

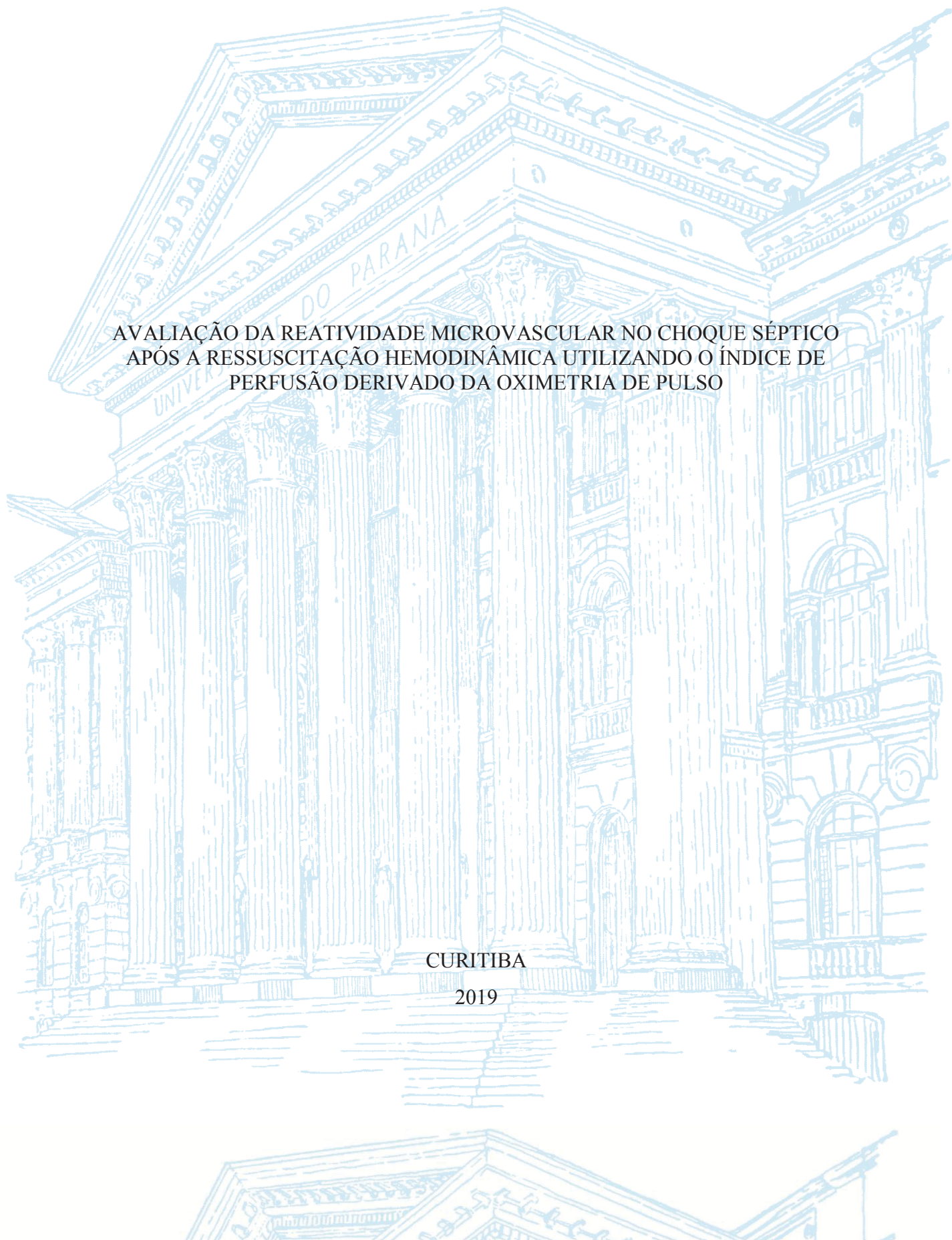
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

IGOR ALEXANDRE CÔRTEZ DE MENEZES

AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE MICROVASCULAR NO CHOQUE SÉPTICO
APÓS A RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA UTILIZANDO O ÍNDICE DE
PERFUSÃO DERIVADO DA OXIMETRIA DE PULSO

CURITIBA

2019



IGOR ALEXANDRE CÔRTEZ DE MENEZES

AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE MICROVASCULAR NO CHOQUE SÉPTICO
APÓS A RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA UTILIZANDO O ÍNDICE DE
PERFUSÃO DERIVADO DA OXIMETRIA DE PULSO

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor, Pós-graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade Federal do
Paraná

Orientador: Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da
Cunha

CURITIBA- PARANÁ

2019

M543 Menezes, Igor Alexandre Côrtes de

Avaliação da reatividade microvascular no choque séptico após ressuscitação hemodinâmica utilizando o índice de perfusão derivado da oximetria de pulso [recurso eletrônico] / Igor Alexandre Côrtes de Menezes – Curitiba, 2019.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. Orientador: Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

1. Choque séptico. 2. Perfusão. 3. Oximetria de pulso.

I. Cunha, Claudio L. Pereira da. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WC 240

FICHA CATALOGráfICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **IGOR ALEXANDRE CÔRTEZ DE MENEZES** intitulada: **AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE MICROVASCULAR NO CHOQUE SÉPTICO APÓS A RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA UTILIZANDO O ÍNDICE DE PERFUSÃO DERIVADO DA OXIMETRIA DE PULSO**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Abril de 2019.

CLÁUDIO LEINIG PEREIRA DA CUNHA
Presidente da Banca Examinadora

LUÍZ GUSTAVO MORELLO
Avaliador Externo (FIOCRUZ)

PAULO JOSÉ LORENZONI
Avaliador Externo (DCM/UFPR)

MARCELO MAZZA DO NASCIMENTO
Avaliador Interno (UFPR)

JAMIL ASSREUY FILHO
Avaliador Externo (UFSC)

AGRADECIMENTOS

- Aos pacientes, portadores de sepse ou de outras enfermidades. Todos nós somos ou seremos pacientes. No momento presente ou em um futuro. Breve ou distante. É para vocês (nós) que a ciência deve sempre prosseguir. Questionar, buscar, contradizer, trabalhar. Para melhorar a vida esplêndida e cotidiana, que nesse caso se expressa no cuidado da saúde.

- Ao meu orientador Prof. Dr. Cláudio Pereira da Cunha pela excelência técnica, compreensão e disposição em me acompanhar e ensinar, nessa jornada em busca do “conhecer” um pouco mais: meu obrigado.

- Ao grandes médicos e parceiros científicos Dr Hipolito Carraro Junior e Dr Alain Luy, pela grandiosidade tanto no arcabouço de conhecimentos médicos que possuem quanto no trato humano dos pacientes criticamente enfermos que demonstram. Tais características fizeram com que cada discussão ou simples conversas que tivemos no caminho desse trabalho se tornassem verdadeiras aulas. Aprendo muito com vocês e espero continuar esse aprendizado por muito tempo. Meu muito obrigado.

- Aos meus pais e meu irmão Filipe, pela presença de vocês, mesmo à distância, na minha história, passada e presente. Obrigado pela existência de vocês e pelo amor familiar.

- À minha esposa e companheira, Cristiane, pela sua existência, que transformou e transforma minha vida para melhor. Meu amor a ti. E meu agradecimento.

- À minha filha Louise, que chegou para iluminar e vitalizar mais ainda meu caminho. Muito obrigado. Te amo, pequenina.

- Ao aqui e agora. Onde tudo existe. Onde é o melhor lugar do mundo. O resto é ficcional.

“O importante não é aquilo que fazem de nós mas o que nós mesmos fazemos do que outros fizeram de nós (Jean-Paul Sartre)

RESUMO

Distúrbios na reatividade microvascular estão entre as principais alterações microcirculatórias presentes no choque séptico. Objetivando a melhoria no manejo, são demandados métodos de avaliação da reatividade microvascular mais acurados, práticos e menos dispendiosos. Assim, objetivamos verificar o potencial do Índice de Perfusão Periférica (IP) derivado da oximetria de pulso como método de avaliação da reatividade microvascular no choque séptico. Foram analisados dois testes de reatividade microvascular. No primeiro- o teste de oclusão vascular- inicialmente foram selecionados 35 pacientes controle e 47 pacientes com choque séptico. Foram avaliados os valores do IP antes e após uma oclusão vascular (03 minutos) durante a resposta pós-isquêmica: a hiperemia reativa (HR). Os dois grupos foram comparados e testes de correlação foram realizados comparando a HR com os dados clínico-hemodinâmicos. Posteriormente, em 106 pacientes com choque séptico, o valor prognóstico da HR foi verificado comparando os pacientes sobreviventes/não-sobreviventes e utilizando análise de sobrevida. Já o segundo teste de reatividade microvascular- a responsividade ao vasopressor- analisou 46 pacientes portadores de choque séptico. Após um aumento das doses da noradrenalina objetivando um aumento de 10 mmHg na pressão arterial média (PAM), os pacientes foram divididos em 02 grupos: aqueles nos quais ocorria aumento do IP (responsivos) e aqueles nos quais não ocorria aumento (não-responsivos). O lactato arterial, os escores de falência orgânica (SOFA) e a mortalidade foram comparados nos dois grupos. A HR mensurada pelo IP foi significativamente menor em indivíduos com choque séptico em comparação aos controles apenas até os 45 segundos após o teste. No período restante não ocorreram diferenças entre os grupos. Os picos foram semelhantes entre os grupos porém foram alcançados mais lentamente no choque. A principal correlação encontrada ocorreu positivamente entre os picos da HR e as doses de vasopressores. No estudo prognóstico, os picos da HR foram maiores nos não-sobreviventes em comparação aos sobreviventes [79% (47%-169%) vs 48% (25%-85%); $p=0.003$]. Adicionalmente, pacientes com picos da HR acima da mediana da amostra ($\Delta IP_{PICO} \geq 66\%$) apresentaram maior risco de mortalidade em 28 dias [Hazard Ratio 2.25 (95%-CI=1.32-4.14); $p=0.003$]. Valores altos de HR quando associados à hiperlactatemia denotaram mortalidade extremamente alta. Finalmente, o estímulo adrenérgico parece estar envolvido na gênese do pico de HR. Já em relação ao teste de responsividade ao vasopressor, após o aumento da PAM, apenas 11 pacientes (23%) foram responsivos. Não ocorreram diferenças entre os grupos em relação aos níveis de lactato e mortalidade. Entretanto, o grupo responsivo apresentou maiores escores SOFA comparados aos não-responsivos. Em conclusão, os resultados do IP associados ao teste de oclusão vascular/ HR sugerem um grande potencial no manejo no choque séptico devido ao valor de predição prognóstica que o método possui. Além disso, foram demonstrados alguns achados fisiopatológicos surpreendentes na área como o envolvimento do estímulo adrenérgico na resposta pós-isquêmica e a melhora da predição do lactato arterial. Em relação ao teste de responsividade ao vasopressor, os resultados não demonstraram valor prognóstico significativo desse teste. Adicionalmente, nossos resultados sugerem que não há benefício em guiar a meta pressórica no choque séptico utilizando o IP.

