

Avaliação da microcirculação na prática clínica diária – ainda não disponível, mas não tão longe!

Microcirculatory assessment in daily clinical practice – not yet ready but not too far!

Diamantino Ribeiro Salgado¹, Raphaël Favory², Daniel De Backer³

RESUMO

O choque é caracterizado por uma alteração na perfusão tecidual que pode levar à hipóxia tecidual. Diretrizes recentes recomendam uma terapia de ressuscitação hemodinâmica precoce e agressiva nos estados de choque, mas a taxa de mortalidade ainda é inaceitavelmente alta. Os parâmetros clínicos habituais usados para orientar a terapia de reanimação correlacionam-se mal com o fluxo sanguíneo capilar, um determinante essencial da perfusão tecidual. Novas técnicas que avaliam diretamente a perfusão da microcirculação à beira do leito surgem como um complemento aos parâmetros macro-hemodinâmicos tradicionais. Estas técnicas foram testadas em vários estudos que mostraram alterações microcirculatórias em diferentes situações clínicas de choque. Além disso, estas alterações microcirculatórias estão relacionadas ao prognóstico, e persistem independentemente da normalização da pressão arterial, sendo um melhor preditor de disfunção orgânica e mortalidade do que os parâmetros hemodinâmicos globais e laboratoriais. Estes achados permitiram lançar o conceito de “terapia dirigida por parâmetros microcirculatórios”, atualmente em fase preliminar, uma vez que o impacto de muitas intervenções ainda precisa ser avaliado. Finalmente, a avaliação da microcirculação também foi explorada em outras áreas que não o choque, como o período perioperatório, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca e síndromes de hiperviscosidade. Nesta revisão, apresentamos sucintamente as características da microcirculação e os principais determinantes do fluxo sanguíneo capilar e discutimos as vantagens e limitações de algumas tecnologias recentes disponíveis para avaliar a microcirculação à beira do leito e como podem ser úteis ao clínico geral na prática diária.

Descritores: Choque; Reanimação; Microcirculação/fisiopatologia; Hemodinâmica/fisiologia; Falência múltipla de órgãos/fisiopatologia; Prognóstico

ABSTRACT

Shock is characterized by an alteration in tissue perfusion that may lead to tissue hypoxia. Recent guidelines recommend aggressive and early resuscitation therapy, but mortality rate is still unacceptably high. Unfortunately, traditional clinical surrogates used to guide resuscitation therapy poorly correlate with microcirculatory blood flow, a key determinant of tissue perfusion. New techniques that directly assess microcirculatory perfusion at the bedside have emerged as a complement to traditional macrohemodynamic parameters. These techniques have been supported by several studies showing microcirculatory alterations in different clinical settings. In addition, these microcirculatory alterations are related with outcome and persist regardless of arterial pressure normalization, being a better predictor of organ dysfunction and mortality than global hemodynamic and laboratory parameters. These findings allowed the concept of “microcirculatory-goal directed therapy”, which is now in its preliminary phase, as the impact of many interventions still needs to be assessed. Finally, microcirculation assessment has also been explored in other medical fields such as perioperative, systemic arterial hypertension, heart failure, and hyperviscosity syndromes. In this review, we shortly present the characteristics of microcirculation and the main determinants of capillary blood flow, and we discuss advantages and limitations of some recently available techniques to evaluate microcirculation at the bedside, and how they could be useful for the general clinician in daily practice.

Keywords: Shock; Resuscitation; Microcirculation/pathophysiology; Hemodynamics/physiology; Multiple organ failure/pathophysiology; Prognosis

INTRODUÇÃO

O choque circulatório é um problema comum a diferentes afecções clínicas e cirúrgicas e continua associa-

¹ Mestre; Médico do Departamento de terapia Intensiva da Erasme University Hospital of Université Libre de Bruxelles, Bélgica; Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Doutor; Médico do Departamento de terapia Intensiva da Erasme University Hospital of Université Libre de Bruxelles, Bélgica; Departamento de Cuidado Intensivo do Calmette University Hospital, Université Lille 2, França.

³ Doutor; Médico do Departamento de terapia Intensiva da Erasme University Hospital of Université Libre de Bruxelles, Bélgica.

Autor correspondente: Daniel De Backer – Department of Intensive Care – Erasme University Hospital – Université Libre de Bruxelles (ULB) – 808 Route de Lennik, B-1070 Brussels (Bélgica) – Tel: ++32.2.5554752, Fax: ++32.2.5554698 – e-mail: ddebacke@ulb.ac.be

Data de submissão: 27/04/2009 – Data de aceite: 27/12/2009

O autor Diamantino Ribeiro Salgado recebeu bolsa para o programa de doutorado da CAPES/Ministério da Educação do Brasil, e da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Os autores declaram que não há conflito de interesse neste trabalho.

do à alta mortalidade⁽¹⁾. A reanimação de pacientes em choque é um grande desafio, pois as variáveis hemodinâmicas globais proporcionam apenas uma estimativa aproximada da perfusão orgânica. Como a função do órgão está diretamente relacionada ao grau de perfusão, garantir a perfusão tecidual ótima é o principal objetivo na terapia de reanimação do choque.

O uso de marcadores hemodinâmicos globais pode não ser suficiente para evitar a consequente falência de órgãos⁽²⁾. Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo fato de a perfusão orgânica ser determinada principalmente pela perfusão microvascular, que pode ser comprometida independentemente da perfusão global e/ou regional. O uso de alguns substitutivos da função da microcirculação para orientar o tratamento parecem mais precisos do que os parâmetros clássicos como sinais vitais para indicar o grau de perfusão tissular⁽³⁾. Entretanto, a avaliação da microcirculação era possível apenas em condições experimentais até recentemente. Graças aos recentes avanços tecnológicos, a anatomia microvascular e o metabolismo tecidual podem ser avaliados à beira do leito⁽⁴⁾.

Nesta revisão, apresentaremos as principais técnicas propostas para avaliar a microcirculação à beira do leito e discutiremos as suas limitações e possível utilidade clínica para o clínico geral.

