DOPAMINA E O RIM NA SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DENISE VARELLA KATZ*, EDUARDO JUAN TROSTER, FLAVIO ADOLFO COSTA VAZ

Estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

RESUMO – A insuficiência renal aguda (IRA) tem uma alta morbimortalidade em pacientes de terapia intensiva. A sepse grave e choque séptico são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de IRA. A dopamina em dose baixa (0,5 a 3 µg/kg/min) vem sendo empregada durante várias décadas como opção terapêutica para a proteção da função renal nestes pacientes, ainda que na ausência de estudos bem controlados.

OBJETIVOS. Verificar evidências na literatura que justifiquem o uso rotineiro da dopamina em dose baixa nos pacientes com sepse grave e choque séptico.

MÉTODOS. Busca sistemática da literatura, abrangendo bancos de dados eletrônicos (MEDLINE, EMBASE, LILACS) e a busca manual de artigos.

RESULTADOS. Dos cinco estudos clínicos randomizados encontra-

dos, nenhum se enquadrou nos critérios de inclusão, pois não avaliavam a função renal. Dentre os estudos do tipo séries de casos, apenas oito foram passíveis de avaliação qualitativa. Foram descritos alguns efeitos adversos associados à dopamina, tais como aumento do shunt pulmonar, taquiarritmias, aumento na pressão de artéria pulmonar, que não foram estatisticamente significantes. A mortalidade também não se alterou com o uso da dopamina.

CONCLUSÕES. Não existem evidências suficientes na literatura que suportem o uso rotineiro da dopamina em dose baixa como opção terapêutica para proteção da função renal na sepse grave e choque séptico.

UNITERMOS: Dopamina. Rim. Sepse. Choque séptico.

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma síndrome clínica caracterizada por queda rápida na filtração glomerular, alteração na distribuição extravascular de fluidos, distúrbios na homeostase de eletrólitos e equilíbrio ácido-base, e na retenção de nitrogênio proveniente do catabolismo proteico¹.

Em sua grande maioria, a IRA intrínseca é induzida por isquemia e/ou nefrotoxinas, e classicamente está associada com necrose das células epiteliais do túbulo renal (NTA)^{1,2,3}.

Nos pacientes internados em terapia intensiva, a grande maioria das agressões renais têm como fisiopatogenia a lesão direta ou a lesão isquêmica. Assim, a disfunção renal nestes pacientes abrange os mecanismos prerenal e renal.

A IRA ocorre em aproximadamente 5% das admissões hospitalares e em até 30% das admissões em terapia intensiva. A oligúria ocorre em 50% dos casos. Apesar de reversível em grande parte dos casos, a IRA está associada com altas taxas de morbimortalidade, geralmente relacionando-se a graves doenças de base e sérias complicações^{2,4,5}.

A necrose tubular aguda (NTA) difere da insuficiência renal pré-renal porque está associada à lesão do parênquima renal, não se resolvendo imediatamente após a restauração da perfusão. A NTA é o resultado de hipoperfusão mais intensa e prolongada, e geralmente está associada a outras afecções como sepse e nefrotoxinas, além de pacientes submetidos a grandes cirurgias, trauma, e grandes queimaduras. A sepse induz à hipoperfusão renal devido à ocorrência de vasodilatação sistêmica e vasoconstrição renal. Ainda, a endotoxina sensibiliza o tecido renal aos efeitos deletérios da isquemia¹.

O diagnóstico da insuficiência renal aguda baseia-se principalmente na história sugestiva de lesão renal e em dados laboratoriais, podendo ou não haver sinais clínicos de insuficiência renal^{1,2}. Clinicamente, a IRA pode se manifestar pela presença de edema, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, alterações decorrentes da uremia, tais como confusão mental, coma, sangramentos etc. Está acompanhada de oligúria em aproximadamente 50% dos casos: diurese menor que 400 ml/dia ou menor que 0,5 ml/kg/hora em adolescentes e adultos, e menor que 1 ml/kg/hora em lactentes e crianças¹. Do ponto de vista laboratorial, o diagnóstico de IRA baseia-se na

análise seriada de uréia e creatinina séricas, porém esses índices têm baixa sensibilidade para a medida da função glomerular.

