerando que diversos estudos têm demonstrado que a sepse é uma doença que afeta principalmente a microcirculação (Ince, 2005), o seu melhor entendimento é uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica para a sua disfunção é de fundamental importância. Os principais mecanismos responsáveis pela disfunção microcirculatória na sepse incluem a disfunção endotelial com consequente redução da responsividade a substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, redução da deformidade das hemácias com maior dificuldade de fluxo sanguíneo pelos capilares, ativação da coagulação com consequente trombose da microcirculação e alterações da glicocalix levando ao aumento da adesão dos leucócitos ao endotélio (De Backer et al., 2011) Como a presença e persistência de alterações microcirculatórias estão associadas com mau prognósticos dos pacientes críticos (Sakr et al., 2004; Trzeciak et al., 2007), ela deve ser prevenida, diagnosticada, monitorada e tratada adequadamente (De Backer et al., 2011; Kanoore et al., 2011). Outro ponto positivo no nosso estudo foi o uso de microscopia intravital para a avaliação da microcirculação, evitando assim distorções baseadas no fato de que as alterações microcirculatórias não são homogêneas e que alterações de um tecido não são necessariamente iguais às alterações em outros tecidos. Por exemplo, as alterações microcirculatórias sublinguais não apresentam necessariamente correlação com a microcirculação esplâncnica (Boerma e Ince 2010; De Backer et al., 2010) o que certamente é um fator limitante ao avaliar a microcirculação sublingual de pacientes críticos, que, por não ser invasiva, pode ser realizada facilmente a beira do leito (Klijn et al., 2008). Para tentar responder a questão sobre a avaliação da microcirculação a beira do leito, Boerma et al. (2007) mostraram ausência de correlação entre a microcirculação sublingual e intestinal no primeiro dia de sepse abdominal. Os autores encontraram algum grau de correlação somente após o terceiro dia sugerindo que a presença ou ausência de correlação depende do momento da avaliação. Por outro lado, Verdant et al. (2009) demonstrou

uma boa correlação entre a microcirculação sublingual e intestinal em porcos submetidos à choque séptico endotoxêmico.

Para interpretar os resultados do nosso estudo é importante observar as suas limitações. Trata-se de um modelo experimental em ratos endotoxêmicos que não necessariamente refletem as alterações que ocorre em humanos com sepse. Os modelos experimentais de sepse são úteis para um melhor entendimento da fisiopatologia e para a avaliação de novas opções terapêuticas. Eles incluem a administração intravenosa de endotoxina, a ligadura cecal seguida por perfuração e a administração intraperitoneal de fezes (Gonnert et al., 2011), sendo que aquele que utiliza a administração de endotoxina é mais simples de executar e apresenta uma resposta bastante homogênea quando comparado com outros modelos (Polidi-Figueiredo et al., 2008). Entre as limitações dos modelos experimentais, pode-se citar que a sepse experimental apresenta um momento de instalação bem definido, acomete animais jovens e saudáveis e é tratado precocemente antes da instalação da disfunção de órgãos. Por outro lado, a sepse em humanos, frequentemente tem um momento de início mal definido, comumente acomete pacientes idosos que apresentam diversas comorbidades, e, muitas vezes, é tratada tardiamente após a instalação de disfunção de órgãos. Outra possível diferença é que na sepse experimental as intervenções são realizadas no momento em que as citocinas predominantes são pró-inflamatórias enquanto na sepse em humanos, frequentemente as citocinas predominantes são as antiinflamatórias (Esmon, 2004). Outro aspecto que deve ser enfatizado é que a perfusão microvascular foi avaliada apenas em um determinado segmento que não reflete necessariamente o que ocorre em todo o intestino. Os marcadores metabólicos foram estudados no sangue venoso mesentérico que teoricamente representam todo o intestino e podem não ser representar o segmento estudado na microscopia.

Deve ser enfatizado que nos pacientes com choque séptico, a correção da hipotensão arterial deve ser realizada de maneira precoce. A restauração da pressão arterial frequentemente inclui a administração de fluídos seguida por drogas vasopressoras, que geralmente normalizam a pressão arterial, mas podem comprometer a microcirculação esplâncnica. Mais estudos são necessários até que seja definida qual a droga que restaura a pressão arterial sem reduzir a perfusão e oxigenação esplâncnica.