Palavras-chave: Choque séptico, reatividade microvascular, índice de perfusão, oximetria de pulso

ABSTRACT

Disturbances in microvascular reactivity are among the major microcirculatory disturbances in septic shock. In order to improve management, more accurate, practical and less expensive methods of microvascular reactivity evaluation are required. Thus, we aimed to verify the potential of the Peripheral Perfusion Index (PI) derived from pulse oximetry as a method of evaluating microvascular reactivity in septic shock. Two microvascular reactivity tests were analyzed. In the first- the vascular occlusion test- 35 control patients and 47 septic shock patients were selected. PI values were evaluated before/ after a vascular occlusion (03 minutes) during the post-ischemic response: the reactive hyperemia (RH). The two groups were compared and correlation tests were performed comparing the RH with the clinical-hemodynamic data. Subsequently, in 106 patients with septic shock, the prognostic value of RH was verified comparing the survivors/nonsurvivors and using survival analysis. The second microvascular reactivity test, the vasopressor responsiveness, analyzed 46 patients with septic shock. After an increase in noradrenaline doses with an increase of 10 mmHg in mean arterial pressure (MAP), the patients were divided into two groups: those in which IP increased (responders) and those in which there was no increase (nonresponders). Arterial lactate, organic failure scores (SOFA) and mortality were compared in both groups. The RH measured by PI was significantly lower in individuals with septic shock compared to controls only up to 45 seconds after the test. In the remaining period there were no differences between groups. Peaks were similar between groups but were reached more slowly in the shock. The main correlation found was positive between RH peaks and vasopressor doses. In the prognostic study, RH peaks were higher in non-survivors compared to survivors [79% (47%-169%) vs 48% (25%-85%); $p=0.003$]. In addition, patients with RH peaks above the sample median ($\Delta PI_{PEAK} \geq 66\%$) had a higher risk of mortality in 28 days (Hazard Ratio 2.25 (95% CI = 1.32-4.14); $p = 0.003$). High RH values associated with hyperlactatemia indicated extremely high mortality. Finally, the adrenergic stimulus seems to be involved in the genesis of the RH peak. Regarding the vasopressor responsiveness test, after the increase in MAP, only 11 patients (23%) were responders. There were no differences between groups in relation to lactate levels and mortality. However, the responders group had higher SOFA scores compared to nonresponders. In conclusion, the PI associated with the vascular occlusion/ HR test suggest a great potential in the management of septic shock due to the prognostic value of the method. In addition, some surprising pathophysiological findings have been demonstrated in the area, such as the involvement of the adrenergic stimulus in the post-ischemic response and the improvement of the arterial lactate prediction. Regarding the vasopressor responsiveness test, the results did not demonstrate a significant prognostic value of this test. In addition, our results suggest that there is no benefit in guiding the pressure target in septic shock using PI.

Key words: Septic shock, microvascular reactivity, perfusion index, pulse oximetry

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura 1:</u> Alterações microcirculatórias na Sepsé Humana.....	04
<u>Figura 2:</u> Técnica da Espectroscopia próxima ao infravermelho (NIRS).....	06
<u>Figura 3:</u> Técnica da Vasodilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial (técnica ultrasonográfica).....	07
<u>Figura 4:</u> Dispositivo ENDO-PAT: Tonometria de pulso arterial.....	08
<u>Figura 5:</u> Oxímetro de pulso utilizado no estudo	12
<u>Figura 6:</u> Desenhos dos estudos realizados.....	18

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APACHE II. do inglês “Acute physiology and chronic health evaluation II”/ escore preditor de mortalidade baseado em variáveis clínicas e fisiológicas

BK_{Ca}. Canais de potássio de alta condutância sensíveis ao cálcio

COX. Ciclooxygenase

CRF do inglês “capillary refill time”- tempo de enchimento capilar

IP. Índice de perfusão

K_{ATP}. Canais de potássio sensíveis ao ATP

NO. Óxido nítrico

NIRS. Espectroscopia próxima ao infravermelho

OPS. Imagem espectral por polarização ortogonal

PAM. Pressão arterial média

SDF. Imagem por campo escuro de fluxo lateral

SOFA. do inglês “Sequential organ failure score”/ escore de falências orgânicas

StO₂. Saturação de oxigênio tecidual

SUMÁRIO

1. Introdução.....	01
1.1 Seps e Choque séptico: conceitos e epidemiologia	
1.2 Distúrbios Microcirculatórios na Seps	
1.3 Reatividade vascular na Seps	
1.4 Principais métodos para avaliação da reatividade vascular na seps humana e principais evidências clínicas	
1.4.1 Espectroscopia próxima ao infravermelho (NIRS)	
1.4.2 Vasodilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial	
1.4.3. Tonometria de Pulso Arterial	
1.4.4 Administração <i>in situ</i> de fármacos vasoativos	
1.5 O Índice de Perfusão derivado da Oximetria de Pulso	
2. Justificativa do Estudo.....	12
3. Objetivos.....	14
3.1 Geral	
3.2 Específicos	
4. Materiais e Método	14
5. Resultados e Discussão (artigos científicos relacionados à tese)	19
6. Considerações finais e Conclusões.....	19
7. Referências	21
ANEXOS.....	29
A) Análise multivariada do teste de oclusão vascular utilizando o índice de perfusão (<i>análise a posteriori</i>)	
B) Protocolo de pesquisa	
C) Termo de consentimento informado livre e esclarecido	
D) Resumo selecionado para apresentação oral como um dos 05 melhores temas livres do XV Fórum Internacional de Seps, São Paulo, 2018	

1. INTRODUÇÃO

1.1 Sepse e Choque séptico: conceitos e epidemiologia

Em reação aos micro-organismos ou agentes agressores que transpassam as barreiras epiteliais e invadem os tecidos subjacentes, os organismos animais promovem respostas locais e sistêmicas. Tais respostas podem ser intensificadas, através da ativação imune-inflamatória em conjunto com imune-supressão, culminando com modificações em diversos sistemas como o cardiovascular, neuronal-autonômico, endócrino, bioenergético, metabólico e de coagulação (SINGER *et al.*, 2016). Quando este conjunto de respostas do hospedeiro são advindas de uma infecção suspeitada ou provada e em última instância geram disfunções orgânicas, tal síndrome passa a ser designada “Sepse” (SINGER *et al.*, 2016). Esta condição possui significativo e elevado risco de mortalidade em curto, médio e longo prazos. As principais disfunções orgânicas que se instalam são hipotensão, hipoxemia, oligúria, acidose metabólica, disfunção hepática, trombocitopenia e redução do nível de consciência.

O “Choque Séptico” é classificado como um choque do tipo distributivo e definido clinicamente como “sepse associada à hipotensão refratária à adequada reposição volêmica necessitando infusão de drogas vasopressoras“, denotando falência circulatória grave (ANGUS & VAN DER POLL, 2013). Como consequência à falência cardio-circulatória descrita, a hipoperfusão sistêmica se associa de maneira importante à síndrome de disfunção múltipla de órgãos e letalidade intra-hospitalar. Ressalta-se que em 2016 foi publicado o último consenso para diagnóstico e manejo da sepse, onde foram estabelecidos os atuais conceitos relacionados à síndrome (SINGER *et al.*, 2016). Neste, a evidência de hiperlactatemia (lactato arterial > 2 mmol/l) foi acrescentada ao quadro clínico acima descrito como critério necessário ao diagnóstico do choque séptico (SINGER *et al.*, 2016). Entretanto os critérios diagnósticos propostos pelo consenso ainda são matéria de debate por diversos autores sobre a validade de sua aplicação em países pobres e em desenvolvimento devido às diferenças epidemiológicas relacionadas ao manejo e gravidade da síndrome entre esses países (RELLO & LEBLEBICIOGLU, 2016).

Em relação à epidemiologia, o choque séptico e as múltiplas disfunções orgânicas são causas importantes de morte em pacientes com sepse. Ocorrem aproximadamente 750 000 casos de sepse por ano nos Estados Unidos (RUSSELL,

2006). Apesar dos avanços terapêuticos, as taxas de mortalidade ainda são extremamente elevadas mesmo em países desenvolvidos: taxas maiores que 25–30% em paciente com sepse e entre 40–50% quando o choque séptico está presente (COHEN *et al.*, 2015).

No Brasil, o choque séptico e a disfunção de múltiplos órgãos secundária à sepse, semelhante ao que acontece nos países desenvolvidos, constituem as principais causas de morbi-mortalidade hospitalar. Um estudo em 75 Unidades de Terapia Intensiva espalhadas pelo país demonstrou o mesmo alarmante quadro epidemiológico ao constatar uma taxa de mortalidade do choque séptico de 65% (SALES JÚNIOR *et al.*, 2006). Entretanto, acrescenta-se que os pacientes brasileiros possuíram tempo de internação e gravidades maiores que outros locais do mundo. Estimativas mais recentes apontam a existência de 600 000 novos casos de sepse e 250 000 óbitos por ano no Brasil (INSTITUTO LATINO-AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE, 2015). Outros dados ainda apontam que 30 % dos leitos de UTI brasileiras estão ocupados por pacientes acometidos por sepse ou choque séptico, sendo que a mortalidade e gravidade dos pacientes é significativamente maior nos pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde- SUS (INSTITUTO LATINO-AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE, 2015). Tais estimativas ainda apontam importantes impactos nos custos intra-hospitalares e nos cuidados dos sobreviventes, que muitas vezes apresentam consequências clínicas consideráveis.

1.2 Distúrbios Microcirculatórios na Sepse

A microcirculação é composta por vasos com diâmetro inferior a 100 μm e inclui arteríolas, metarteríolas, capilares e vênulas (TAFNER *et al.*, 2017). No ambiente de terapia intensiva, especial atenção tem sido dirigida às alterações microcirculatórias secundárias à síndrome séptica (De BACKER *et al.*, 2002; SAKR *et al.*; 2004; DOERSCHUNG *et al.*; 2007). Estas alterações incluem densidade microvascular diminuída, maior número de capilares não-perfundidos e heterogeneidade perfusional entre várias leitos vasculares (De BACKER *et al.*, 2014). Adicionalmente alterações no glicocálice e na deformabilidade das células sanguíneas podem ocorrer concomitantemente (De BACKER *et al.*, 2011). Tais distúrbios derivam, em última

instância, devido à intensa ativação da cascata inflamatória, pró-coagulante, alterações na vaso-regulação local, disfunção endotelial e ao *stress* oxidativo originados da doença (De BACKER *et al*, 2014). Devido às alterações microcirculatórias descritas, o padrão heterogêneo de fluxo sanguíneo gerado nos pacientes acometidos pela síndrome culmina com hipoperfusão tecidual e a incapacidade das células extraírem e utilizarem adequadamente o oxigênio, o que compromete o metabolismo celular aeróbico e a função orgânica (ASSUNÇÃO *et al.*, 2015). As alterações microcirculatórias na sepse estão resumidas na FIGURA 01.