A incidência de sepse em crianças apresenta um padrão bimodal, com o primeiro pico no período neonatal, e o segundo por volta de dois anos. Dentre todas as admissões em UTI pediátrica, a incidência de sepse chega a 24%, com mortalidade de 10% a 50%.

De acordo com Bone e et al.⁵⁹, foram propostas as definições para sepse, sepse grave e choque séptico; adaptadas por Hayden (1994)⁶ para a faixa etária pediátrica (Tabela I).

Sepse é a resposta sistêmica à infecção, que inclui duas ou mais das seguintes manifestações, na presença de infecção:

- a) temperatura corpórea > 38° C ou < 36° C
- b) frequência cardíaca > 90 batimentos/min
- c) taquipnéia (FR > 20/min) ou hiperventilação (pCO₂ < 32 torr)
- d) contagem de leucócitos > 12.000/mm³ ou < 4.000 mm³, ou presença de mais de 10% de bastonetes.

Sepse grave é definida como a sepse associada à disfunção orgânica, alteração relacionada à hipoperfusão, ou hipotensão. Alterações relacionadas à hipoperfusão incluem acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do nível de consciência.

*Correspondência:

R. Presidente Antonio Cândido, 350 Ap. 82
05083-060 – São Paulo – SP

Tabela 1 – Terminologia para sepse (ACCP/SCCM) - adaptada para crianças por Hayden⁶**Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS)**

Resposta sistêmica a uma variedade de agravos (infecções, trauma, queimaduras), manifestada clinicamente por um ou mais dos seguintes sinais:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$
- FC $>$ duas vezes o desvio padrão acima do normal para idade
- FR $>$ duas vezes o desvio padrão acima do normal para idade
- Leucometria > 12.000 células/mm³; <4.000 células/mm³; ou $> 10\%$ bastonetes

Sepse (SIRS + infecção)

Resposta sistêmica à infecção

Sepse grave

Sepse associada à disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão. Hipoperfusão pode incluir, mas não se limitar a acidose láctica, oligúria, ou alteração aguda no nível de consciência.

Choque séptico

Sepse associada a hipotensão apesar de ressuscitação fluidica adequada, com a presença de anormalidades da perfusão que incluem, mas não precisam se restringir, a acidose láctica, oligúria, alteração aguda no nível de consciência. Pacientes recebendo drogas inotrópicas podem não estar hipotensos no momento da medida das anormalidades de perfusão.

Choque séptico é a sequência da sepse grave, sendo definido como hipotensão induzida pela sepse, que é persistente apesar de ressuscitação fluidica adequada, e se acompanha de anormalidades relacionadas à hipoperfusão ou disfunção orgânica (acidose láctica, oligúria, alteração do nível de consciência). Pacientes recebendo drogas inotrópicas podem não estar hipotensos no momento da medida das anormalidades de perfusão.

Em terapia intensiva, vários esquemas são propostos com o objetivo de evitar ou minimizar a lesão renal com a instalação de IRA, dentre eles podendo-se citar o emprego de diuréticos, de bloqueadores de canais de cálcio e da dopamina. A administração de manitol antes da agressão isquêmica tem demonstrado algum grau de proteção renal apenas em modelos experimentais. Os estudos clínicos do manitol na IRA são em sua maioria não-controlados. O manitol pode reverter a oligúria em alguns pacientes se administrado numa fase precoce da IRA, porém sem melhorar a função renal⁸. Os bloqueadores de canais de cálcio têm se mostrado eficazes em vários estudos experimentais de modelos isquêmicos e vasoconstrictores de IRA; porém, ensaios clínicos não apresentam tais resultados, havendo inclusive a possibilidade de ocorrerem efeitos hemodinâmicos negativos nestes pacientes⁹.