O que é microcirculação e qual a importância de monitorizá-la?

Microcirculação é definida como uma rede de pequenos vasos (arteríolas, capilares e vênulas) com diâmetro inferior a 100 μm ⁽⁵⁾. A microcirculação tem a função vital de fornecer oxigênio e outros substratos essenciais às células e também de remover os seus produtos do metabolismo celular⁽⁶⁾ (Figura 1). Ocupando uma extensão de cerca de 350 m² e contendo a maior superfície endotelial do corpo

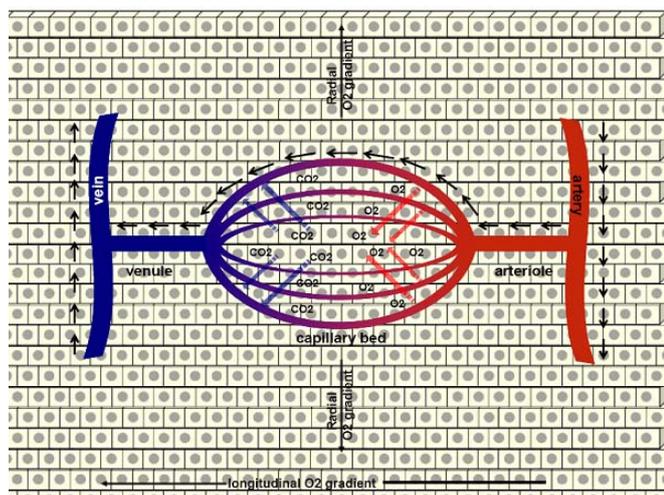


Figura 1. Representação esquemática da rede microcirculatória

humano, a microcirculação também tem outras funções fisiológicas⁽⁷⁾. Assim, ela tem um papel no controle da resistência vascular, coagulação sanguínea, processos inflamatórios e barreira imunológica⁽⁷⁾. Pode-se intuitivamente considerar que a falência orgânica está relacionada à disfunção microcirculatória. De fato, os graus de alterações microvasculares correlacionam-se com disfunção orgânica e mortalidade em diferentes estados patológicos⁽⁸⁻¹¹⁾. Além disso, as alterações microcirculatórias já podem ser detectadas na fase bastante inicial da doença e podem persistir independentemente do estado macro-hemodinâmico⁽¹²⁻¹³⁾. É interessante observar que alguns autores relataram que as variáveis microvasculares são capazes de prever mais precisamente o desenvolvimento de disfunção orgânica e a morte do que os parâmetros hemodinâmicos tradicionais^(11,14). Esses achados sugerem que a “terapia guiada por parâmetros microcirculatórios” pode ser uma melhor estratégia de reanimação em pacientes críticos do que a reanimação baseada em parâmetros clínicos tradicionais usada na prática diária, mas as intervenções eficazes para melhorar a microcirculação ainda aguardam comprovação por estudos clínicos bem desenhados.

Principais mecanismos reguladores da microcirculação

A regulação do fluxo sanguíneo capilar e, consequentemente, da perfusão tecidual, é um fenômeno complexo que inclui pressão de perfusão capilar, tônus arteriolar, hemorreologia e permeabilidade capilar⁽⁵⁾. As células endoteliais têm a capacidade de perceber as forças mecânicas (força de cisalhamento) produzidas pelo fluxo sanguíneo e estímulos locais, como pH, lactato, concentração tecidual de O₂ e CO₂, e as substâncias neuro-humorais. Como resultado, o endotélio pode modular o número de capilares bem perfundidos, isto é, a densidade capilar funcional, por meio da transmissão ascendente e descendente às arteríolas e vênulas para suprirem as exigências metabólicas teciduais^(4,15).

A maior parte da massa endotelial (aproximadamente 110 g) reveste a microcirculação distal⁽⁷⁾, e a ativação das células endoteliais é uma importante causa de insuficiência microcirculatória⁽¹⁶⁾. Vários fatores podem desencadear a ativação do endotélio, incluindo a interação com leucócitos, plaquetas, componentes da parede celular de bactérias, ativação da via da coagulação e vários mediadores inflamatórios plasmáticos. Uma vez ativadas, as células endoteliais sofrem mudanças estruturais, como edema citoplasmático e descamação, e adquirem novas funções como a expressão e liberação de substâncias que permitem ao hospedeiro enfrentar o estresse⁽¹⁷⁾. Entretanto, a disfunção endotelial pode ocorrer em condições extremas, como sepse grave e trauma, seguida pela migração de leucócitos e extravasamento de fluidos ao interstício, hipovolemia, hipotensão e coagulação não-con-

trolada, resultando em disfunção da perfusão tecidual, hipóxia e finalmente a falência orgânica⁽¹⁸⁾.

Outros mecanismos podem adicionalmente ter um papel na regulação do fluxo sanguíneo capilar. Um desequilíbrio entre os efeitos dos agentes vasodilatadores e vasoconstritores, como óxido nítrico (NO) e catecolaminas, angiotensina II e endotelina-1, podem exacerbar a área de *shunt*⁽¹⁹⁾. Além disso, o glicocálix, uma fina camada de glicolípídeos e proteoglicanos que reveste a superfície luminal das células endoteliais tem importantes funções, como controle da permeabilidade vascular, resistência do fluxo sanguíneo, adesão de leucócitos e ativação plaquetária. O glicocálix ganhou grande atenção recentemente após alguns relatos sobre sua ruptura e a disfunção endotelial na sepse e em outras doenças inflamatórias⁽²⁰⁻²¹⁾. Finalmente, e ainda controversa, a disfunção mitocondrial pode estar associada aos sinais de insuficiência microcirculatória, mas se é uma causa ou consequência da deficiência de extração de oxigênio ainda é uma questão a ser discutida, embora os dados experimentais sugiram que a alteração da microcirculação preceda (e possa induzir) a disfunção mitocondrial⁽²²⁾.