Apesar dos primeiros estudos pré-clínicos demonstrando os distúrbios microcirculatórios na sepse datarem de 50 anos atrás, apenas recentemente, com o advento de métodos de fácil manuseio à beira de leito, é que foram possíveis as primeiras evidências de tais alterações em seres humanos (LIMA & BAKKER, 2005). Os métodos utilizados incluem instrumentos ópticos para avaliação da microcirculação sublingual (imagem espectral por polarização ortogonal- OPS, imagem por campo escuro de fluxo lateral- SDF), para avaliação microcirculatória da musculatura estriada (espectroscopia próxima ao infravermelho- NIRS) e para avaliação microcirculatória predominantemente subcutânea (índice de perfusão- IP e tempo de enchimento capilar – CRF) entre outros (LIMA & BAKKER, 2005). Utilizando estes e outros métodos, desde então, evidências robustas têm se acumulado acerca do valor preditivo/prognóstico das alterações microcirculatórias na sepse humana. Diversos estudos demonstraram que o diagnóstico de distúrbios da perfusão e da densidade dos microvasos nos pacientes se relacionam ao pior prognóstico (De BACKER *et al*, 2002; SAKR *et al.*, 2004; HE *et al.*, 2013; De BACKER *et al.*, 2013; HOUWINK *et al.*, 2016). Adicionalmente foi observado que tais alterações ocorrem mesmo após a macro-hemodinâmica ser corrigida seguindo os alvos terapêuticos preconizados (SAKR *et al.*, 2004) evidenciando que a macrocirculação e a microcirculação estão dissociadas na síndrome séptica e possuem dinâmica de recuperação diferentes (INCE, 2015; HERNANDEZ & TEBOUL, 2016).

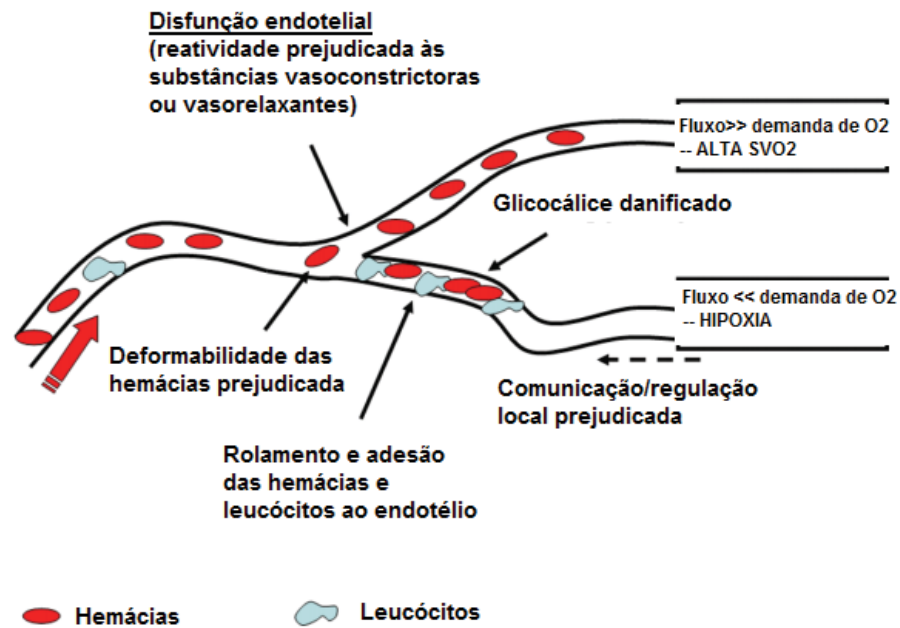


Figura 1 Principais alterações microcirculatórias na Sepse Humana. SVO₂, saturação venosa de oxigênio (adaptado de De BAKKER, 2011)

1.3 Reatividade vascular na Sepse

Entre as principais alterações microcirculatórias promovidas pela sepse se encontra a disfunção endotelial, sendo que esta geralmente ocorre concomitante à reatividade vascular alterada aos diversos estímulos vasoativos, endógenos ou exógenos (LEVY *et al*, 2010). Conceitualmente a hiporeatividade vascular é diagnosticada como uma “resposta reduzida a um agente vasopressor comparada às respostas em indivíduos saudáveis devido à falha do músculo liso vascular em contrair” (LEVY *et al*, 2010). Esta alteração é comumente percebida à beira de leito quando os pacientes com sepse estão adequadamente repletos (após expansão volêmica) e permanecem hipotensos apesar dos elevados níveis de catecolaminas séricas (exógenos e endógenos) e da intensa ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (LEVY *et al*, 2010). Apesar da forte ênfase aos estímulos vasoconstritores no conceito formal, a hiporeatividade vascular ocorre também sobre os diversos estímulos vasodilatadores, como pode ser observado pela evidente redução da vasodilatação induzida pelo fluxo (*shear stress*) secundária ao dano endotelial (DAVIS *et al*, 2009; BECKER *et al.*, 2012) e pela redução da resposta à aplicação de nitrato e acetilcolina (KUBLI *et al*, 2002).

Os mecanismos envolvidos na hiporeatividade vascular na sepse incluem diferentes vias metabólicas e numerosos distúrbios na homeostase vascular. Os principais incluem (LEVY *et al*, 2010):

- Metabolismo do óxido nítrico (NO)
- Prostaciclina e a via da ciclooxigenase (COX)
- Íon peroxinitrito e anion superóxido
- Canais de potássio sensíveis ao ATP (K_{ATP})
- Canais de potássio de alta condutância sensíveis ao cálcio (BK_{Ca})
- Insuficiência corticoesteróide
- Sinalização catecolaminérgica modificada
- Hiperglicemia e respostas à insulina

1.4 Principais métodos para avaliação da reatividade vascular na sepse humana e principais evidências clínicas

1.4.1 Espectroscopia próxima ao infravermelho (NIRS)

NIRS é uma técnica que utiliza os princípios de transmissão / absorção de luz para medir a saturação de oxigênio tecidual (StO_2) e outros parâmetros, como concentração de mioglobina e citocromo oxidado. Ela fornece uma avaliação global da oxigenação em todos os compartimentos microvasculares (arterial, venoso e capilar). O StO_2 está parcialmente relacionado ao fluxo sanguíneo e tem se demonstrado um útil parâmetro para determinar o equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio. O fluxo sanguíneo também pode ser estimado usando oclusão venosa e concentração de hemoglobina (LIMA & BAKKER, 2011).

Para o estudo da reatividade microvascular, um teste de oclusão arterial padronizado aplicado ao NIRS pode ser utilizado. Após um período curto de oclusão arterial, geralmente por 3 a 5 minutos, a velocidade da desoxigenação e da reoxigenação é avaliada. Enquanto a primeira é utilizada geralmente para avaliação do consumo de oxigênio, o segundo parâmetro (velocidade da reoxigenação) é utilizado para avaliação da reatividade microvascular e do grau de capacidade de recrutamento do leito microvascular (LIMA & BAKKER, 2011) (FIGURA 2).

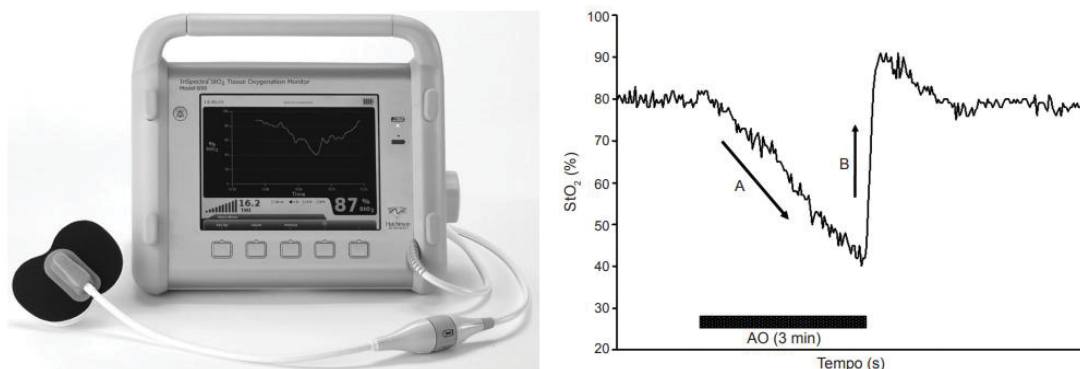


Figura 2: Técnica da Espectroscopia próxima ao infravermelho (NIRS) e gráfico do estudo da reatividade microvascular utilizando um teste de oclusão arterial (AO) e a velocidade de reoxigenação (B) (adaptado de LIMA & BAKKER, 2011)

Diversos estudos foram realizados desde a maior disponibilidade do método NIRS, com suas diversas variáveis, no cuidado de pacientes com sepse. Tais estudos mostraram resultados discrepantes, sendo que a velocidade da desoxigenação e reoxigenação após o teste de oclusão vascular se apresentaram os parâmetros com maior correlação com o *SOFA score* e a mortalidade (LIMA & BAKKER, 2011). Por fim, em recente revisão sistemática sobre o método, os dados de 962 pacientes foram analisados em conjunto (NETO et al., 2014). Esse estudo corroborou achados anteriores e ratificou que os pacientes com sepse possuem menores níveis de StO2 e reoxigenação em comparação aos pacientes sem sepse. Além disso, as taxas de StO2 e reoxigenação são maiores em pacientes sobreviventes ratificando o potencial uso do método como monitoramento e marcador prognóstico (NETO et al., 2014).

1.4.2 Vasodilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial

Descrita inicialmente por Celemajer e cols. (CELEMAJER *et al.*; 1992), devido primordialmente à vantagem da não-invasividade, a avaliação da vasodilatação da artéria braquial mediada por um aumento do fluxo sanguíneo arterial (*shear stress*) se tornou progressivamente nos últimos anos a técnica de avaliação da reatividade vascular e função endotelial mais utilizada. É possível, adicionalmente, utilizar tal técnica para o estudo da vasodilatação independente do endotélio, utilizando estímulos farmacológicos como a administração de nitroglicerina sublingual.

Em 2002, foram lançadas as diretrizes para avaliação dessa técnica na artéria braquial e/ou radial (CORRETTI *et al.*, 2002). Estas mesmas diretrizes também são utilizadas em outras técnicas não invasivas. Com um aparelho ultra-sonográfico vascular com *software* adequado, uma medida do diâmetro da artéria braquial ou radial é estimada no plano longitudinal.

Para a criação do estímulo de fluxo, um esfigmomanômetro comum é colocado na fossa ante-cubital ou no antebraço e inflado com 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica por um período de tempo determinado sendo que acima de 5 minutos não ocorre vasodilatação adicional significativa (LEESON *et al.*, 1997). Após desinsuflação do *cuff*, ocorre um aumento do fluxo sanguíneo local (hiperemia reativa) e através do “cisalhamento” desse fluxo através do tecido endotelial (*shear stress*), ocorre o estímulo endotélio-dependente para a dilatação da artéria estudada. Uma medida do diâmetro da artéria é obtida e comparada com a medida basal registrada antes do estímulo vasodilatador. A FIGURA 3 ilustra esta técnica de avaliação.