A dopamina teria espaço em pacientes oligúricos pelo seu efeito de ativar os receptores adrenérgicos renais aumentando o FPR, a TFG e a excreção de sódio, quando administrada em baixas doses (0,5 a 2 $\mu\text{g/kg/min}$). Vários estudos confirmam o efeito da dopamina de induzir a diurese, mas não esclarecem a dúvida quanto à sua capacidade de prevenir a IRA na sepse grave e choque séptico. Assim como com os diuréticos, o aumento do débito urinário pode ou não contribuir para uma maior sobrevida^{9,10}.

A dopamina foi inicialmente descrita para a utilização clínica na década de 60, e vem sendo empregada desde então nos pacientes hemodinamicamente instáveis, em todas as faixas etárias, com o objetivo de proteger a função renal quando administrada em doses dopaminérgicas.

Pouco se conseguiu comprovar no que diz respeito ao efeito da dopamina em baixas doses sobre a circulação esplâncica. Em estudos com animais e com voluntários humanos saudáveis, a infusão de dopamina levou a um aumento do clearance de inulina, do fluxo plasmático renal e da excreção de sódio⁵³. Mousdale et al.⁵⁴ demonstrou em humanos saudáveis que a dopamina nas doses de 2,5; 5,0 e 10,0 $\mu\text{g/kg/min}$ induziu a um aumento significativamente maior no fluxo plasmático renal quando comparada à dobu-

tamina em doses similares e à dopexamina nas doses de 1,0 ; 2,0 e 4,0 $\mu\text{g/kg/min}$. Leier et al.⁵⁵ demonstrou em pacientes com ICC que a infusão de dopamina 3 $\mu\text{g/kg/min}$ aumentou significativamente o fluxo sanguíneo renal e não alterou o fluxo sanguíneo esplâncico.

OBJETIVOS

Verificar o potencial efeito protetor renal da dopamina em dose dopaminérgica, em pacientes com sepse grave e choque séptico

Avaliar o desfecho clínico com relação a:

- a) diferenças na mortalidade entre os grupos estudados (com e sem dopamina);
- b) ocorrência de efeitos adversos relacionados ao uso da dopamina.

METODOLOGIA**Técnica empregada**

Revisão sistemática da literatura, que consiste na aplicação de estratégias científicas que limitem vieses para a reunião sistemática, apreciação crítica e síntese de todos os estudos relevantes no período estudado. Quando possível, realizou-se a metanálise, ou seja, a revisão sistemática quantitativa que emprega métodos estatísticos para combinar e sumarizar os resultados de vários estudos.

Critérios de seleção

a) *Tipos dos estudos selecionados:*

Para a revisão sistemática qualitativa:

- Ensaios clínicos controlados e randomizados
- Estudos de "coorte"
- Estudos do tipo caso-controle
- Descrição de séries de casos

Para a metanálise, incluímos apenas os ensaios clínicos controlados e randomizados.

Seleção dos pacientes

b) *Foram incluídos:*

- lactentes, crianças e adolescentes, na faixa etária de 1 mês a 17 anos, internados em terapia intensiva (UTI) com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, e que se apresentassem no início do estudo com a função renal normal.
- adultos internados em UTI, com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, e que se apresentavam no início do estudo com a função renal normal.

Intervenção

Utilização de dopamina em dose dopaminérgica (0,5 a 3 µg/kg/min) comparada a controles submetidos a tratamento sem a dopamina.

d) Desfechos avaliados

- variação do débito urinário (considerando-se oligúria menos que 1 ml/kg/hora de diurese)
- variação do nível sérico de creatinina
- variação no clearance de creatinina
- complicações relacionadas ao uso da dopamina
- morte durante o estudo

e) Estratégia de busca para a identificação dos estudos

A revisão bibliográfica foi realizada de forma manual e informatizada, sendo consultados os seguintes bancos de dados: MEDLINE (período de 1966 a 1998), LILACS (período de 1980 a 1998) e EMBASE (período de 1980 a 1998), e usadas as palavras-chave na busca informatizada (substituídas pelos MeSH terms • “medical subject heading” - DESC): *dopamine, kidney, sepsis, septic shock, child, adolescence*.