É importante salientar que este é um estudo farmacológico desenhado para avaliar o efeito de drogas vasoativas na microcirculação da camada muscular do intestino de ratos endotoxêmicos, independente do uso prévio de reposição volêmica. Este estudo jamais teve o objetivo de recomendar que a prática de administrar drogas vasoativas não seja acompanhada por infusão de fluídos.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que o uso de agentes vasopressores sem prévia reposição de fluídos em animais com choque endotoxêmico restaura a pressão arterial média, mas pode reduzir a perfusão microvascular da camada muscular intestinal. O uso de dopamina, dobutamina e de uma combinação de noradrenalina com dobutamina apresenta um efeito protetor da microcirculação na camada muscular intestinal.

REFERÊNCIAS

- Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000; 22(4): 401-4.
- Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007; 35(10): 2408-16.
- Amato MB, Carvalho CR, Isola A, Vieira S, Rotman V, Mooock M, et al. Mechanical ventilation in Acute Lung Injury (ALI)/Acute Respiratory Discomfort Syndrome (ARDS). *J Bras Pneumol.* 2007; 33 Suppl 2S: S119-27.
- Andersson A, Rundgren M, Kalman S, Rooyackers O, Brattstrom O, Oldner A, et al. Gut microcirculatory and mitochondrial effects of hyperdynamic endotoxaemic shock and norepinephrine treatment. *Br J Anaesth.* 2011; 108(2): 254-61.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clemont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29(7): 1303-10.
- Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007; 370(9588): 676-84.
- Asfar P, Radermacher P. Vasopressin and ischaemic heart disease: more than coronary vasoconstriction? *Crit Care.* 2009; 13(4): 169.
- Barraud D, Faivre V, Damy T, Welschbillig S, Gayat E, Heymes C, et al. Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med.* 2007; 35(5): 1376-82.
- Baskurt OK, Belmont D, Meiselman HJ. Red blood cell deformability in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(2): 421-7.
- Bassi G, Radermacher P, Calzia E. Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35(4): 839-57.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 344(10): 699-709.
- Blank R, Napolitano LM. Epidemiology of ARDS and ALI. *Crit Care Clin.* 2011; 27(3): 439-58.
- Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010; 36(12): 2004-18.

Boerma EC, Kuiper MA, Kinqma WP, Eqbers PH, Gerritsen RT, Ince C. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2008; 34(7): 1294-8.

Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med.* 2007; 35(4): 1055-60.

Boveris A, Alvarez S, Navarro A. The role of mitochondrial nitric oxide synthase in inflammation and septic shock. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33(9): 1186-93.

Buerkem B, Lemm H, Krohe K, Dietz S, Raaz U, Buerke U, et al. Levosimendan in the treatment of cardiogenic shock. *Minerva Cardioangiol.* 2010; 58(4): 519-30.

Cai B, Deitch EA, Ulloa L. Novel insights for systemic inflammation in sepsis and hemorrhage. *Mediators Inflamm.* 2010; 642462.

Chong DL, Sriskandan S. Pro-inflammatory mechanisms in sepsis. *Contrib Microbiol.* 2011; 17: 86-107.

Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med.* 2009; 37(1): 291-304.

Cohen J, Venkatesh B. Relative adrenal insufficiency in the intensive care population; background and critical appraisal of the evidence. *Anaesth Intensive Care.* 2010; 38(3): 425-36.

De Backer D. Lactic acidosis. *Minerva Anesthesiol.* 2003; 69(4): 281-4.

De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010; 16(3): 250-4.

De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(1): 98-104.

De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med.* 2003; 31(6): 1659-67.

De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006; 34(2): 403-8.

De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care.* 2011; 1(1): 27.

De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madi C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010; 362(9): 779-89.

de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001; 29(12): 2281-6.

Debbabi H, Uzan L, Mourad JJ, Safar M, Levy BI, Tibiriçá E. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2006; 19(5): 477-83.

Del Sorbo L, Goffi A, Ranieri VM. Mechanical ventilation during acute lung injury: current recommendations and new concepts. *Presse Med*. 2011; 40(12 Pt 2): e569-83.

Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36(1): 296-327.

den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, Bruqts JJ, Ince C, Spronk PE, et al. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51(2): 161-70.

Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*. 2005; 33(2): 341-8.

Dixon B. The role of microvascular thrombosis in sepsis. *Anaesth Intensive Care*. 2004; 32(5): 619-29.

Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care*. 2009; 13(3): R92.

Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, Anquel N, Richard C, et al. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med*. 1999; 27(5): 893-900.

Ertmer C, Morelli A, Bone HG, Stubbe HD, Chepers R, Van Aken H, et al. Dobutamine reverses the vasopressin-associated impairment in cardiac index and systemic oxygen supply in ovine endotoxemia. *Crit Care*. 2006; 10(5): R144.

Esmon CT. Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? *Crit Care Med*. 2004; 32(5 Suppl): S219-22.

Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence AND severity? *Crit Care Med*. 2007; 35(5): 1414-5.

Faybik P, Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplant Proc.* 2006; 38(3): 801-2.

Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360(13): 1283-97.

Friesenecker BE, Tsai AG, Martini J, Ulmer H, Wenzel V, Hasibeder WR, et al. Arteriolar vasoconstrictive response: comparing the effects of arginine vasopressin and norepinephrine. *Crit Care.* 2006; 10(3): R75.

Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 2010; 38(7): 1513-20.

Gonnert FA, Recknagel P, Seidel M, Jbeily N, Dahlke K, Bockmeyer CL, et al. Characteristics of clinical sepsis reflected in a reliable and reproducible rodent sepsis model. *J Surg Res.* 2011; 170(1): e123-34.

Gregory J S, Bonfiglio MF, Dasta JF, Reilley TE, Townsend MC, Flancbaum L. Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med.* 1991; 19(11): 1395-400.

Gutierrez G, Brown SD. Gastric tonometry: a new monitoring modality in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 1995; 10(1): 34-44.

Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150(2): 324-9.

Hartemink KJ, Groeneveld AB. The hemodynamics of human septic shock relate to circulating innate immunity factors. *Immunol Invest.* 2010; 39(8): 849-62.

Heino A, Hartikainen J, Merasto ME, Alhava E, Takala J. Systemic and regional pCO₂ gradients as markers of intestinal ischaemia. *Intensive Care Med.* 1998; 24(6): 599-604.

Henrich M, Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glyocalix. *Scientific World Journal.* 2010; 10: 917-23.

Hess DR. Approaches to conventional mechanical ventilation of the patient with acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2011; 56(10): 1555-72.

Hollenberg SM. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009; 25(4): 781-802, ix.

Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 183(7): 847-55.

Holt DB, Delaney RR, Uyehara CF. Effects of combination dobutamine and vasopressin therapy on microcirculatory blood flow in a porcine model of severe endotoxic shock. *J Surg Res*. 2010; 171(1): 191-8.

Hu BY, Laine GA, Wang S, Solis RT. Combined central venous oxygen saturation and lactate as markers of occult hypoperfusion and outcome following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011; 26(1): 52-7.

Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005; 9 Suppl 4: S13-9.

Ishikawa K, May CN, Gobe G, Langenberg C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury. *Contrib Nephrol*. 2010; 165: 18-27.

Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, et al. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(6): 1983-6.

Kanoore Edul VS, Dubin A, Ince C. The microcirculation as a therapeutic target in the treatment of sepsis and shock. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; 32(5): 558-68.

Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2002; 28(1): 29-37.

Klijin E, Den Uil CA, Bakker J, Ince C. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med*. 2008; 29(4): 643-54, viii.

Kor DJ, Gajic O. Blood product transfusion in the critical care setting. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16(4): 309-16.

Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med*. 2006; 34(5): 1456-63.

Kuhl SJ, Rosen H. Nitric oxide and septic shock. From bench to bedside. *West J Med*. 1998; 168(3): 176-81.

Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72(6): 597-604.

Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(8): 588-95.

Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(10): 931-41.

Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2010; 76(10): 851-9.

Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12(4): 315-21.

Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med*. 2010; 36(12): 2019-29.

Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005; 365(9462): 871-5.

Lobo SM, Rezende E, Knibel MF, Silva NB, Páramo JA, Nácul FE, et al. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients. *Anesth Analg*. 2010; 112(4): 877-83.

Lobo SM, Soriano FG, Barbeiro DF, De Backer D, Sun Q, Tu Z, et al. Effects of dobutamine on gut mucosal nitric oxide production during endotoxic shock in rabbits. *Med Sci Monit*. 2009; 15(2): BR37-42.

Loop T, Bross T, Humar M, Hoetzel A, Schmidt R, Pahl HL, et al. Dobutamine inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activation of nuclear factor-kappaB in human T lymphocytes in vitro. *Anesth Analg*. 2004; 99(5): 1508-15; table of contents.