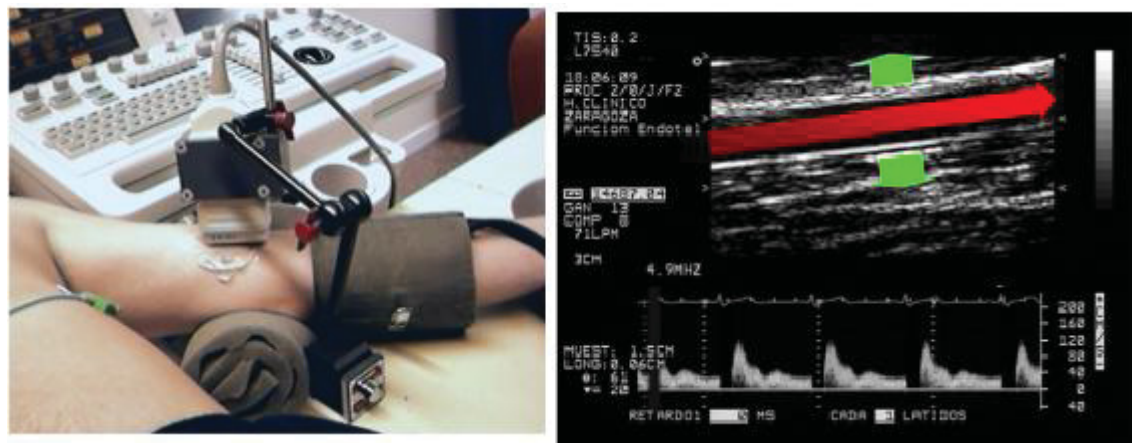


Figura 3: Técnica da Vasodilatação fluxo-mediada da Artéria Braquial, utilizando Ultra-sonografia (adaptado de ARREBOLA-MORENO, 2012)

Utilizando esta técnica ultra-sonográfica para o estudo da reatividade vascular em pacientes com sepse, Becker *et al.* demonstraram que nos pacientes com sepse ocorre redução da vasodilatação fluxo-mediada em comparação aos indivíduos saudáveis e que tal alteração piorava com o passar dos dias apenas nos pacientes não-sobreviventes (BECKER *et al.*, 2012). Tais achados foram corroborados posteriormente por outros autores, evidenciando assim o papel prognóstico da função

endotelial avaliada à beira de leito, inclusive como fator independente de mortalidade, na sepse humana (WEXLER *et al.*, 2012; XU *et al.*, 2013)

1.4.3. Tonometria de Pulso Arterial

Caracterizado como método pletismográfico (“*pletysmos*” = variação de volume), a tonometria de pulso arterial vem ganhando recentemente atenção dos pesquisadores e clínicos da pesquisa em microcirculação nas doenças humanas.

A aparelhagem para tal, que possui o maior número de estudos na literatura, é o pletismógrafo de dedo ENDO-PAT (Itamar Medical) (FIGURA 4). Neste, os registros batimento-a-batimento da amplitude de curva de pulso arterial são capturados com transdutores pneumáticos. Com o dispositivo, uma contra-pressão de 70 mmHg no dedo é aplicada para evitar a distensão venosa, desta maneira inibindo o enchimento venoso e as respostas veno-arteriolares reflexas (KUVIN *et al.*, 2003). O princípio se baseia no aumento das mudanças da coluna de pulso arterial gerado pelo aumento de volume arterial sanguíneo local e desta maneira aumentando o sinal captado.

De modo similar à avaliação da vasodilatação fluxo-mediada, um esfigmomanômetro é inflado no braço, acima da pressão sistólica, e desinsuflado após 5 minutos. A principal vantagem do sistema é que o membro contra-lateral serve como controle interno gerando um índice matematicamente corrigido pelos dois membros.



Figura 4: Dispositivo ENDO-PAT para a Tonometria de pulso arterial (adaptado de ARREBOLA-MORENO, 2012)

Utilizando a tonometria de pulso arterial, um estudo observacional evidenciou que a reatividade microvascular se apresentou reduzida em pacientes com sepse em comparação aos pacientes saudáveis, sendo que a hiporeatividade foi pior em pacientes com maior gravidade da síndrome, e naqueles que evoluíram com piora das disfunções orgânicas estimadas pelo SOFA score (DAVIS *et al.*, 2009). Resultados semelhantes também foram corroborados por outros dois estudos posteriores do mesmo grupo (DARCY *et al.*, 2011; DAVIS *et al.*, 2011). Entretanto, em um estudo recente realizado no Brasil, foram demonstrados resultados diferentes, sugerindo que a hiporeatividade vascular avaliada por esse método não possuía clara associação com gravidade da sepse e nem com o prognóstico (NOBRE *et al.*, 2016). Os autores citam que provavelmente não houve associação devido às diferenças no perfil dos pacientes avaliados e ao tempo de avaliação entre os estudos (NOBRE *et al.*, 2016).

1.4.4 Administração *in situ* de fármacos vasoativos

A administração de substâncias vasoativas localmente no leito microvascular estudado com posterior visualização imediata dos efeitos vasoconstrictores ou vasodilatadores, através de instrumentos diversos, constitui a forma mais direta e fidedigna de avaliação da reatividade microvascular à beira de leito. Infelizmente a maioria dos métodos é de difícil obtenção pelos custos dos instrumentos além do difícil manejo dos instrumentos e possíveis riscos aos pacientes a depender das substâncias administradas.

A primeira avaliação direta da reatividade microvascular aos agentes vasoativos ocorreu em 2002 quando De Backer *et al.* observaram que a aplicação tópica de supradoses de acetilcolina, no leito vascular sublingual de pacientes com sepse, é capaz de reverter totalmente as alterações microcirculatórias observadas pelo método OPS (De BACKER *et al.*, 2002). Entretanto tal estudo não comparou os efeitos desse fármaco em indivíduos controles impossibilitando estimativas diagnósticas ou prognósticas (De BACKER *et al.*, 2002).

Já em 2003, utilizando o método de iontoforese sobre a microcirculação cutânea, Kubli *et al.* observaram uma redução da resposta vasodilatadora à acetilcolina e ao nitroprussiato dos pacientes com sepse em relação aos controles (KUBLI *et al.*, 2003). Porém, a função endotelial cutânea nesse estudo se manteve preservada (KUBLI *et al.*, 2003).

Finalmente, em um importante estudo publicado por Kienbaum *et al.*, foi registrada a reatividade vascular secundária aos diversos agentes vasoativos em pacientes com choque séptico, através da administração intra-arterial das substâncias e do método da pletismografia venosa para a medida dos efeitos. Nesse trabalho não ocorreram diferenças na resposta à acetilcolina e ao nitroprussiato entre os pacientes com sepse e os controles. De modo inverso, ocorreram reduções na resposta à fenilefrina e à angiotensina II além de aumentos das respostas ao L-NMMA (antagonista do óxido nítrico) e à vasopressina dos pacientes com choque séptico em comparação aos controles (KIENBAUM *et al.*, 2008).

1.5 O Índice de Perfusão derivado da Oximetria de Pulso

A oximetria de pulso é uma técnica fotoelétrica de monitorização clínica de uso corriqueiro em ambientes hospitalares, principalmente nos setores de trauma, cirúrgicos e cuidados intensivos. Seu princípio teórico se baseia na emissão de dois diferentes comprimentos de onda (660 e 940 nm) através do leito cutâneo vascular do dedo ou lobo da orelha. Através das diferentes capacidades absorptivas da hemoglobina e hemoglobina oxigenada é possível o cálculo da saturação de oxigênio (LIMA & BAKKER, 2005). Também através desse princípio é possível uma estimativa da variação de volume sanguíneo periférico através da variação do sinal luminoso e construção de uma curva fotopletismográfica (BENDJELID, 2008).

O índice de perfusão periférica (IP) é outro dado derivado do sinal pletismográfico fotoelétrico da oximetria de pulso (FIGURA 5). É obtido a partir do cálculo da taxa de absorção luminosa entre componente pulsátil (sangue arterial pulsátil) e o componente não-pulsátil (sangue venoso, capilar, outros tecidos e ossos). Alterações na perfusão da microcirculação periférica se acompanham de variações no componente pulsátil e não no componente não-pulsátil, desta maneira variando a taxa (IP) e estimando indiretamente o fluxo sanguíneo local (LIMA & BAKKER, 2005). Na maioria dos aparelhos validados o valor do IP varia entre 0 e 20.

Alguns estudos utilizando o IP em pacientes com sepse foram realizados e demonstraram que este método se correlaciona claramente com o prognóstico. Em 2013, um estudo pioneiro demonstrou que pacientes sobreviventes apresentaram maiores valores de IP que os não-sobreviventes, sendo o melhor ponto de corte estimado em 0,2 (HE *et al.*, 2013). Em outro importante estudo, foi demonstrado que

pacientes com sepse que apresentavam menores valores de IP após a estabilização hemodinâmica tinham maior chance de evoluir para a necessidade de vasopressores (choque séptico) e mortalidade (RASMY *et al.*, 2015). Tais resultados foram corroborados em estudo recentemente publicado que relacionou o IP ao clearance de lactato, ao grau de disfunção de órgãos e mortalidade no choque séptico (PAN *et al.* 2018).

Com relação à avaliação da reatividade microvascular, poucos estudos utilizaram o IP com essa finalidade. Na área das doenças cardiovasculares, um único estudo foi publicado em 2014 onde foi observado que pacientes portadores de aterosclerose apresentam pior resposta pós-isquêmica que indivíduos sem aterosclerose (MENEZES *et al.* 2014). Em relação aos pacientes criticamente enfermos, em 2004, Lima & Bakker observaram pela primeira vez que o teste de oclusão vascular pode ser utilizado com testes de reatividade. Foi observado nesse estudo um considerável aumento do fluxo sanguíneo mensurável pelo IP em 14 pacientes (LIMA & BAKKER, 2004). Já em 2013, um estudo chinês avaliou a hiperemia reativa após o teste de oclusão vascular em pacientes com sepse, em pacientes sob cuidados pós-operatórios e em indivíduos saudáveis. Nesse estudo foi confirmado que o IP é seguro e pode ser utilizado para avaliação da reatividade microvascular em pacientes críticos; adicionalmente foi observado que os pacientes com sepse possuíam menores valores de hiperemia reativa em comparação aos outros grupos estudados (HE *et al.*, 2013).

Apesar da disponibilidade, do fácil manuseio do método e dos achados recentes corroborando o uso do IP em pacientes críticos, nenhum estudo na literatura foi encontrado com o objetivo de avaliar o valor prognóstico do IP associado a testes de reatividade microvascular padronizados em pacientes portadores de sepse ou choque séptico.



Figura 5: Aparelho de oximetria que possui o índice de perfusão (Fonte: foto do fabricante, Masimo, corp; USA).