f) Critérios para a avaliação metodológica dos estudos

Os estudos foram avaliados do ponto de vista de qualidade metodológica de acordo com os critérios de Heyland et al.¹¹, apresentados na Tabela 2. Quanto maior o rigor metodológico do estudo, maior a sua pontuação, sendo 13 o escore máximo.

g) Métodos estatísticos

Os dados foram avaliados através do programa **REVIEW MANAGER, versão 3.1, The Cochrane Collaboration, março de 1998**; os intervalos de confiança foram definidos em 95%, e a homogeneidade dos estudos foi avaliada pelo programa **REVIEW MANAGER, versão 3.1, The Cochrane Collaboration, março de 1998**, pelo teste do qui-quadrado. O erro tipo I adotado (erro α) foi de 0,05.

RESULTADOS

Busca sistemática das publicações

Foram identificados um total de 124 estudos.

O primeiro autor a estudar o efeito renal da dopamina, numa série de casos, foi Goldberg et al. (1963)¹², em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Tabela 2 – Critérios de qualidade metodológica (HEYLAND et al., 1996)¹¹

MÉTODOS	ESCORE		
	0	1	2
	Não randomizado	–	Verdadeiramente randomizado
Randomização			
Mascaramento	não mascarado	duplo-cegamento	–
Análise	Outra	–	intenção de tratar
POPULAÇÃO			
Seleção de pacientes	pacientes selecionados, ou sem especificação clara	pacientes eleitos consecutivamente	–
Comparabilidade dos grupos no início do estudo	Não comparáveis, ou não seguramente comparáveis	Comparáveis	–
Extensão do seguimento	< 100%	100%	–
INTERVENÇÃO			
Protocolo de tratamento	Mal descrito	Reprodutível	–
Co-intervenções todas iguais	Não descritas	Descritas, mas não iguais	Bem descritas e
		ou não bem especificadas	
“Crossovers”	Não descritos	> 10%	< 10%

Tabela 3 – Distribuição dos estudos encontrados na revisão sistemática

	1971 - 1980	1981 - 1990	1991 - 2000	Total
Revisões não sistemáticas e editoriais	5	13	40	58
Estudos experimentais	4	10	22	36
Caso-controle		0		0
Séries de casos	5	4	12	21
Estudos coorte	0	0	2	2
Revisões sistemáticas			1	1
Estudos clínicos randomizados		1	5	6
TOTAL	14	28	82	124

Os estudos encontrados, de acordo com a sua distribuição, estão resumidos na Tabela 3.

Descrição dos estudos

A única revisão sistemática encontrada, Rudis et al.¹³, estudava pacientes com sepse, mas não foi incluída no estudo porque não avaliou função renal, e sim a terapêutica dirigida para atingir valores supra-normais de oferta de oxigênio.

Dentre os estudos coorte encontrados, nenhum foi adequado para os desfechos estudados: Brivet et al.¹⁴ estudaram pacientes já com IRA (critério de exclusão na metodologia), e Liaño et al.¹⁵ não estudaram a dopamina.

Dentre os cinco ensaios clínicos randomizados encontrados, nenhum avaliou função renal como desfecho, apenas estudaram variáveis hemodinâmicas.

Foram identificados 19 estudos do tipo séries de caso.

Dentre os estudos séries de caso, identificamos para os desfechos procurados um total de 12 estudos: De La Cal et al.¹⁶; Desjars et al.¹⁷; Driscoll et al.¹⁸; Flancbaum et al.¹⁹; Girbes et al.²⁰; Henderson et al.²¹; Juste et al.²²; Lherm et al.²³; Rendl-Wenzl et al.²⁴; Seri et al. (1993)²⁵; Seri et al. (1998)²⁶ e Véliz-Pintos et al.²⁷.

Seri 1993²⁵ e Seri 1998²⁶ foram excluídos por utilizarem recém-nascidos como população estudada. O estudo de Driscoll et al.¹⁸ foi excluído por avaliar a função renal apenas utilizando o desfecho “diurese”. Finalmente, o estudo de Girbes et al.²⁰ também foi excluído por ter sido publicado de forma incompleta. Assim, restou-nos um total de oito estudos do tipo séries de casos para a avaliação qualitativa do grupo de pacientes com sepse grave e choque séptico.