Como avaliar a microcirculação à beira do leito

A perfusão da microvasculatura pode ser avaliada à beira do leito por meio da fluxometria por laser Doppler, microscopia intravital e técnica de imagem espectral por polarização ortogonal (OPS). A oxigenação tecidual pode ser avaliada pela medida transcutânea de PaO₂ e pela técnica de espectroscopia *near-infrared* (NIRS).

O laser Doppler é uma técnica baseada na luz de laser refletida pelas hemácias em movimento, que permite quantificar o fluxo sanguíneo microcirculatório global em um pequeno volume de tecido de 0,5 mm³. As imagens de perfusão com laser Doppler e as imagens com laser speckle são técnicas variantes mais novas daquela anterior, o que permite a avaliação repetitiva de áreas maiores em imagens bidimensionais⁽⁴⁾. Entretanto, deve-se mencionar que dados adicionais sobre a microvasculatura podem ser obtidos por meio de testes de desafio para isquemia/hiperemia ou sondas térmicas.

A microscopia intravital (IVM) 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 (hemácias, leucócitos e plaquetas) em animais. Quando usada com corantes, ela pode visualizar os vasos contendo apenas plasma e glicocálice, e medir a tensão de oxigênio, espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico, etc. Em humanos, a região da prega ungueal é o único local em que a IVM pode produzir imagens sem corantes, pois a espessura dos capilares da prega ungueal permite a transluminação. Por razões de segurança, os corantes não podem ser usados

em humanos. Como essa área é muito sensível às mudanças da temperatura e agentes vasopressores, esta técnica não pode ser usada em pacientes críticos.

A técnica de imagem espectral por polarização ortogonal (OPS) é um método não-invasivo relativamente novo desenvolvido para a avaliação da microcirculação humana, ideal para estudar os microcapilares 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 *sidestream dark-field* (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⁽²³⁾. Em humanos, OPS e SDF foram aplicadas com sucesso para investigar a microcirculação na língua, pele, no fígado e cérebro (Figura 2). Várias medidas podem ser obtidas com essas imagens⁽²⁴⁾, inclusive a densidade capilar funcional (densidade dos capilares perfundidos), densidade total do vaso e uma estimativa semi-quantitativa dos parâmetros de fluxo. Embora semi-quantitativas, essas pontuações têm boa reprodutibilidade para estimativa do fluxo em diferentes locais^(12-14,25-27), com boa concordância das medidas de fluxo com programa (software) em condições experimentais⁽²⁸⁾, apesar de a análise ser algumas vezes mais complexa no intestino⁽²⁹⁾. Hoje em dia, alguns programas para análise de imagens estão disponíveis, mas o procedimento

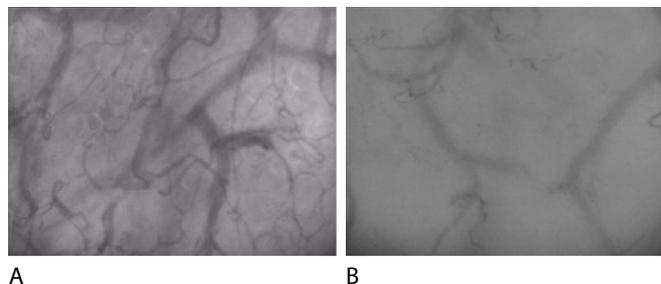


Figura 2. Imagens pelo sistema *sidestream dark-field* de capilares sublinguais de pacientes com microcirculação normal (A) e anormal (B). Observa-se uma diferença nítida na densidade capilar na imagem estática, e as discrepâncias nos padrões de fluxo (maior frequência ou ausência de fluxo, ou vasos com perfusão intermitente) podem ser detectadas apenas nas sequências dinâmicas

técnico ainda é relativamente semiautomático e permite apenas medidas de fluxos menores que 1 mm/sec.

NIRS é um método não-invasivo para avaliar a oxigenação tecidual usando a espectroscopia de infravermelho próximo (Figura 3). É uma forma especial de espectroscopia de reflectância, que permite a medição

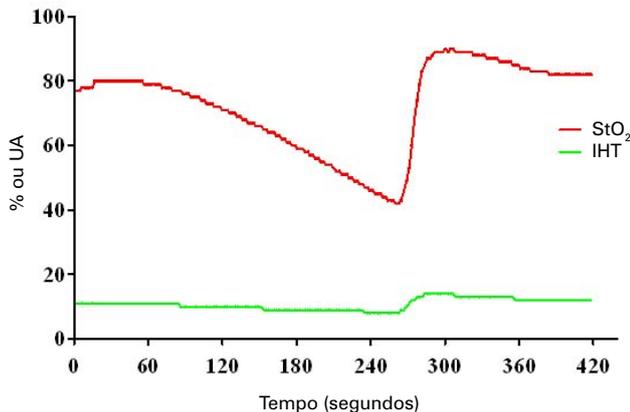


Figura 3. Representação esquemática das curvas de StO₂ e IHT (índice de hemoglobina total) durante o teste dinâmico de oclusão com a técnica de espectroscopia próxima ao infravermelho (NIRS). UA, unidades arbitrárias para a curva IHT

da saturação tecidual de oxigênio (StO₂), geralmente na eminência tenar. Esse termo, embora amplamente usado, é apropriado uma vez que a técnica mede principalmente a saturação de oxigênio da hemoglobina, em um volume de tecido iluminado com um comprimento de onda próximo ao infravermelho. Portanto, mede a saturação da hemoglobina em vasos sanguíneos (predominantemente em vasos com menos de 1 mm de diâmetro, portanto referentes mais à micro do que à macrocirculação)⁽³⁰⁾, encontrados em um fragmento de tecido, mas não a saturação de O₂ do tecido em si. A distinção entre os compartimentos arterial, capilar e venoso da oxihemoglobina medida obviamente não é possível, e o valor de StO₂ representa uma média ponderada da StO₂ em todos esses vasos. Diferentes fabricantes usam diferentes equações, de maneira que a profundidade e a proporção das arteríolas e vênulas podem variar, o que pode influenciar o valor da StO₂ e, algumas vezes, dificultar a comparação entre os estudos. O sítio tenar é escolhido por ser menos sensível ao edema, mas outros locais também podem ser estudados. É importante notar que a StO₂ variará de acordo com o sítio usado para um determinado paciente em certo momento. Uma correlação entre a saturação venosa de oxigênio (ScvO₂) e a StO₂ foi contestada⁽³¹⁻³²⁾. Os testes dinâmicos com período isquêmico de três minutos com torniquete produzem informações mais interessantes do que a medida inicial da StO₂. Realmente, a inclinação descendente do sinal da StO₂ é influenciada em grande parte pelo

consumo de oxigênio tecidual e pela quantidade de sangue no tecido, enquanto a inclinação ascendente (após o final da isquemia até a fase hiperêmica) reflete a recrutabilidade máxima da microcirculação, um índice da resposta microvascular.