Maier S, Hasibeder WR, Hengl C, Pajk W, Schwarz B, Margreiter J, et al. Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2009; 102(4): 485-91.

Maramattom BV. Sepsis associated encephalopathy. *Neurol Res*. 2007; 29(7): 643-6.

Marechal X, Favory R, Joulin O, Montaigne D, Hassoun S, Decoster B, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock*. 2008; 29(5): 572-6.

Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 1994; 272(17): 1354-7.

Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008; 36(6): 1937-49.

Martikainen TJ, Uusaro A, Tenhunen JJ, Ruokonen E. Dobutamine compensates deleterious hemodynamic and metabolic effects of vasopressin in the splanchnic region in endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(8): 935-43.

Martikainen TJ, Tenhunen JJ, Giovannini I, Uusaro A, Ruokonen E. Epinephrine induces tissue perfusion deficit in porcine endotoxin shock: evaluation by regional

CO(2) content gradients and lactate-to-pyruvate ratios. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 288(3): G586-92.

Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest.* 1993; 103(6): 1826-31.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; 348(16): 1546-54.

Meier-Hellmann, A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 1997; 23(1): 31-7.

Mello PDR, Dellinger RP. *Surgical Intensive Care Medicine.* New York Springer; 2009.

Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 1992; 20(1): 80-93.

Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care.* 2010; 14(6): R232.

Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Laderchi A, et al. Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care.* 2008; 12(6): R143.

Myburgh J, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34(12): 2226-34.

Nacul FE, O'Donnell JM. Hemodynamic monitoring. In: O'Donnell JM, Nacul FE (Eds). *Surgical Intensive Care Medicine.* New York: Springer; 2009. p. 67-74.

Nakajima Y, Baudry N, Duranteau J, Vicaut E. Effects of vasopressin, norepinephrine, and L-arginine on intestinal microcirculation in endotoxemia. *Crit Care Med.* 2006; 34(6): 1752-7.

Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009; 25(4): 677-702, vii.

Neill WA, Jensen PE, Rich GB, Werschkul JD. Effect of decreased O₂ supply to tissue on the lactate: pyruvate ratio in blood. *J Clin Invest.* 1969; 48(10): 1862-9.

Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, Lebleu N, Wattel F. The contrasting effects of dobutamine and dopamine on gastric mucosal perfusion in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(6 Pt 1): 1684-8.

Nevière R., Chagnon JL, Vallet B, Lebleu N, Marechal X, Mathieu D, et al. Dobutamine improves gastrointestinal mucosal blood flow in a porcine model of endotoxic shock. *Crit Care Med.* 1997; 25(8): 1371-7.

Nygren A, Thorén A, Ricksten SE. Vasopressors and intestinal mucosal perfusion after cardiac surgery: norepinephrine vs. phenylephrine. *Crit Care Med.* 2006; 34(3): 722-9.

Nystrom PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41 Suppl A: 1-7.

Opal SM. The clinical relevance of endotoxin in human sepsis: a critical analysis. *J Endotoxin Res.* 2002; 8(6): 473-6.

Patel KN, Soubra SH, Lam FW, Rodriguez MA, Rumbault RE. Polymicrobial sepsis and endotoxemia promote microvascular thrombosis via distinct mechanisms. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(6): 1403-9.

Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental models of sepsis and their clinical relevance. *Shock.* 2008; 30 Suppl 1: 53-9.

Povoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC, Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med.* 2009; 37(2): 410-6.

Price SA, Spain DA, Wilson MA, Harris PD, Garrison RN. Altered vasoconstrictor and dilator responses after a "two-hit" model of sequential hemorrhage and bacteremia. *J Surg Res.* 1999; 81(1): 59-64.

Price SA, Spain DA, Wilson MA, Harris PD, Garrison RN. Subacute sepsis impairs vascular smooth muscle contractile machinery and alters vasoconstrictor and dilator mechanisms. *J Surg Res.* 1999; 83(1): 75-80.

Pytel P, Alexander JJ. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(3): 283-7.

Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med.* 1996; 14(2): 218-25.

Ramaswamykanive H, Bihari D, Solano TR. Myocardial depression associated with pneumococcal septic shock reversed by levosimendan. *Anaesth Intensive Care.* 2007; 35(3): 409-13.

Reinhart K, Bloos F. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11(3): 259-63.

Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest.* 1989; 95(6): 1216-21.