De acordo com a faixa etária da população estudada, foram identificados quatro estudos utilizando crianças, dois com recém-nascidos, e 20 estudos com adultos. Dos que utilizaram crianças, apenas Véliz-Pintos et al.²⁷ foi incluído na avaliação qualitativa para sepse grave e choque séptico.

Avaliação qualitativa para dopamina e função renal em pacientes com sepse grave e choque séptico

Foi realizada uma avaliação qualitativa de oito estudos do tipo séries de casos, pois não foi possível a metanálise dos ensaios clínicos randomizados.

De la Cal et al., 1984¹⁶, estudaram sete adultos com choque séptico, utilizando como critérios diagnósticos uma queda na pressão arterial (PA), oligúria e acidose metabólica. Administraram dopamina para todos os pacientes, numa dose que variou de 3 até 27 $\mu\text{g/kg/min}$. Dentre os desfechos avaliados, os autores mediram diurese, clearance de inulina, clearance de paraminohipurato, fração de filtração e fração de excreção de sódio. Observou-se em todos os pacientes um aumento estatisticamente significativo da diurese, e em apenas seis casos houve aumento na fração de filtração renal (estatisticamente não significativa). Os demais parâmetros não sofreram alterações. Não houveram efeitos colaterais relacionados ao uso da dopamina.

Desjars et al. (1989¹⁷) descreveram 25 adultos com choque séptico (definido como PA sistólica menor ou igual a 90 mmHg; oligúria; febre e leucocitose; bacteremia ou identificação de um sítio de infecção). Todos os pacientes receberam volume e norepinefrina para restabelecer a PA, e medidas hemodinâmicas e de função renal foram obtidas antes da administração de norepinefrina e após 24 horas, com a adição de dopamina em dose dopaminérgica. Nos resultados, obser-

vou-se um aumento da diurese em todos os pacientes, sendo significativamente maior durante a infusão de epinefrina. A média de creatinina plasmática reduziu, e o clearance de creatinina aumentou de forma significativa durante a administração de norepinefrina.

Flancbaum et al. (1994¹⁹) descreveram 19 adultos em terapia intensiva cirúrgica, alguns deles com diagnóstico de sepse grave, após ressuscitação hídrica adequada. A infusão de dopamina na dose de $2,8 \pm 0,37 \mu\text{g/kg/min}$ resultou somente em aumento da diurese de forma estatisticamente significativa.

Henderson et al. (1980²¹), estudando 11 adultos em terapia intensiva (cinco deles com sepse), concluíram que a introdução de dopamina 1 $\mu\text{g/kg/min}$ em pacientes com tendência à oligúria levou somente a um aumento estatisticamente significativo na diurese e na excreção de sódio.

Juste et al. (1998²²) avaliaram 17 adultos com choque séptico pelos critérios diagnósticos de Bone, já recebendo norepinefrina. Foi administrada a dopamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$ a todos os pacientes em dois períodos consecutivos de 2 horas, com um intervalo de 4 horas sem a droga, e tomadas as medidas ao final de cada período. Dentre os resultados estatisticamente significantes, descreveu-se uma queda no volume urinário e na fração de excreção de sódio quando se descontinuou a dopamina, sem ter havido aumento nesses valores quando a droga foi reintroduzida. O clearance de creatinina não se alterou.

Lherm et al. (1996²³) avaliaram dois grupos de adultos, um com sepse grave (grupo 1; n=14) e outro com choque séptico (grupo 2; n=15), segundo os critérios diagnósticos de Bone. Ambos os grupos receberam dopamina 2 $\mu\text{g/kg/min}$. No grupo 1 observou-se aumento da diurese num período de 48 horas, aumento da excreção de sódio e do clearance de creatinina, todos estatisticamente significantes. No grupo 2 não se observaram alterações.