A pressão transcutânea de oxigênio (TcPO₂) tem sido usada como substituto dos gases sanguíneos arteriais em neonatos há muito tempo. Utiliza-se em adultos em que a TcPO₂ correlaciona-se com a PaO₂ durante a normovolemia e hipoxemia, e mais com débito cardíaco durante o choque hipovolêmico de baixo fluxo⁽³³⁾. De maneira semelhante, observou-se que a PtcCO₂ acompanha a evolução da tensão arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) durante o débito cardíaco adequado, mas tornou-se dependente do fluxo durante o choque com baixo fluxo. Como fornece o valor médio da PO₂ no volume da amostra e é mais influenciada pela PO₂ arteriolar, ela não mede a oxigenação tecidual ou microvascular. Além disso, o período de aquecimento do eletrodo e a calibração são as principais preocupações relacionadas ao monitoramento à beira do leito.

Aplicação clínica

Sepse

Os estudos sobre a microcirculação de pacientes com sepse contribuíram muito para a compreensão dos principais mecanismos da disfunção metabólica celular. A sepse grave e o choque séptico são particularmente suscetíveis às alterações microcirculatórias (Figura 3), que são mais acentuadas do que em outros tipos de choque⁽³⁴⁾. Muitos fatores poderiam predispor aos defeitos microcirculatórios na sepse, incluindo o aumento da secreção de citocinas inflamatórias, a ativação endotelial e da coagulação, disfunção hemorreológica, alterações do glicocálice e altos níveis de substâncias vasoconstritoras e a secreção alterada de NO⁽³⁵⁾.

Vários estudos clínicos e experimentais relataram insuficiência microcirculatória associada à sepse. Com o uso da técnica OPS, nosso grupo demonstrou que a perfusão capilar sublingual reduzida em pacientes com sepse grave e choque séptico e a persistência dessas alterações estavam associadas à maior mortalidade⁽¹¹⁻¹²⁾. Outros autores também demonstraram que estas alterações estão presentes nas fases bastante iniciais da sepse e que sua evolução, em resposta aos procedimentos de reanimação, estava associada às mudanças nas pontuações da falência orgânica⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Até agora, a avaliação microcirculatória tem sido útil principalmente para compreender a fisiopatologia da sepse (choque distributivo) e para identificar os pacientes que podem ter alterações persistentes da perfusão tecidual após a correção das variáveis hemodinâmicas globais, destacando que os protocolos de reanimação baseados nos

parâmetros macro-hemodinâmicos não são suficientes para prevenir a mortalidade e a falência orgânica associada à sepse. Entretanto, ainda não se tem certeza se a implementação de um “tratamento com reanimação dirigido à meta microcirculatória” provará ser útil na sepse. Antes de conduzir este estudo, precisamos definir melhor como as intervenções terapêuticas podem afetar a microcirculação em diferentes contextos clínicos (veja abaixo).

Insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca é um problema clínico comum responsável por um ônus significativo nos sistemas de saúde e por altas taxas de morbidade e mortalidade, apesar dos avanços contínuos nos tratamentos farmacológicos⁽³⁶⁾. Os pacientes com insuficiência cardíaca descompensada e choque cardiogênico normalmente apresentam aumento da resistência vascular sistêmica, alta pressão de enchimento cardíaco, baixo débito cardíaco e SvO₂ reduzida. Além disso, a incidência de anormalidades microcirculatórias (Figura 3) é elevada nesse grupo de pacientes e independentemente correlacionada com maior risco de morte⁽⁹⁾. Os vasodilatadores são o tratamento essencial para a insuficiência cardíaca, pois reduzem a pós-carga, melhoram o desempenho cardíaco e reduzem a morte de causa cardíaca. Além disso, os vasodilatadores também podem agir na microcirculação reduzindo as áreas de *shunt* e melhorando a perfusão dos órgãos. Recentemente, den Uil et al. demonstraram que a nitroglicerina, um vasodilatador conhecido com propriedades doadoras de NO, era capaz de reverter as anormalidades microcirculatórias em pacientes com insuficiência cardíaca aguda⁽³⁷⁾. Entretanto, ainda não está confirmado se a correção da disfunção microcirculatória está associada à melhora dos resultados do paciente na abordagem guiada pela microcirculação.

Traumatismo crânio-encefálico e hemorragia subaracnoide

A espectroscopia de infravermelho próximo tem sido usada para detectar hematomas subdural e epidural⁽³⁸⁾ com sensibilidade de 0,87, mas não é útil para detectar hematomas pós-operatórios. O grupo de Ince, nos Países Baixos, relatou achados interessantes com o uso das técnicas OPS na hemorragia subaracnoide, onde examinam os microvasos durante procedimentos neurocirúrgicos. A densidade capilar funcional estava diminuída após hemorragia subaracnoide (HSA)⁽³⁹⁾. Ainda mais importante, os espasmos microvasculares podiam ser observados no momento da cirurgia, enquanto o vaso-espasmo ainda não havia sido detectado pelas técnicas habituais. Outro estudo⁽⁴⁰⁾ revelou aumento das respostas contráteis das arteríolas cerebrais na presença de sangue subaracnoide (e induzidas por hipocapnia), o que sugere aumento do tônus microvascular.