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Identificar subgrupos de pacientes com maior risco para evolução desfavorável, utilizando exames preditores mensuráveis ou modificações perceptíveis no quadro clínico e em uma fase precoce da sepse, persiste como uma idéia atraente na pesquisa da área (MARINI, 2017). Tal identificação teria por objetivo um tratamento personalizado, uma melhora global no manejo e uma possível redução da mortalidade (MARINI, 2017). Entre os fatores que possuem tais características prognósticas, conhecidos e validados na literatura, se encontram por exemplo o lactato arterial (SUETRONG & WALLEY, 2016), o Delta-SOFA (DE GROOTH et al, 2017) e a procalcitonina sérica (WIRZ et al, 2018).

De maneira similar, os testes de reatividade microvascular à beira de leito possuem potencial semelhante como fatores prognósticos de possível impacto na melhoria dos desfechos. Algumas características favorecem essa perspectiva, a saber: não-invasividade, característica operador-independente e de fácil manuseio, possibilidade de medidas repetidas, baixo custo em comparação a outros exames consagrados na terapia intensiva e principalmente boa plausibilidade biológica baseada em estudos prévios avaliando a microcirculação na sepse.

Outro aspecto importante a ser salientado é que, além de potencial fator prognóstico, um possível benefício da avaliação da reatividade microvascular tem sido recentemente discutido na sepse, de modo especial em relação à responsividade aos agentes vasopressores: o uso desse método para a individualização dos níveis de pressão arterial no choque séptico.

A obtenção de metas hemodinâmicas adequadas após a ressuscitação volêmica no choque séptico ainda é pedra angular do tratamento descrito nas diretrizes internacionais (RHODES *et al*, 2017). Em relação à pressão arterial, as diretrizes recomendam níveis mínimos em torno de 65 mmHg (RHODES *et al*, 2017). Porém resultados robustos da literatura sugerem que níveis mais altos de pressão arterial (em torno de 85 mmHg), quando instituídos de maneira não individualizada, não mostraram benefícios em termos de mortalidade (ASFAR *et al*, 2014). Adicionalmente foi observado nesse estudo, maior risco de arritmias cardíacas no grupo com maiores níveis de pressão arterial embora o subgrupo de pacientes hipertensos parece se beneficiar dessa conduta (ASFAR *et al*, 2014).

De outra maneira, importantes estudos também avaliaram a resposta da elevação da pressão arterial em pacientes com choque séptico ao nível de reatividade microcirculatória ao agente vasopressor. Após a elevação dos níveis pressóricos de pacientes portadores de choque séptico, com o aumento progressivo das doses de noradrenalina, dois estudos não demonstraram claras melhorias nas alterações microcirculatórias no leito sublingual desses pacientes (DUBIN *et al*, 2008; THOOFT *et al*, 2011). Entretanto, em ambos os estudos foi demonstrada uma grande variação inter-individual da resposta microcirculatória ao aumento pressórico, o que sugere que em certos pacientes, se a terapêutica for individualmente guiada por instrumento de monitorização local, benefícios terapêuticos ainda poderiam ser existentes (DUBIN *et al*, 2008; THOOFT *et al*, 2011).

Considerando que as alterações da reatividade microvascular são comuns e ubíquas na sepse, e que evidências robustas sugerem forte relação destas com o prognóstico desses pacientes; considerando ainda que o índice de perfusão periférica, derivado da oximetria de pulso, é um dado de avaliação de fluxo microcirculatório disponível e de fácil manuseio; passa a se tornar atraente saber qual o papel que a avaliação da reatividade microvascular utilizando o índice de perfusão pode possuir em termos prognósticos e se tal dado pode contribuir para guiar metas pressóricas no choque séptico. Devido ao fato que nenhum estudo na literatura demonstrou tais respostas até o momento, este estudo foi concebido para tal.

3. OBJETIVOS

3.1 Gerais:

Caracterizar a reatividade microvascular em pacientes com choque séptico, utilizando os valores do IP, através do teste de oclusão vascular (hiperemia reativa) e da responsividade ao agente vasopressor (noradrenalina). Adicionalmente, objetivamos estimar o potencial do IP como dado prognóstico nos cuidados intensivos do choque séptico.

3.2 Específicos

I) Comparar o teste de oclusão vascular (hiperemia reativa) sobre o IP em pacientes controle (ambulatoriais) e pacientes com choque séptico, através de uma curva tempo-resposta.

II) Verificar a relação da hiperemia reativa medida com o IP com dados clínico-hemodinâmicos de pacientes com choque séptico.

III) Verificar o potencial prognóstico do teste de oclusão vascular (hiperemia reativa) no choque séptico comparando pacientes sobreviventes e não-sobreviventes, utilizando análises de sobrevida

IV) Verificar o potencial prognóstico do teste de responsividade ao vasopressor no choque séptico, comparando pacientes responsivos e não-responsivos ao teste com o lactato arterial, falências orgânicas e mortalidade.

V) Utilizar os dados obtidos na avaliação do teste de responsividade ao vasopressor, para estimar o potencial desse instrumento na individualização das metas pressóricas no choque séptico

4. MATERIAIS E MÉTODO

Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e a investigação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (registro: 644.078/2014), estando assim consonantes com as normas éticas nacionais e internacionais de pesquisas com seres humanos.

Os pacientes, com idade acima de 20 anos, portadores de choque séptico foram provenientes das duas Unidades de Terapia Intensiva (UTI adulto) do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, município de Curitiba, Paraná. Os pacientes pertencentes ao grupo controle foram provenientes de Unidade Básica de Saúde, município de Quatro Barras, Paraná.

O estudo foi realizado entre os anos de 2014 e 2018.

O diagnóstico de choque séptico foi realizado utilizando as diretrizes aceitas internacionalmente na época do início do estudo, a saber:

- Presença de Sepse, condizente com os critérios definidos em 1991 pelo “Consensus Statement on Sepsis Definitions” (BONE *et al.*, 1992; LEVY *et al.*, 2003),

caracterizada por Infeção suspeitada ou provada acompanhada de 2 dos seguintes sinais: Febre ou Hipotermia (Tax $<36^{\circ}$ ou $> 38^{\circ}$ C); Taquipnéia (> 24 ipm), taquicardia (FC > 90 bpm) e Leucocitose ($> 12\,000/\text{mcL}$) ou Leucopenia ($< 4000/\text{mcL}$) ou Bastonetose ($>10\%$).

- Presença de falência cardio-circulatória (choque) caracterizada por hipotensão- pressão arterial média (PAM) inferior a 65 mmHg- após adequada reposição volêmica, necessitando administração de drogas vasoativas.

- Pacientes monitorados ou não com cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz)

Os critérios de exclusão foram: choque devido às outras causas (cardiogênico, hipovolêmico/hemorragico, obstrutivo e neurogênico), hepatopatia grave (Child Pugh classe C), coagulopatia grave (plaquetas $< 20\,000/\text{mcl}$ e/ou TTPA > 70 segundos e/ou RNI $> 2,0$), presença de sangramento ativo grave (AVC hemorrágico, sangramento gastrointestinal, etc.), presença de arritmias cardíacas graves, sinais clínicos/ eletrocardiográficos ou laboratoriais de cardiopatia isquêmica instável associada, necessidade de PAM maior que 65 mmHg (AVC recente, Trauma Crânio-Encefálico, arteriopatias graves), endocardite infecciosa, insuficiência arterial periférica evidente, esclerodermia, uso de nitratos recentemente, gravidez ou recusa em participar do estudo.

Todos os pacientes com choque séptico foram avaliados após a “ressuscitação hemodinâmica”, esta realizada seguindo as diretrizes internacionais vigentes na época do início do estudo (DELLINGER *et al.*, 2013). Todos os pacientes receberam antibioticoterapia de amplo espectro. Inicialmente foi administrado um *bolus* de solução cristalóide na dose de 30 ml/kg, durante 01 hora. Após isso, *bolus* adicionais de solução cristalóide foram infundidos guiados por testes de responsividade volêmica (“elevação passiva das pernas” ou “variação respiratória da veia cava inferior”).

O momento de realização dos testes de reatividade microvascular se deu dentro do período de 24 horas após admissão na UTI com diagnóstico de choque séptico ou dentro de 24 horas do diagnóstico de choque séptico em pacientes previamente admitidos por outras causas.

*** Protocolos experimentais: Testes de reatividade microvascular**

A) Teste de oclusão vascular (hiperemia reativa)

Nesta avaliação o paciente foi acomodado por aproximadamente 20 minutos. O oxímetro de pulso foi colocado index da mão direita, que estava acomodado á altura do coração. O IP foi mensurado após estabilização do sinal (valor basal) por 05 minutos. Posteriormente, o *cuff* de um esfigmomanômetro foi insuflado ao redor do braço homolateral, de 30 a 50 mmHg acima da pressão sistólica de forma a ocluir o fluxo arterial, por um período de 3 minutos (LEESON *et al*, 1997; LIMA & BAKKER, 2004; DOERSCHUG *et al.*; 2007; DAVIS *et al.*, 2009).

A partir da desinsuflação do *cuff*, ocorreu a hiperemia reativa e o valor do IP foi avaliado a cada 15 segundos por um período de 5 minutos para construção de uma curva de variação do IP (Δ IP) em função do tempo. A variação do IP foi calculada, em cada tempo aferido, através da seguinte fórmula:

$$\Delta \text{ IP: IP tempo} - \text{IP basal} / \text{IP basal} (\times 100)$$

A curva tempo-resposta do IP foi comparada entre os diversos grupos estudados. Adicionalmente foram aferidos os picos de variação do IP (Δ IP *PICO*) durante todo o período avaliado e, particularmente, durante o primeiro e segundo minutos após a desinsuflação do *cuff* (Δ IP₀₋₆₀ e Δ IP₆₀₋₁₂₀, respectivamente), devido ao fato de serem os períodos de tempo onde ocorrem a maior contribuição de fatores mecanosensitivos e metabólicos, respectivamente, na vasodilatação da hiperemia reativa (KOLLER & BAGH; 2002). O Δ Δ IP *PICO* foi comparado nos diversos grupos. Também foi avaliado o tempo até o pico do IP.

No Teste de oclusão vascular, os desfechos avaliados foram:

- A comparação dos parâmetros obtidos das curvas tempo-resposta nos grupo controle e grupo choque séptico
- Correlação com dados clínico-hemodinâmicos
- Mortalidade
- Relação do Δ IP *PICO* com estímulo adrenérgico
- Relação do Δ IP *PICO* com a hiperlactatemia

B) Teste de responsividade ao vasopressor

Nesta avaliação o paciente foi acomodado por aproximadamente 20 minutos. O oxímetro de pulso foi colocado index da mão direita, que estava acomodado á altura do

coração. O IP foi mensurado após estabilização do sinal (valor basal) por 05 minutos. Após esse período, foi realizado um aumento progressivo e paulatino das doses da norepinefrina (por 15 a 30 minutos), sempre dentro das doses habitualmente empregadas (0,05 a 2 mcg/kg/min). O aumento objetivado da PAM foi de 10 mmHg, com valores máximos em torno de 100 mmHg. Após o aumento das doses, os pacientes foram mantidos por 15-30 minutos, a fim de obter uma estabilidade de dados. Novamente, o IP foi mensurado por 05 minutos. Comparando-se a resposta do IP após a realização do teste, os pacientes com choque séptico foram divididos em 02 grupos: grupo respondedor (aqueles nos quais ocorreu qualquer aumento do IP após o teste) e grupo não-respondedor (aqueles nos quais não ocorreu qualquer modificação no IP ou ocorreu redução dos valores do IP).