Rendl-Wenzl et al. (1993²⁴), estudando 56 adultos com choque séptico refratário a dopamina em doses de até 20 $\mu\text{g/kg/min}$, dividiram em dois grupos. O grupo 1, com pacientes normotensos, recebeu dopamina 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$ e dobutamina. O grupo 2, com pacientes hipotensos, recebeu norepinefrina em doses variáveis (até elevar a PA) e dobutamina. Dentre as medidas para avaliação da função renal, observou-se aumento do

clearance de creatinina após 24 e 48 horas. Não houve alteração no débito urinário e clearance de água livre. Cinco de sete pacientes que desenvolveram IRA não oligúrica recuperaram a função renal.

Véliz-Pintos et al. (1994²⁷) estudaram 35 crianças com choque séptico com o objetivo de avaliar desfecho e complicações clínicas. Seus critérios diagnósticos não seguiram a normatização preconizada por Bone⁵⁹. Em várias fases de seu estudo, este autor administrou albumina, metilprednisolona, naloxone, dobutamina e dopamina na dose de 5 $\mu\text{g/kg/min}$. Ele descreve a insuficiência renal aguda como complicação presente em 30% dos casos, sem no entanto descrever os critérios para o diagnóstico de IRA.

Dentre todos os estudos, é difícil de se realizar uma avaliação crítica, pois as amostras de pacientes são na maioria das vezes heterogêneas, os critérios diagnósticos para sepse, choque séptico e IRA são diversos ou até não declarados, e os desfechos avaliados são os mais variados. A dopamina nem sempre é a variável estudada, havendo outros fatores de confusão para o desfecho.

Mortalidade e efeitos adversos

Os efeitos adversos e a mortalidade relacionados à dopamina, descritos em todos os estudos clínicos, estão resumidos nas Tabelas 4 até 7.

DISCUSSÃO

Revisão sistemática

Os passos a serem tomados na prática da Medicina Baseada em Evidências (EBM) são simples e claros:

- 1) identificar uma informação necessária e formular claramente uma questão clínica em termos de população, intervenção (ou evento), e o(s) desfecho(s) procurado(s);
- 2) buscar a evidência relevante, em estudos primários em humanos ou em fontes de evidência sintetizada;
- 3) analisar criticamente a evidência encontrada;
- 4) aplicar a evidência à prática clínica.

Quando se pretende estudar um medicamento, como a dopamina, existem algumas questões a serem feitas sobre a significância clínica do tratamento⁴⁴:

- Qual a magnitude do risco basal da doença (IRA)? Ou seja, sem o tratamento, que proporção de pacientes terá má evolução?

Tabela 4 – Estudos clínicos randomizados: mortalidade e efeitos adversos

	Pacientes	Tipo	Mortalidade	Efeito Adv.	Nota
Marik et al. 1994 ²⁸	adultos 20	sepse	60% grupo dopamina X 50% grupo norepinefr	NR	Não avalia função renal
Martin et al. 1993 ²⁹	adultos 32	sepse	1/16	NR	Não avalia função renal
Hayes et al. 1997 ³⁰	adultos 78	sepse	NR	NR	Não avalia função renal, nem dopamina
Gilbert et al. 1986 ³¹	adultos 54	sepse	6% em 24 h 65% tardia	NR	Não estuda dopamina
Hanneman et al. 1995 ³²	adultos 25	sepse	7/15 grupo Dobutamina 8/10 grupo Dobuta + Nora adrenalina	Aum PoAP; aum shunt pulmonar aum FC; queda PaO2 queda RVS	Não estuda dopamina em dose baixa

NR: não relatado; IAM: infarto agudo de miocárdio; PoAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar; RVS: resistência vascular sistêmica

Tabela 5 – Estudos coorte: mortalidade e efeitos adversos

	Pacientes	Tipo	Mortalidade	Efeito Adv.	Nota
Liaño et al. 1998 ¹⁵	adultos críticos 253	IRA	UTI = 71,5% outros = 31,5%	NR	Não avalia dopamina nem função renal
Brivet et al. 1996 ¹⁴	adultos com IRA 360	IRA	58%	NR	Não estuda dopamina