Hiperviscosidade e síndromes tumorais

A angiografia com fluoresceína permite a avaliação da microcirculação retiniana⁽⁴¹⁾ em pacientes com síndromes de hiperviscosidade: síndrome de Waldenström, crioglobulinemia e plasmocitoma. Observou-se aumento do tempo de trânsito arteriovenoso em pacientes que tinham um aumento de duas vezes na viscosidade plasmática. De modo inesperado, nenhuma mudança no fluxo sublingual microvascular pode ser detectada no exame OPS em pacientes durante a crise dolorosa de anemia falciforme⁽⁴²⁾.

A OPS tem sido usada para analisar os efeitos do tratamento antivascular de tumores em um modelo com hamster, além de avaliar o carcinoma espinocelular oral em humanos⁽⁴³⁾.

Um recente relato de caso⁽⁴⁴⁾ mostrou imagens de interrupção do fluxo em um paciente com leucemia, a qual desapareceu quando a contagem de leucócitos retornou ao normal. Não fomos capazes de observar achados semelhantes em vários pacientes com contagens de leucócitos acima de 100.000/mm³ (observações não publicadas); portanto, o papel da avaliação microvascular em pacientes com leucostase ainda deve ser avaliado.

Período perioperatório

Resposta microcirculatória à cirurgia

Vários fatores podem ter impacto na microcirculação durante e após a intervenção cirúrgica: hipoperfusão relacionada a perdas de grandes volumes de sangue no intraoperatório, inflamação devido à incisão e manipulação do mesentério, inflamação, estimulação simpática (constricção arteriolar e redução do fluxo microvascular). A integridade do endotélio pode estar alterada, levando ao extravasamento capilar, e a rolagem e adesão de leucócitos aumentam após a cirurgia. O TNF- α parece – pelo menos em alguns modelos animais – ser um mediador essencial implicado nessas anormalidades. As seletinas – molécula de adesão vascular-1 e molécula de adesão intercelular-1 – também parecem contribuir nesta disfunção microvascular. O sequestro de leucócitos, vasoconstricção e edema tecidual nos leitos microcirculatórios podem causar aumento no gradiente de oxigênio levando à hipóxia tecidual e disfunção orgânica. Há uma boa revisão deste tópico em outra referência⁽⁴⁵⁾.

Circulação extracorpórea (CEC)

Bauer et al. estudaram os efeitos da circulação extracorpórea na microcirculação sublingual. A densidade capilar funcional (DCF) reduziu enquanto o diâmetro vascular e a velocidade do fluxo sanguíneo não foram afetados. A DCF normalizou uma hora após descontinuação da CEC e se correlacionou com o nível de hemoglobina e a temperatura corporal. A aderência e o rolamento de leucócitos

sobre o endotélio triplicou uma hora após a interrupção da CEC⁽⁴⁶⁾. Outros estudos sugerem que estas alterações podem ainda persistir por um maior período de tempo⁽⁴⁷⁾.

Cirurgia de grande porte

As alterações microvasculares também podem ser observadas nos pacientes submetidos à cirurgia de alto risco. Recentemente, Jhanji et al.⁽²⁷⁾ relataram que os pacientes que apresentavam complicações após a cirurgia abdominal de grande porte tinham alterações da microcirculação sublingual no período perioperatório e no período pós-operatório inicial. É interessante notar que o transporte total de oxigênio, os níveis de lactato, a pressão transcutânea de oxigênio e mesmo o fluxo de hemácias na pele, medido pela fluxometria com laser Doppler, não foram capazes de identificar os pacientes que desenvolveriam complicações. Isso está em conformidade com os dados demonstrando que os parâmetros hemodinâmicos globais não estão correlacionados aos parâmetros macro-hemodinâmicos. Infelizmente, algumas vezes esses parâmetros macro-hemodinâmicos são os únicos dados exatos que talvez tenhamos para avaliar a gravidade ou realizar a intervenção terapêutica. O campo da avaliação perioperatória da microcirculação é bastante amplo e com perspectivas promissoras.

Como tratar a disfunção microcirculatória

A otimização hemodinâmica global é um pré-requisito para a boa microcirculação. Entretanto, ainda podemos encontrar anormalidades microcirculatórias mesmo após os parâmetros hemodinâmicos globais estarem relativamente estabilizados. Algumas doenças podem particularmente ser consideradas durante o tratamento das anormalidades microcirculatórias.

Agentes anestésicos

Os agentes anestésicos podem ter impacto na microcirculação. Em condições experimentais, os gases halogenados, benzodiazepínicos, agentes opioides e o propofol alteram a microcirculação⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾. Em humanos, o impacto desses agentes não foi tão bem estudado. Dois estudos recentes relataram alterações microcirculatórias após a administração de agentes sedativos-anestésicos comumente usados; Lamblin et al. demonstraram piora da resposta da microcirculação após a sedação com midazolam e/ou sulfetanil em pacientes críticos⁽⁵⁰⁾. Além disso, o propofol estava associado à redução da densidade da perfusão capilar em pacientes durante a anestesia geral⁽⁵¹⁾. Em comparação às alterações descritas nos processos patológicos graves, como sepse, estas alterações são geralmente menores. Entretanto, é possível que estas deterioreem ainda mais a microcirculação nestes pacientes, e esta pode ser uma das razões pelas quais os intervalos sem sedação melhoram o resultado.

Deve-se ter cautela ao usar sedativos para realizar registros de boa qualidade com as técnicas de videomicroscopia e com a fluxometria por Laser Doppler. Sempre que possível, as doses destes agentes devem ser mantidas constantes durante a avaliação da microcirculação.

Anticoagulantes

Como as alterações microvasculares coincidem com a ativação da coagulação em vários estados patológicos, inclusive sepse, sugeriu-se uma associação entre as duas. Embora seja difícil dissociar os fatores, a microtrombose é rara, mas não descarta a implicação de vias da coagulação ativadas na disfunção microvascular. Como vários agentes com propriedades anticoagulantes foram usados no tratamento de pacientes com sepse, vários estudos avaliaram o impacto desses agentes na microcirculação.