No Teste de responsividade ao vasopressor os desfechos avaliados foram:

- Comparação do lactato nos dois grupos
- Comparação do score SOFA nos dois grupos
- Comparação da mortalidade nos dois grupos

Os desenhos dos estudos realizados estão sumarizados na figura 6 abaixo:

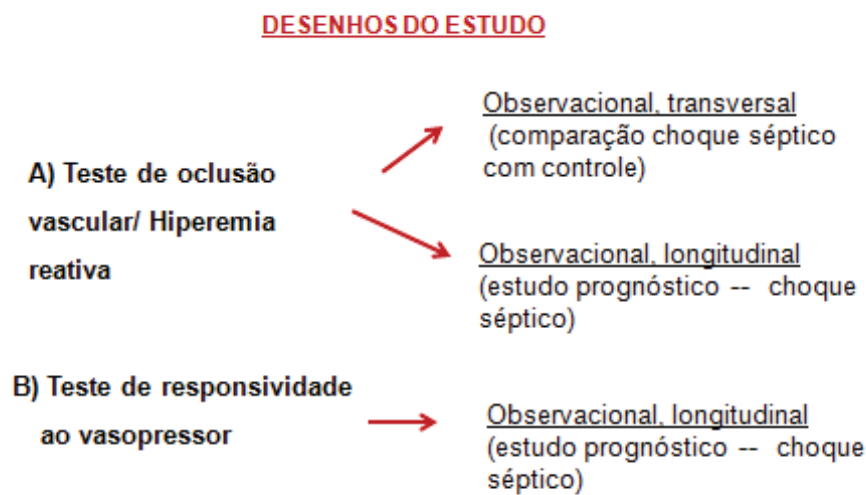


Figura 6: Desenhos dos estudos realizados

Análise estatística

Na análise estatística, para a avaliação da normalidade da amostra foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Os valores foram expressos como a média $\pm$ desvio padrão para amostras paramétricas enquanto que para amostras não-paramétricas foi utilizada a mediana e amplitude interquartil. As variáveis categóricas foram expressas utilizando proporções.

Para avaliar a significância das diferenças entre os grupos foi utilizado o “teste t de Student” para amostras paramétricas enquanto que o “teste U de Mann-Whitney” foi utilizado em amostras não-paramétricas. Na variáveis categóricas foi utilizado o teste de Fisher. Nas múltiplas comparações, foi realizado ajuste dos resultados utilizando o método de Holm-Bonferroni. Para avaliar as correlações existentes, o teste Spearman para amostras não-paramétricas foi utilizado. Na análise prospectiva de desfechos, as curvas de sobrevida foram analisadas utilizando o método de Kaplan–Meier e comparadas pelo teste de log-rank. Por fim, foi realizada uma análise multivariada “*a posteriori*”, utilizando o modelo de regressão logística, para a estimativa do teste de oclusão vascular como variável preditora independente de mortalidade.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

(ARTIGOS CIENTÍFICOS RELACIONADOS À TESE)

Artigos relacionados ao teste de oclusão vascular (hiperemia reativa)

a) “Perfusion index for assessment of microvascular reactivity in septic shock after fluid resuscitation” publicado na “**Revista Brasileira de Terapia Intensiva**”, 30 (2):135-143, 2018 ---- **Relacionado aos objetivos específicos I e II.**

b) “Increase of perfusion index during vascular occlusion test is paradoxically associated with higher mortality in septic shock after fluid resuscitation: a prospective study” aceito para publicação na revista “Shock”, previsão de publicação em **Maio de 2019. ----- Relacionado ao objetivo específico III.**

Adicionalmente aos resultados publicados no artigo acima, que se referiram ao potencial prognóstico do teste de oclusão vascular no choque séptico utilizando o índice de perfusão, uma análise multivariada dos achados foi construída “*a posteriori*”

(ANEXO A), demonstrando que a principal variável estudada (Δ IP pico) é preditora independente de mortalidade.

Artigo relacionado ao teste de responsividade ao vasopressor

a) “Increasing blood pressure in septic shock guided by peripheral perfusion: what is the relationship with lactate and prognosis?” Submetido à revista “Shock” ----- **Relacionado aos objetivos específicos IV e V.**

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

O ato de monitorar na beira de leito as alterações microcirculatórias de pacientes acometidos por choque séptico, especialmente os distúrbios da reatividade microvascular, tem se mostrado nos últimos anos uma ferramenta importante no cuidado terapêutico e na predição de desfechos desfavoráveis. Nesse contexto o índice de perfusão periférica derivado da oximetria de pulso se mostra um método bastante atraente devido a uma soma de fatores: não-invasividade, característica operador-independente, custo relativamente mais baixo que outros métodos, fácil manuseio e disponibilidade em diversos hospitais.

Este trabalho utilizou o índice de perfusão para avaliar a reatividade microvascular de pacientes com choque séptico, de maneira inédita na literatura, e assim obteve significativos e provocativos resultados.

Em conclusão, este trabalho demonstrou que:

* Em relação ao teste de oclusão vascular (hiperemia reativa)

- Os pacientes com choque séptico apresentaram resposta pós-isquêmica (hiperemia reativa) prejudicada apenas na fase inicial do teste. Porém, de maneira surpreendente, apresentaram resposta similar ao grupo controle na fase tardia do teste. Isto sugere fortemente que, apesar dos danos microcirculatórios, existe considerável reserva isquêmica microvascular no choque séptico.

- Os pacientes com choque séptico com maior reserva microvascular isquêmica (maior hiperemia reativa), de maneira paradoxal e contrária ao esperado, apresentaram pior prognóstico (mortalidade) em comparação aos pacientes com menor reserva isquêmica.

- Pelo menos um mecanismo de ação parece estar fortemente associado à gênese da reserva isquêmica nos pacientes com choque séptico: o estímulo adrenérgico.

- A avaliação da reserva microvascular utilizando o teste de oclusão vascular e o índice de perfusão parece melhorar a acurácia prognóstica do lactato arterial, exame consagrado na literatura e universalmente utilizado no manejo do choque séptico

* Em relação ao teste de responsividade ao vasopressor:

- Poucos pacientes respondem ao teste de aumento da dose do vasopressor (noradrenalina), melhorando a perfusão com o aumento pressórico. Isso ocorre devido

provavelmente aos altos níveis pressóricos que os mesmos já possuem após a ressuscitação hemodinâmica.

- Os pacientes que respondem ao teste tiveram níveis de lactato e mortalidade semelhante aos pacientes que não responderam ao teste. Entretanto os pacientes responsivos ao teste possuíram escore de disfunções orgânicas maiores.

- Nossos resultados sugerem que o uso do teste de responsividade ao vasopressor não possui papel prognóstico significativo e indica que seu uso para guiar o melhor alvo pressórico dos pacientes com choque séptico teria benefício bastante duvidoso.

Com tais resultados, espera-se que tenha sido fornecida uma base sólida de conhecimento para o estímulo de uma maior disseminação deste método no manejo dos pacientes com choque séptico. Adicionalmente, espera-se a continuidade das pesquisas com a finalidade de elucidação das hipóteses levantadas acerca dos mecanismos de ação envolvidos. Por fim, espera-se também, a partir da possível otimização do manejo dos pacientes, uma contribuição por parte deste trabalho para a melhoria do panorama extremamente preocupante que esta síndrome ainda gera na saúde individual e pública, no Brasil e no resto do mundo.

7. REFERÊNCIAS

ANGUS, D.C.; VAN DER POLL, T. Severe sepsis and septic shock. **New England Journal of Medicine**. 21: 369: 840-851, 2013.

ARREBOLA-MORENO, A.L.; LACLAUSTRA, M.; KASKI, J.C. Noninvasive Assessment of Endothelial Function in Clinical Practice. **Revista Española de Cardiologia**, 65: 80-90, 2012.

ASFAR, P.; MEZIANI, F.; HAMEL, J.F.; GRELON, F.; MEGARBANE, B.; ANGUEL N.; MIRA, J.P.; DEQUIN, P.F.; GERGAUD, S.; WEISS, N.; LEGAY, F.; LE TULZO Y. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. **New England Journal of Medicine**, 370: 1583-1593, 2014.

ASSUNÇÃO, M.S.; CORRÊA, T.D.; BRAVIM, B de A, SILVA, E. How to choose the therapeutic goals to improve tissue perfusion in septic shock. **Einstein (São Paulo)**, 13: 441–47, 2015.

BENDJELID, K. The pulse oximetry plethysmographic curve revisited. **Current Opinion in Critical Care**, 14:348-353, 2008

BECKER, L.; PRADO, K.; FORPA, M.; MARTINELLI, N.; AGUIAR, C.; FURIAN, T.; CLAUSELL, N.; ROHDE, L.E. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. **Journal of Critical Care**, 27: 316.e9-14, 2012.

BONE, R.C.; BALK, R.A.; CERRA, F.B.; DELLINGER, R.P.; FEIN, A.M.; KNAUS, W.A.; SCHEIN, R.M.; SIBBALD, W.J. ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for use of innovative therapies in Sepsis. **Chest**. 101: 1644-1655, 1992

CELEMAJER, D.S.; SORENSEN, K.E.; GOOCH, V.M.; SPIEGELHALTER, D.J.; MILLER, O.I.; SULLIVAN, I.D.; LLOYD, J.K.; DEANFIELD, J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **The Lancet**. 340, 1111-1115, 1992

CORRETTI, M.C.; ANDERSON, T.J.; BENJAMIN, E.J.; CELERMAJER, D.; CHARBONNEAU, F.; CREAGER, M.A.; DEANFIELD, J.; DREXLER, H.; GERHARD-HERMAN, M.; HERRINGTON, D.; VALLANCE, P.; VITA, J.; VOGEL, R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the braquial artery. **Journal of American College of Cardiology**, 39: 257-265, 2002.

DARCY, C.J.; DAVIS, J.S.; WOODBERRY, T.; McNEILL, Y.R.; STEPHENS, D.P.; YEO, T.W.; ANSTEY, N.M. An observational cohort study of the kynurenine to

tryptophan ratio in sepsis: association with impaired immune and microvascular function. **PLoS One**, 6: e21185, 2011.

DAVIS, J.S.; YEO, T.W.; THOMAS, J.H.; McMILLAN, M.; DARCY, C.J; McNEILL, Y.R; CHENG, A.C.; CELERMAJER, D.S.; STEPHENS, D.P.; ANSTEY, N.M. Sepsis-associated microvascular dysfunction measured by peripheral arterial tonometry: an observational study. **Critical Care**.13(5): R155, 2009

DAVIS, J.S; DARCY, C.J; YEO, T.W; JONES, C.; McNEILL, Y.R; STEPHENS, D.P; CELERMAJER, D.S.; ANSTEY, N.M. Asymmetric dimethylarginine, endothelial nitric oxide bioavailability and mortality in sepsis. **PLoS One**. 6: e17260, 2011.