Tabela 6 - Estudos de revisão sistemática: mortalidade e efeitos adversos

	Pacientes	Tipo	Mortalidade	Efeito adv.	Nota
Rudis et al. 1996 ¹³	MEDLINE	sepse	NR	NR	Não avalia função renal

- O tratamento é eficaz? Ou, existe um efeito real e não devido ao acaso?
- Quais são as direções e magnitudes do efeito terapêutico?
- Há efeitos indesejáveis atribuíveis ao tratamento com a dopamina?
- Quais são os custos econômicos e as consequências do tratamento?
- Os benefícios clínicos do tratamento compensam os efeitos indesejáveis e os custos econômicos?
- A quais pacientes esses resultados são aplicáveis?

1) Formulando a questão: uma boa revisão sistemática baseia-se numa questão bem formulada: “A dopamina tem ou não efeito protetor renal nos pacientes com sepse grave e choque séptico?”. A questão dirige o estudo no momento em que define quais os estudos que

serão incluídos, qual será a estratégia de busca para identificar os estudos primariamente relevantes, e quais os dados que deverão ser extraídos de cada estudo. Formular uma questão pobre resultaria numa revisão pobre.

2) Tipos de estudos incluídos: a revisão deve sempre se basear nas melhores evidências disponíveis; ou seja, os estudos a serem incluídos na revisão devem utilizar métodos que eliminem ao máximo os vieses ao responderem a questão formulada. Assim, as revisões sistemáticas para tratamento e prevenção devem incluir estudos randomizados, controlados, preferencialmente aqueles que utilizem um método cego de alocação. Revisões sistemáticas para métodos diagnósticos devem incluir estudos que comparem independentemente um ou mais testes com um método bem estabelecido (padrão ouro). Antigamen-

te, revisões questionando fatores de risco deviam incluir estudos relevantes caso-controle, coorte, idealmente com análises multivariadas para ajustar a outros fatores de risco bem estabelecidos. Quando não se encontram estudos com o melhor nível de evidência, pode ser apropriado considerar outros níveis de evidência. Assim, para estudarmos a dopamina, buscamos preferencialmente os estudos clínicos randomizados (que não obedeciam os critérios de inclusão); e estudos do tipo séries de caso, caracterizando um nível de qualidade metodológica imediatamente inferior. Outros detalhes particularmente considerados foram a necessidade de cegamento nos ECR e a presença de fatores de confusão.

3) Critérios de inclusão: quão abrangentes devem ser os critérios de inclusão? Além da questão ser clinicamente relevante, os critérios de inclusão devem ser suficientemente sensíveis. Se alguma característica dos pacientes em qualquer grupo pode alterar significativamente o desfecho, então essas características devem ser levadas em conta. Entretanto, critérios de inclusão estritos demais podem limitar os dados na revisão, aumentando assim o risco de se obterem resultados falso-positivos ou falso-negativos. Em nosso estudo, devido ao baixo número de estudos encontrados, tivemos que agrupar estudos com adultos e crianças, e estudos só com adultos ou só com crianças.

4) Estratégias de Busca: o banco de dados eletrônico (MEDLINE, EMBASE) permite acesso relativamente rápido a grandes quantidades de artigos publicados. Porém, estudos têm mostrado que, dependendo do tópico, uma pesquisa MEDLINE identifica apenas de