Todos os estudos em animais que avaliaram os efeitos da proteína C ativada na microcirculação relataram um efeito benéfico^(20,52,53). Demonstramos a evidência do impacto benéfico na proporção de capilares perfundidos, já a partir de quatro horas após o início da infusão de proteína C ativada em pacientes com sepse, com padrão liga/desliga⁽⁵⁴⁾. Vale notar que as propriedades anticoagulantes do fármaco podem não estar implicadas nestes efeitos microvasculares. A melhora na rolagem e adesão dos leucócitos, assim como a preservação do glicocálice, também podem estar implicadas^(20,52,53).

Outros anticoagulantes também podem melhorar a microcirculação. No choque por endotoxinas, a antitrombina também atenuou as alterações microcirculatórias⁽⁵⁵⁾. Aqui o mecanismo também pode ser independente das propriedades anticoagulantes, uma vez que o fármaco inibe a rolagem de leucócitos e, ainda mais importante, a infusão de antitrombina modificada com propriedades anticoagulantes preservadas, mas sem o seu sítio de ligação ao endotélio não foi capaz de afetar a perfusão microvascular e a rolagem de leucócitos. Finalmente, a hirudina, um inibidor puro da trombina, piora a perfusão microvascular em animais com sepse, sugerindo que a anticoagulação isoladamente pode não ser eficaz para melhorar a microcirculação⁽⁵⁶⁾.

Drogas anti-inflamatórias

Como a ativação do mecanismo inflamatório está intimamente relacionada às anormalidades da microcirculação, poder-se-ia considerar que os efeitos anti-inflamatórios poderiam ser benéficos para tratar ou prevenir esses distúrbios capilares. Por exemplo, o pré-tratamento com dexametasona em um modelo experimental de sepse em roedores foi capaz de prevenir a hipotensão, vasodilatação e disfunção vasomotora arteriolar após a administração de lipopolissacarídeos (LPS)⁽⁵⁷⁾. Em um estudo prospectivo bastante recente, Büchele et al. demonstraram que a dose de estresse de hidrocortisona

estava associada à melhora dos defeitos da perfusão capilar em pacientes com choque séptico, e esse efeito já estava presente após a primeira hora de tratamento com corticosteroide⁽⁵⁸⁾.

Vasodilatadores

A aplicação tópica de acetilcolina demonstra reverter totalmente as alterações microvasculares nos pacientes com sepse^(12,20) assim como em pacientes com insuficiência cardíaca grave⁽⁹⁾. Pode-se perguntar se os agentes vasodilatadores sistêmicos também podem melhorar a microcirculação.

Já foi demonstrado que os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) melhoravam a vasodilatação dependente do endotélio por meio de um mecanismo dependente de NO, em um modelo de choque por endotoxina em coelhos⁽⁵⁹⁾. Entretanto, nenhum efeito pode ser observado na lesão histológica endotelial ou expressão do fator tecidual neste mesmo modelo.

Os efeitos da nitroglicerina nos transtornos da microcirculação foram testados na insuficiência cardíaca⁽³⁷⁾ e sepse⁽⁶⁰⁾. Na insuficiência cardíaca aguda, baixas doses de nitroglicerina (33 µg/min) aumentaram a densidade de capilares perfundidos (avaliada por SDF) em cerca de 15%⁽³⁷⁾.

O verapamil induz dilatação arteriolar significativa, aumento do fluxo microvascular e densidade capilar funcional, e reduz a diferença de pO₂ transmural na parede arteriolar no modelo de preparação de câmara subcutânea em hamsters⁽⁶¹⁾.

Nesse estágio, é bastante difícil sugerir que agentes vasodilatadores sejam usados para tratar a microcirculação afetada. O impacto da hipotensão induzida não pode ser negligenciado. Isso foi bem ilustrado em um estudo experimental realizado por Nakajima et al.⁽⁶²⁾, quando observaram que a arginina, uma doadora de NO, aumentou a perfusão microvascular em animais com sepse quando a pressão arterial era normalizada com agentes vasopressores mas não quando era administrada isoladamente em animais com hipotensão. Além disso, os efeitos a longo prazo destes agentes, que também frequentemente apresentam importantes efeitos metabólicos e celulares, não podem ser negligenciados.

Fluidos

Na sepse, a redução do volume intravascular associado ao aumento do líquido intersticial tem sido considerada como responsável por agravar a oxigenação tecidual e o transporte de substratos de energia para as células.

O tipo e o volume de fluidos usados para reanimar os pacientes são muito importantes. Não devemos focar apenas em suas propriedades restauradoras de volume, mas também no endotélio, na microvasculatura e inflamação. Embora os amidos tenham aumentado a perfu-

são microvascular em investigações de curto prazo em animais⁽⁶³⁾, o estudo VISEP⁽⁶⁴⁾ ilustrou muito bem que as doses altas e repetidas de amidos podem ter efeitos prejudiciais na função renal e na coagulação.

Os fluidos hipertônicos podem ser úteis, pois podem aumentar o débito cardíaco (efeito pré-carga e inotropismo positivo), promovem a vasodilatação arterial (hiperosmolaridade) e reduzem o edema tecidual (gradiente osmótico) e podem, em consequência, diminuir as distâncias de difusão do oxigênio. Foi relatado que o uso de soluções hipertônicas melhora a perfusão microvascular em numerosos estados patológicos⁽⁶⁵⁾.

A transfusão de hemácias apresenta vários efeitos na microcirculação sublingual⁽⁶⁶⁾ que parecem ter um impacto favorável na microcirculação quando esta se encontra acentuadamente alterada antes de transfusões; mas podem até mesmo prejudicar a microcirculação quando a perfusão capilar está normal. Isso ilustra porque uma avaliação direta da microcirculação pode ser útil, uma vez que esses efeitos divergentes na perfusão tecidual foram observados pelas ferramentas clássicas de monitoramento.