Rivers E. Mixed vs central venous oxygen saturation may be not numerically equal, but both are still clinically useful. *Chest.* 2006; 129(3): 507-8.

Rivers EP, Jaehne AK, Eichhorn-Wharry L, Brown S, Amponsah D. Fluid therapy in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16(4): 297-308.

Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. 2001; 7(3): 204-11.

Rivers EP, Elkin R, Cannon CM. Counterpoint: should lactate clearance be substituted for central venous oxygen saturation as goals of early severe sepsis and septic shock therapy? No. *Chest*. 2011; 140(6): 1408-13; discussion 1413-9.

Rivers E, Nguyen B, Haystad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19): 1368-77.

Russell JA, Walley KR. Vasopressin and its immune effects in septic shock. *J Innate Immun*. 2010; 2(5): 446-60.

Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*. 2006; 34(3): 589-97.

Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(9): 1825-31.

Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004; 351(2): 159-69.

Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, Walther A, Gebhard MM, Martin E, et al. Effects of dobutamine and dopexamine on hepatic micro- and macrocirculation during experimental endotoxemia: an intravital microscopic study in the rat. *Crit Care Med*. 2001; 29(3): 597-600.

Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, Laviolle B, Lessard Y, Thomas R, et al. Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 71(5): 381-8.

Silva E, Pedro MA, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004; 8(4): R251-60.

Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(5): 425-34.

Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg*. 2010; 65(3): 176-81.

Stevens RD, Pronovost PJ. The spectrum of encephalopathy in critical illness. *Semin Neurol*. 2006; 26(4): 440-51.

Sun Q, Tu Z, Lobo S, Dimopoulos G, Naqy N, Rogiers P, et al. Optimal adrenergic support in septic shock due to peritonitis. *Anesthesiology*. 2003; 98(4): 888-96.

Textoris J, Wiramus S, Martin C, Leone M. Antibiotic therapy in patients with septic shock. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28(5): 318-24.

Tibirigá E, Rodrigues E, Cobas RA, Gomes MB. Endothelial function in patients with type 1 diabetes evaluated by skin capillary recruitment. *Microvasc Res*. 2007; 73(2): 107-12.

Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med*. 2007; 49(1): 88-98, 98 e1-2.

Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2010; 26(1): 54-64.

Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(3): 978-82.

Uusaro A, Lahtinen P, Parviainen I, Takala J. Gastric mucosal end-tidal PCO₂ difference as a continuous indicator of splanchnic perfusion. *Br J Anaesth*. 2000; 85(4): 563-9.

Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2000; 89(4): 1317-21.

Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med*. 1986; 24(9): 1580-90.

Van der Poll T, de Boer JD, Levi M. The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24(3): 273-8.

Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med*. 2009; 37(11): 2875-81.

Villar J. What is the acute respiratory distress syndrome? *Respir Care*. 2011; 56(10): 1539-45.

Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care*. 2010; 17(1): 13-7.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006; 34(2): 344-53.

Wang L, Cui L, Wei JP, Li GP, Qi GX, Hao YM, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in decompensated heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2010; 38(6): 527-30.

Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. 1970; 41(6): 989-1001.

Wiersinga WJ, Meijers JC, Levi M, Van't Veer C, Day NP, Peacock SJ, et al. Activation of coagulation with concurrent impairment of anticoagulant mechanisms correlates with a poor outcome in severe melioidosis. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(1): 32-9.

Woolsey CA, Coopersmith CM. Vasoactive drugs and the gut: is there anything new? *Curr Opin Crit Care*. 2006; 12(2): 155-9.

Wu XM, Wang HY, Li GF, Zang B, Chen WM. Dobutamine enhances alveolar fluid clearance in a rat model of acute lung injury. *Lung*. 2009; 187(4): 225-31.

Yang Y, Qiu HB, Zhou SX, Tan Y, Li SQ. Comparison of norepinephrine-dobutamine to dopamine alone for splanchnic perfusion in sheep with septic shock. *Acta Pharmacol Sin*. 2002; 23(2): 133-7.

Yang Y, Qiu HB, Zhou SX, Tan Y, Li SQ. Comparison of effect of norepinephrine-dobutamine and that of dopamine alone on splanchnic perfusion in sheep with septic shock. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2003; 15(11): 658-61.

Ziegle TR. Nutrition support in critical illness--bridging the evidence gap. *N Engl J Med*. 2011; 365(6): 562-4.