De BACKER, D.; CRETEUR, J.; PREISER, J.; DUBOIS, M.; VINCENT, J. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, 166: 98-104, 2002

De BACKER, D; DONADELLO, K; SAKR, Y.; OSPINA-TASCON, G.; SALGADO, D.; SCOLLETTA, S.; VINCENT, J. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. **Critical Care Medicine**. 41:791-799, 2013.

De BACKER, D; ORBEGOZO-CORTES, D; DONADELLO, K, VINCENT, J.L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. **Virulence**. 5:73-79, 2014.

De BACKER, D; DONADELLO, K, TACCONE, F.S.; OSPINA-TASCON, G; SALGADO, D.; VINCENT, J.L. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. **Annals of Intensive Care**. 1: 27, 2011

H.M. DE GROOTH, H.J.; GEENEN, I.L.; GIRBES, A.R.; VINCENT, J.L.; PARIENTI, J.J.; OUDEMANS-VAN STRAATEN, H.M . SOFA and mortality endpoints in

randomized controlled trials: systematic review and meta-regression analysis. **Critical Care**. 21:38, 2017

DELLINGER, R.P.; LEVY, M.M.; RHODES, A.; ANNANE, D.; GERLACH, H.;
OPAL, S.M.; SEVRANSKY, J.E.; SPRUNG, C.L.; DOUGLAS, I.S.; JAESCHKE, R.;
OSBORN, T.M.; NUNNALLY, M.E.; TOWNSEND, S.R.; REINHART, K.;
KLEINPELL, R.M.; ANGUS, D.C.; DEUTSCHMAN, C.S.; MACHADO, F.R.;
RUBENFELD, G.D.; WEBB, S.; BEALE, R.J.; VINCENT, J.L.; MORENO, R.

Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup.
Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis
and septic shock, 2012. **Intensive Care Medicine**. 39(2):165-228, 2013

DOERSCHUG, K.C.; DELSING, A.S.; SCHMIDT, G.A.; HAYNES, W.G.
Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis.
American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology, 293: H1065-
H1071, 2007.

COHEN, J.; VINCENT, J.L.; ADHIKARI, N.K.; MACHADO, F.R.; ANGUS, D.C.;
CALANDRA, T.; JATON, K.; GIULIERI, S.; DELALOYE, J.; OPAL, S.; TRACEY,
K.; VAN DER POLL, T.; PELFRENE, E. Sepsis: a roadmap for future research.
Lancet Infectious Diseases. 15: 581-614, 2015

INCE C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the
microcirculation. **Critical Care**, 19: 8–20, 2015.

HE, H.; LIU, D.; WANG, X. The peripheral perfusion index and Transcutaneous
oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation.
Critical Care, 17-R116, 2013.

HE, H.W.; LIU, D.W.; WANG, X.T.; LONG, Y.; CHAI, W.Z.; ZHOU, X.; LI, X.; CAI, J. Value of peripheral perfusion index in the assessment of reactive hyperemia in septic patients. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**. 93: 3265-3268, 2013

HERNANDEZ, G.; TEBOUL, J.L. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? **Intensive Care Medicine** 42:1621–1624, 2016

HOUWINK, A.P.; RIJKENBERG, S.; BOSMAN, R.J.; VAN DER VOORT, P.H. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. **Critical Care**. 20: 56, 2016.

KIENBAUM, P.; PRANTE, C.; LEHMANN, N.; SANDER, A.; JALOWY, A.; PETERS, J. Alterations in forearm vascular reactivity in patients with septic shock. **Anaesthesia**. 63: 121-128, 2008

KUBLI, S.; BOEGLI, Y.; AVE, A.D.; LIAUDET, L.; REVELLY, J.; GOLAY, S.; BROCCARD, A.; WAEBER, B.; SCHALLER, M.D.; FEIHL, F. Endothelium-dependent vasodilation in the skin microcirculation of patients with septic shock. **Shock**. 19: 274-280, 2003.

KUVIN, J.T.; PATEL, A.R.; SLINEY, K.A.; PANDIAN, N.G.; SHEFFY, J.; SCHNALL, R.P.; KARAS, R.H.; UDELSON, J.E. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. **American Heart Journal**, 146: 168-174, 2003

LEESON, P.; THORNE, S.; DONALD, A.; MULLEN, M.; CLARKSON, P., DEANFIELD, J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. **Heart**, 78: 22-27, 1997.

LEVY, M.M; FINK, M.P; MARSHALL, J.C.; ABRAHAM, E.; ANGUS, D.; COOK, D.; COHEN, J.; OPAL, J.; VINCENT, J.L.; RAMSAY, G.: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Critical Care Medicine**, 31: 1250-1256, 2003.

LEVY, B.; COLLIN, S.; SENNOUN, N.; DUCROCQ, N.; KIMMOUN, A.; ASFAR, P.; PEREZ, P.; MEZIANI, F. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. **Intensive Care Medicine**, 36 (12): 2019-2029, 2010

LIMA, A.; BAKKER, J. The peripheral perfusion index in reactive hyperemia in critically ill patients. **Critical Care**, 8: P53, 2004

LIMA, A.; BAKKER, J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. **Intensive Care Medicine**, 31: 1316-1326, 2005

LIMA, A.; BAKKER, J. Near-infrared Spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 23: 341-351, 2011

MENEZES, IAC; SANTOS, MRV; CUNHA, CLP. Evaluation of Endothelial Function on Atherosclerosis using Perfusion Index from Pulse Oximeter. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 102: 237–244, 2014.

NETO, A.S.; PEREIRA, V.G.; MANETTA, J.A; ESPOSITO, D.C.; SCHULTZ, M.J. Association between static and dynamic thenar near-infrared spectroscopy and mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**. 76: 226-233, 2014

NOBRE, V.; ATAÍDE, T.B.; BRANT, L.C.; OLIVEIRA, C.R; RODRIGUES, L.V.; RIBEIRO, A.L., LOPES, F.B.; SARAIVA, I.E.; ANDRADE, M.V. Use of reactive hyperemia peripheral arterial tonometry and circulating biological markers to predict outcomes in sepsis. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 28: 387-396, 2016

PAN, P.; LIU, D.W.; SU, L.X.; HE, H.W.; WANG, X.T.; YU, C. Role of Combining Peripheral with Sublingual Perfusion on Evaluating Microcirculation and Predicting Prognosis in Patients with Septic Shock. **Chinese Medical Journal**, 20; 131: 1158-1166, 2018.

RASMY, I.; MOHAMED, H.; NABIL, N.; ABDALAH, S.; HASANIN, A.; ELADAWY, A.; AHMED, M.; MUKHTAR, A. Evaluation of Perfusion Index as a Predictor of Vasopressor Requirement in Patients with Severe Sepsis. **Shock**, 44: 554-559, 2015.

RELLO, J.; LEBLEBICIOGLU, H. Sepsis and septic shock in low-income and middle-income countries: need for a different paradigm. **International Journal of Infectious Disease**. 48: 120-122, 2016.

RHODES, A.; EVANS, L.E.; ALHAZZANI, W.; LEVY, M.M. ANTONELLI, M.; FERRER, R.; KUMAR, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Intensive Care Medicine**. 43: 304–77, 2017.

RUSSELL, J.A. Management of Sepsis. **New England Journal of Medicine**, 355: 1699-1713, 2006

SAKR, Y.; DUBOIS, M.; DE BACKER, D.; CRETEUR, J.; VINCENT, J. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. **Critical Care Medicine**, 32: 1825-1831, 2004

SALES JÚNIOR, J.A.L.; DAVID, C.M.; HATUM, R.; SOUZA, P.C.S.P.; JAPIASSÚ, A.; PINHEIRO, C.T.S.; FRIEDMAN, G.; SILVA, O.B.; DIAS, M.D.; KOTERBA, E.; DIAS, F.R.; PIRAS, C.; AMIB; LUIZ, R.R. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras. **Revista Brasileira da Terapia Intensiva**, 18 Jan-Mar, 9-17, 2006

SINGER, M; DEUTSCHMAN, C.S.; SEYMOUR, C.W.; SHANKAR-HARI, M; ANNANE, D.; BAUER, M; BELLOMO, R; BERNARD, G.R.; CHICHE, J; COOPERSMITH, C.M.; HOTCHKISS, R.S.; LEVY, M.M.; MARSHALL, J.C.; MARTIN, G.S.; OPAL,S.M.; RUBENFELD, G.D.; VAN DER POLL, T; VINCENT, J.L.; ANGUS, D.C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of American Medical Association**, 315: 801-810, 2016

SUETRONG, B.; WALLEY, K.R. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. **Chest**, 149: 252-261, 2016.

TAFNER, P.F.D.A.; CHEN, F.K.; RABELLO, R.; CORREA, T.D.; CHAVES, R.C.F., SERPA, A. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 29: 238-247, 2017.

WEXLER, O.; MORGAN, M.A.; GOUGH, M.S., STEINMETZ, S.D.; DARLING, D.C.; DOOLIN, K.P.; APOSTOLAKOS, M.J.; GRAVES, B.T.; FRAMPTON, M.W.; CHEN, X.; PIETROPAOLI, A.P. Brachial artery reactivity in patients with severe sepsis: an observational study. **Critical Care**. 16(2): R38, 2012

WIRZ, Y.; MEIER, M.A.; BOUADMA, L.; LUYT, C.E.; WOLFF, M.; CHASTRE, J.; TUBACH, F.; SCHROEDER, S.; NOBRE, V.; ANNANE, D.; REINHART, K.; DAMAS, P.; NIJTEN, M.; SHAJIEI, A.; DELANGE, D.W.; DELIBERATO, R.O.; OLIVEIRA, C.F.; SHEHABI, Y.; VAN OERS, J.A.H.; BEISHUIZEN, A.; GIRBES, A.R.J.; DE JONG, E.; MUELLER, B.; SCHUETZ, P.; Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. **Critical Care**. 22 (1):191, 2018

XU, Q.H.; WANG, X.T.; LI, L.; CHEN, J.; HU, C.B.; CAI, G.L.; YAH, J. Effects of changes of endothelial function on prognosis in patients with severe sepsis. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi.** 93 :1003-1007, 2013.

ANEXOS

A) Análise de regressão logística acerca do valor prognóstico (chance de mortalidade em 28 dias) do teste de oclusão vascular associado ao índice de perfusão em pacientes com choque séptico. A análise multivariada foi construída “a posteriori”.