Catecolaminas

Dobutamina tem efeitos benéficos sobre a microcirculação em pacientes com choque séptico⁽⁶⁷⁾. Dobutamina pode aumentar o débito cardíaco e transporte de oxigênio enquanto mantém a pressão arterial média constante. Aumenta a densidade capilar e a proporção de capilares perfundidos. Essa melhora microcirculatória foi inversamente correlacionada à redução dos níveis de lactato, mas não apresentou correlação com o débito cardíaco ou a pressão arterial média. Entretanto, a dobutamina não recrutou todos os capilares e o impacto global deste fármaco foi bastante limitado.

Os agentes vasopressores podem teoricamente ter efeitos nocivos potenciais no leito microvascular mediados pela vasoconstrição. A vasopressina e a noradrenalina alteram de maneira semelhante a perfusão microvascular em animais não-hipotensos⁽⁶⁸⁾. Por outro lado, nenhum dos agentes foi capaz de impedir a perfusão microvascular quando administrados para corrigir a hipotensão em animais com sepse⁽⁶²⁾.

Limitações e restrições

Embora essas tecnologias sejam atraentes e interessantes à primeira vista, há algumas limitações que devem ser levadas em consideração. Nas imagens de SDF, a captura de vídeo é uma das etapas mais importantes em que os problemas podem ocorrer. Por exemplo, a presença de secreções, o controle do movimento, o ajuste correto do foco e a intensidade da luz devem ser realizados sistematicamente para obter imagens de boa qualidade. Além disso, deve-se tomar bastante cuidado para preve-

nir os artefatos de pressão, pois levariam à estagnação artificial do fluxo, mesmo nas grandes vênulas⁽²⁴⁾. Finalmente, as imagens são analisadas *offline* e este processo demanda muito tempo, impedindo a avaliação em tempo real de tratamentos à beira do leito. Foi demonstrado recentemente que a avaliação à beira do leito pode avaliar satisfatoriamente a microcirculação⁽⁶⁹⁾, abrindo algumas oportunidades para o uso nesta situação.

Quanto à NIRS, as medidas da StO₂ sem o teste de oclusão são de valor limitado, pois representam a média da saturação de oxigênio da hemoglobina em todos os segmentos vasculares (arteríolas, vênulas e capilares) no volume de tecido analisado, e as contribuições relativas de cada parte não puderam ser determinadas. Em segundo lugar, a NIRS não é uma medida direta do fluxo sanguíneo microcirculatório; portanto, a elevação observada da StO₂ tecidual não reflete necessariamente um aumento local da liberação após o teste desafio de isquemia. Em terceiro lugar, a qualidade das medições pode ser influenciada pela temperatura e espessura do tecido subcutâneo.

A técnica Laser Doppler que mede o fluxo sanguíneo médio em volume tecidual pequeno é incapaz de diferenciar a contribuição de cada segmento microcirculatório e também não detecta mudanças do hematócrito. Uma revisão mais abrangente das limitações técnicas da microcirculação pode ser encontrada em outras referências⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾.

CONCLUSÕES

O choque hemodinâmico é uma situação de emergência comum a ser abordada pelo clínico geral. A reanimação hemodinâmica baseada nos parâmetros macrocirculatórios tem se mostrado ainda insuficiente, tendo em vista uma mortalidade ainda inaceitavelmente alta por choque séptico. Uma possível explicação é a persistência da disfunção microcirculatória e mitocondrial que estão dissociadas dos sinais vitais tradicionais e dos avaliadores grosseiros da perfusão tecidual como lactato e SvO₂. Graças às técnicas relativamente simples que permitem a avaliação da microcirculação anatômica e funcional à beira do leito, novas possibilidades de guiar a reanimação de pacientes em choque podem surgir na prática clínica – o conceito de ressuscitação guiada por parâmetros microcirculatórios. Além disso, essas técnicas podem ser úteis em outras situações clínicas, como período perioperatório, choque cardiogênico, hipertensão arterial, traumatismo crânio-encefálico e síndromes de hiperviscosidade.

REFERÊNCIAS

- Teles JM, Silva E, Westphal G, Filho RC, Machado FR. Surviving sepsis campaign in Brazil. *Shock*. 2008;30 Suppl 1:47-52.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad 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.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-42.
- den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE, et al. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;51(2):161-70.
- Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4:S13-9.
- Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Rev*. 2003;83(3):933-63.
- Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*. 2000;440(5):653-66.
- Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE, et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma*. 2007;62(1):44-54.
- De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2004;147(1):91-9.
- Kerger H, Waschke KF, Ackern KV, Tsai AG, Intaglietta M. Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1999;276(6 Pt 2):H2035-43.
- 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.
- 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.
- 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.
- Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2210-7.
- Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness--classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*. 2006;10(4):221.
- Vallet B. Bench-to-bedside review: endothelial cell dysfunction in severe sepsis: a role in organ dysfunction? *Crit Care*. 2003;7(2):130-8.
- Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:71-95.
- Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008;83(3):536-45.
- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001;345(8):588-95.
- 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.
- Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M, Rehm M, Briegel J, Welsch U, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(1):78-89.
- Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O(2) extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(1):H156-64.
- Goedhart PT, Khalilzadeh M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality

- for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 2007;15(23):15101-14.
24. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*. 2007;11(5):R101.
 25. Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care*. 2005;9(6):R601-6.
 26. Bracht H, Krejci V, Hildebrand L, Brandt S, Sigurdsson G, Ali SZ, et al. Orthogonal polarization spectroscopy to detect mesenteric hypoperfusion. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1883-90.
 27. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med*. 2009;35(4):671-7.
 28. Dubin A, Edul VS, Pozo MO, Murias G, Canullán CM, Martins EF, et al. Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Crit Care Med*. 2008;36(2):535-42.
 29. Bracht H, Krejci V, Hildebrand L, Brandt S, Sigurdsson G, Ali SZ, et al. Orthogonal polarization spectroscopy to detect mesenteric hypoperfusion. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1883-90.
 30. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Büchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1549-56.
 31. Mesquida J, Masip J, Gili G, Artigas A, Baigorri F. Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1106-9.
 32. Podbregar M, Mozina H. Skeletal muscle oxygen saturation does not estimate mixed venous oxygen saturation in patients with severe left heart failure and additional severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2007;11(1):R6.
 33. Tremper KK, Shoemaker WC. Transcutaneous oxygen monitoring of critically ill adults, with and without low flow shock. *Crit Care Med*. 1981;9(10):706-9.
 34. Fang X, Tang W, Sun S, Huang L, Chang YT, Castillo C, et al. Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(12 Suppl):S447-53.
 35. Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4:S9-12.
 36. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med*. 2008;36(1 Suppl):S3-8.
 37. den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, van der Ent M, Jewbali LS, Brugts JJ, et al. Low-dose nitroglycerin improves microcirculation in hospitalized patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(4):386-90.
 38. Kahraman S, Kayali H, Atabey C, Acar F, Gocmen S. The accuracy of near-infrared spectroscopy in detection of subdural and epidural hematomas. *J Trauma*. 2006;61(6):1480-3.
 39. Uhl E, Lehmborg J, Steiger HJ, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery*. 2003;52(6):1307-15.
 40. Pennings FA, Bouma GJ, Ince C. Direct observation of the human cerebral microcirculation during aneurysm surgery reveals increased arteriolar contractility. *Stroke*. 2004;35(6):1284-8.
 41. Dobberstein H, Solbach U, Weinberger A, Wolf S. Correlation between retinal microcirculation and blood viscosity in patients with hyperviscosity syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1999;20(1):31-5.
 42. van Beers EJ, Goedhart PT, Unger M, Biemond BJ, Ince C. Normal sublingual microcirculation during painful crisis in sickle cell disease. *Microvasc Res*. 2008;76(1):57-60.
 43. Lindeboom JA, Mathura KR, Ince C. Orthogonal polarization spectral (OPS) imaging and topographical characteristics of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2006;42(6):581-5.
 44. Meinders AJ, Elbers P. Images in clinical medicine. Leukocytosis and sublingual microvascular blood flow. *N Engl J Med*. 2009;360(7):e9.
 45. Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg*. 2006;141(11):1132-40.
 46. Bauer A, Kofler S, Thiel M, Eifert S, Christ F. Monitoring of the sublingual microcirculation in cardiac surgery using orthogonal polarization spectral imaging: preliminary results. *Anesthesiology*. 2007;107(6):939-45.
 47. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Brugts JJ, Spronk PE, et al. The effects of intra-aortic balloon pump support on macrocirculation and tissue microcirculation in patients with cardiogenic shock. *Cardiology*. 2009;114(1):42-6.
 48. Brookes ZL, Brown NJ, Reilly CS. Differential effects of intravenous anaesthetic agents on the response of rat mesenteric microcirculation in vivo after haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):255-63.
 49. Leon A, Boczkowski J, Dureuil B, Vicaut E, Aubier M, Desmots JM. Diaphragmatic microcirculation during halothane and isoflurane exposure in pentobarbital-anesthetized rats. *J Appl Physiol*. 1992;73(4):1614-8.
 50. Lamblin V, Favory R, Boulo M, Mathieu D. Microcirculatory alterations induced by sedation in intensive care patients. Effects of midazolam alone and in association with sufentanil. *Crit Care*. 2006;10(6):R176.
 51. Koch M, De Backer D, Vincent JL, Barvais L, Hennart D, Schmartz D. Effects of propofol on human microcirculation. *Br J Anaesth*. 2008;101(4):473-8.
 52. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Fertmann J, Schildberg FW, et al. Microhemodynamic and cellular mechanisms of activated protein C action during endotoxemia. *Crit Care Med*. 2004;32(4):1011-7.
 53. Gupta A, Gerlitz B, Richardson MA, Bull C, Berg DT, Syed S, et al. Distinct functions of activated protein C differentially attenuate acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):267-77.
 54. De Backer D, Verdant C, Chierego M, Koch M, Gullo A, Vincent JL. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1918-24.
 55. Sorg H, Hoffmann JN, Rumbaut RE, Menger MD, Lindenblatt N, Vollmar B. Efficacy of antithrombin in the prevention of microvascular thrombosis during endotoxemia: an intravital microscopic study. *Thromb Res*. 2007;121(2):241-8.
 56. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Fertmann JM, Jauch KW, Menger MD. Microcirculatory alterations in ischemia-reperfusion injury and sepsis: effects of activated protein C and thrombin inhibition. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4:S33-7.
 57. Bouskela E, Rubanyi GM. Effects of NW-nitro-L-arginine and dexamethasone on early events following lipopolysaccharide injection: observations in the hamster cheek pouch microcirculation. *Shock*. 1994;1(5):347-53.
 58. Büchele GL, Silva E, Ospina-Tascón GA, Vincent JL, De Backer D. Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1341-7.
 59. Wiel E, Pu Q, Leclerc J, Corseaux D, Bordet R, Lund N, et al. Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on endothelial injury and hemostasis in rabbit endotoxic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30(8):1652-9.
 60. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet*. 2002;360(9343):1395-6.
 61. Hangai-Hoger N, Tsai AG, Friesenecker B, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular oxygen delivery and consumption following treatment with verapamil. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(4):H1515-20.
 62. 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.
 63. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schildberg FW, Menger MD. Hydroxyethyl starch (130 kD), but not crystalloid volume support,

- improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology*. 2002;97(2):460-70.
64. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39.
65. Poli-de-Figueiredo LF, Cruz RJ Jr, Sannomiya P, Rocha-E-Silva M. Mechanisms of action of hypertonic saline resuscitation in severe sepsis and septic shock. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6(2):201-6.
66. Sakr Y, Chiarego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(7):1639-44.
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.
68. 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.
69. Arnold RC, Parrillo JE, Phillip Dellinger R, Chansky ME, Shapiro NI, Lundy DJ, et al. Point-of-care assessment of microvascular blood flow in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1761-6.
70. Creteur J. Muscle StO₂ in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(3):361-6.
71. De Backer D, Dubois MJ. Assessment of the microcirculatory flow in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7(3):200-3.