	Análise bivariada		Após ajuste	
	Odds Ratio [95% CI]	p	Odds Ratio [95% CI]	p
Δ IP pico $\geq$ 66%	2.96 [1.34- 6.53]	0.007	3.09 [1.30-7.33]	0.010
Lactato $\geq$ 2.0 mmol/L	2.70 [1.22-5.92]	0.013	2.23 [0.96-5.21]	0.061
SOFA score	1.19 [1.03-1.39]	0.018	1.16 [0.94-1.42]	0.151
APACHE II score	1.07 [1.01-1.13]	0.017	1.01 [0.94-1.09]	0.696

Δ IP pico: Delta do pico de variação do índice de perfusão após o teste de oclusão vascular

B) PROTOCOLO DE PESQUISA

**AVALIAÇÃO DA MICRO-REATIVIDADE VASCULAR NO CHOQUE
SÉPTICO**

CÓDIGO DO PACIENTE: _____ DATA: _____

Nome:

Idade: Sexo: Etnia:

Registro no HC:

Admissão no HC: Admissão na UTI:

Motivo da internação no HC

Comorbidades

DATA DE INICIO DO CHOQUE SÉPTICO _____ ORIGEM DA SEPSIS:

ETIOLOGIA DA SEPSIS _____

Escore Apache II: _____

Escore SOFA (1º dia) _____ Escore SOFA (Após 48h) _____ Δ SOFA
(48h) _____

USO DE OUTRO VASOPRESSOR (QUAL E DOSE):

PRESSÃO VENOSA CENTRAL (mmHg) _____

SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL O₂ (%) _____

DÉBITO URINÁRIO (ml/kg/h) _____ LACTATO (mmol/L) _____

PESO: GAP CO₂ (mmHg): PCR:

AVALIAÇÃO DA MICRO-REATIVIDADE VASCULAR NO CHOQUE SÉPTICO

CÓDIGO DO PACIENTE:

DATA:

DILATAÇÃO FLUXO-MEDIADA (HIPEREMIA REATIVA)

FC BASAL: _____

IPP BASAL _____

0 seg	30 seg	60 seg	90 seg	120 seg	150 seg	180 seg	210 seg	240 seg	270 seg	300 seg	Média

DOSE NORADRENALINA (mcg/min) : _____

ESTADO VASCULAR PRÉ-OCCLUSÃO

- a) ENCHIMENTO CAPILAR 5 QUIRODÁCTILOS: _____
b) PULSO RADIAL _____
c) PULSO ULNAR _____

***** OCLUSÃO ARTERIAL DE 3 MINUTOS *****

IPP APÓS DESINSUFLAÇÃO

***** (FILMADO) *****

30 seg	60 seg	75 seg	90 seg	105 seg	120 seg
150 seg	180 seg	210 seg	240 seg	270 seg	300 seg

ESTADO VASCULAR PÓS-OCCLUSÃO

- a) ENCHIMENTO CAPILAR 5 QUIRODÁCTILOS: _____
b) PULSO RADIAL _____
c) PULSO ULNAR _____
d) FC APÓS: _____ e) IPP após teste _____

AVALIAÇÃO DA MICRO-REATIVIDADE VASCULAR NO CHOQUE SÉPTICO

RESPONSIVIDADE MICROVASCULAR AO VASOPRESSOR

CÓDIGO DO PACIENTE: _____

DATA: _____

**** Estabilização do sinal por 120 minutos ****

Dose Sedativos: _____

PAM: _____ (manter em torno de 65 mmHg) * FC ANTES: _____

Dose Noradrenalina (mcg/min): _____

IPP BASAL

0 seg	30 seg	60 seg	90 seg	120 seg	150 seg	180 seg	210 seg	240 seg	270 seg	300 seg	Média

**** Aumento de dose da Noradrenalina em 15 a 30 minutos até ocorrer aumento de 10 mmHg na PAM ****

**** Estabilização do sinal por 30 minutos ****

PAM APÓS: _____

* FC APÓS:

Dose Noradrenalina (mcg/min): _____

Percentual de aumento dose noradrenalina (%): _____

IPP APÓS AUMENTO NORADRENÉRGICO

0 seg	30 seg	60 seg	90 seg	120 seg	150 seg	180 seg	210 seg	240 seg	270 seg	300 seg	Média

**** Redução da dose da Noradrenalina em 15 a 30 minutos ****

C) TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto:

AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE MICROVASCULAR ADRENÉRGICA E FLUXO-MEDIADA COMO INSTRUMENTOS DE MONITORIZAÇÃO DE PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO UTILIZANDO O ÍNDICE DE PERFUSÃO PERIFÉRICA DERIVADO DA OXIMETRIA DE PULSO

Investigador: Igor Alexandre Côrtes de Menezes

Local da Pesquisa: Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Endereço e telefone: Rua General Carneiro, 181, Alto da Glória, Curitiba, PR
Fone: (41) 3360 7911 / 3360 7916/ 3360 18 00; das 08 as 12 e das 13 as 18 horas

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você ou paciente pelo qual legalmente você é responsável, está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora chamado “pesquisador”.

Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção.

Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo.

O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar.

Você ou paciente pelo qual você é responsável, só deve participar do estudo se você quiser.

Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

O choque séptico, que ocorre quando a circulação do sangue falha em nutrir os órgãos por causa de uma infecção grave, está entre as maiores causas de morte em pacientes que internam em Unidade de Terapia Intensiva gerando impactos na saúde em todo mundo.

Com o objetivo de melhorar o acompanhamento dos pacientes com choque séptico e com isso tentar melhorar o tratamento dessas pessoas, novas formas de vigilância e observação dos pacientes têm sido desenvolvidos (métodos de monitorização).

O índice de perfusão derivado da oximetria de pulso é um método que foi desenvolvido para monitorização de pacientes em cuidados intensivos. Estudos prévios mostraram que este método poderia melhorar o cuidado dos de pacientes com choque séptico.

PROPÓSITO DO ESTUDO

O propósito desse estudo é avaliar a viabilidade do índice de perfusão da oximetria de pulso como método de monitorização de pacientes com choque séptico.

SELEÇÃO

Participarão do estudo pacientes com idade acima de 20 anos, de ambos os sexos, provenientes da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas, no município de Curitiba, estado do Paraná. Os pacientes serão selecionados entre os que possuem o diagnóstico de choque séptico e estão em tratamento atual na Unidade

PROCEDIMENTOS

Toda a avaliação durará aproximadamente de 60 a 120 minutos.

Inicialmente será colocado um pequeno aparelho no primeiro dedo da mão direita (chamado de oxímetro de pulso). Será avaliado o valor do índice de perfusão, que se trata de um número calculado pelo aparelho, por cerca de 5 minutos. Após esse período será inflado o *cuff* de um esfigmomanômetro (“aparelho de medir pressão arterial”) no braço direito por 5 minutos e então esvaziado. Após esse período os valores do índice de perfusão serão medidos novamente por cerca de 5 minutos.

Em um segundo momento, as doses da noradrenalina, uma substância utilizada para o tratamento do choque séptico, serão pouco aumentadas mas dentro das quantidades que já são usadas normalmente no tratamento, por um período de 15 minutos aproximadamente. Esses aumentos serão realizados para obter um pequeno aumento da pressão arterial, que já se mostrou seguro em diversos estudos feitos anteriormente. Após esse aumento serão avaliados os efeitos sobre o índice de perfusão.

O registro dos valores do oxímetro serão filmados; porém as imagens do corpo ou da voz do paciente não serão registradas e serão guardadas de modo confidencial.

Diariamente serão coletadas amostras de sangue dos pacientes para exames de sangue.

O estudo não oferece riscos adicionais importantes ao próprio risco da doença que estará acontecendo com os pacientes (choque séptico).

A insuflação do *cuff* pode gerar certo desconforto leve como parestesias (formigamentos por exemplo) ou dormências no membro que cessa após desinsuflação do *cuff*. Isso também é praticamente retirado pelas medicações que aliviam as dores que são utilizadas normalmente nos pacientes.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária ou seja é livre. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá o nome do paciente. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, a identidade do paciente não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou a equipe que coordena o estudo

Dr. Igor Alexandre ou Dr Hipólito ----- Fones: (41) 3360 7911 / 3360 7916/ 3360 18 00; das 08 as 12 horas e das 13 as 18 horas

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE

ASSINATURA

DATA

NOME DO RESPONSÁVEL
(Se menor ou incapacitado)

ASSINATURA

DATA

NOME DO INVESTIGADOR
(Pessoa que aplicou o TCLE)

ASSINATURA

DATA

D) RESUMO SELECIONADO ENTRE OS 05 MELHORES TRABALHOS PARA APRESENTAÇÃO ORAL NO XV FORUM INTERNACIONAL DE SEPSE/ILAS, REALIZADO EM SÃO PAULO (31 DE MAIO A 01 DE JUNHO 2018)



Increase of perfusion index during vascular occlusion test in septic shock is paradoxically associated with higher mortality, with adrenergic stimulus and improve the predictive value of arterial lactate

Igor Alexandre Côrtes de Menezes, Cláudio Leinig Pereira da Cunha, Hipolito Carraro Junior, Alain Marcio Luy

Unidade de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas-UFPR, Curitiba (PR), Brasil

Objective: Microcirculation disturbances imply poor prognosis in septic shock.

Microvascular reserve can be assessed by oximetry-derived Perfusion Index (PI) after vascular occlusion test (VOT). We investigated the relationship between PI during VOT, hyperlactatemia and mortality in septic shock and the role of adrenergic stimulus in these findings.

Methods: Tests were performed in 106 patients within 24h after admission (after fluid resuscitation). PI was evaluated before/after 03-min flow occlusion. Peaks of PI (Δ PI peak) and time-to-peak were evaluated. PI was also evaluated in hyperemic phases derived by mechanosensitive (Δ PI₀₋₆₀) and metabolic mechanisms (Δ PI₆₀₋₁₂₀). We compared nonsurvivors with survivors and patients with lowest and highest Δ PI peaks, divided by 50th-percentile. Δ PI peak was evaluated in presence/absence of hyperlactatemia. A correlation test between Δ PI peaks and noradrenaline doses and an

assessment after doses increasing, targeting an increase in mean arterial pressure (10 mmHg), was also performed.

Results: Δ PI peak values were higher in nonsurvivors [79% (47%-169%) vs 48% (25%-85%); $p=0.003$] although peaks were reached slower in nonsurvivors. Δ PI₀₋₆₀ was similar between groups [-12% (-42%-28) vs 01 % (-16%-23%); $p=0.211$]. However, Δ PI₆₀₋₁₂₀ was higher in nonsurvivors [49% (29%-84%) vs 31%(12%–65%); $p=0.035$]. Additionally, the group with higher Δ PI peaks had higher mortality than those with lower peaks [HR 2.25 (95%-CI=1.32-4.14); $p=0.003$]. Mortality was extremely high in concomitant presence of hyperlactatemia/higher Δ PI peaks while the association lower Δ PI peaks/hyperlactatemia implied mortality similar to normolactatemia (81% vs 37%; $p<0.01$). Δ PI peaks were positively correlated with noradrenaline doses ($r_s=0.48$, $p<0.001$) and increased after increasing doses [56% (31-71%) to 64% (41-103%); $p=0.013$].

Conclusions: High PI values during VOT indicates higher mortality in septic shock and are associated to adrenergic stimulus. Additionally, the assessment of PI-VOT appears to improve the predictive value of arterial lactate.