Tabela 7 – Estudos séries de casos: mortalidade e efeitos adversos

	Pacientes	Tipo	Mortalidade	Evento Adv.	Nota
Meier-Hellman et al. 1997 ³³	adultos 11	choque séptico	4/11	NR	
Regnier et al. 1979 ³⁴	adultos 11	choque séptico	NR	NR	
Regnier et al. 1977 ³⁵	adultos	choque séptico	NR	Aumento do shunt pulmonar	
Veliz-Pintos et al. 1994 ²⁷	crianças 35	choque séptico	30%	NR	
Samii et al. 1978 ³⁶	adultos 20	choque séptico	NR	NR	
Fioretto et al. 1993 ⁷	crianças 104	sepsse	22,1%	NR	sem dopamina
Sanabria et al. 1987 ³⁷	adultos 14	sepsse	8/14 (58%)	NR	Sem dopamina
Shoemaker et al. 1991 ³⁸	adultos	críticos/ sepsse	NR	NR	Sem função renal
Zaritzky et al. 1998 ⁴⁰	crianças 27	estáveis	NR	NR	Estuda o clearance da dopamina
Lherm et al. 1996 ²³	adultos 29	- sepsse (gr 1)	7/14 (gr 1)	NR	
		- choque séptico (gr 2)	10/15 (gr 2)		
Seri et al. 1998 ²⁶	RNPT 23	choque compensado	NR	NR	
Seri et al. 1993 ²⁵	RNPT 61	choque	NR	NR	
Driscoll et al. 1978 ⁸	crianças 24	- 20 cardiopatias congênitas (total = 62,5%)	- 13/20	NR	
		- 4 sepsse	- 4 sepsse		
Desjars et al. 1989 ¹⁷	adultos 25	choque séptico	9/25 (36%)	NR	
Juste et al. 1998 ²²	adultos 17	choque séptico	NR	NR	
Drueck et al. 1986 ⁶⁰	adultos 11	Sepsse	NR	NR	
Rendl-Wenzl et al. 1993 ²⁴	adultos 56	choque séptico	44,6%	NR	
Voerman et al. 1992 ⁴²	adultos 6	choque séptico	NR	NR	Não estuda dopamina
Martin et al. 1990 ²⁹	adultos 24	choque séptico	NR	NR	Não estuda dopamina
De La Cal et al. 1984 ¹⁶	adultos 7	choque séptico	NR	zero	
Ceneviva et al. 1998 ⁴³	crianças	choque séptico	20%	NR	
Ichai et al. 2000 ⁷⁹	Adultos 10	críticos/ 1 choque sépt	50%	NR	
Ichai et al. 2000 ⁸⁰	Adultos 8	críticos	NR	NR	

32% a 91% dos estudos controlados randomizados publicados em revistas que estão indexadas ao MEDLINE. Isto se dá em parte porque a indexação é inadequada, ou porque foram utilizados termos incorretos na estratégia de busca. Mesmo com uma ótima estratégia, a busca eletrônica não identifica artigos de revistas que não estão indexadas no banco de dados. Para minimizar este problema, vários bancos de dados devem ser acessados. Em nosso estudo, procedemos a busca informatizada (MEDLINE, LILACS, EMBASE), utilizando termos adequados, além da busca manual em revistas e em bibliografias de artigos, e o contato direto com pesquisadores, o que tornou o nosso levantamento suficientemente completo⁴⁵.

Vieses na localização e seleção dos estudos:

- Estudos com resultados significantes têm maior probabilidade de serem publicados do que estudos sem resultados significantes, levando ao *viés de publicação*.

- Entre os estudos publicados, aqueles com resultados significantes são mais frequentemente publicados em inglês, mais frequen-

temente citados, e mais repetidamente publicados, levando a *viés de língua*, *viés de citação*, e *viés de publicação múltipla*.

- Em países menos desenvolvidos, estudos com resultados significantes têm maior probabilidade de serem publicados em periódicos indexados em bancos de dados eletrônicos, o que pode levar ao *viés de banco de dados*.

- Os critérios para a inclusão de estudos em uma metanálise podem ser influenciados pelo conhecimento dos resultados de estudos potentes, levando ao *viés de inclusão*⁴⁶.

O valor da metanálise “falha”: em alguns casos, uma metanálise conclusiva pode se tornar impossível, tentando-se manter os princípios metodológicos. Nessas “metanálises falhas”, os métodos de tratamento, tratamentos simultâneos, tempo de seguimento, características dos participantes do estudo, ou objetivos finais que foram medidos podem se mostrar variados demais para permitir uma combinação sensível dos resultados. Uma metanálise exclusivamente baseada em um pequeno número de estudos frequentemente será inconclusiva, mesmo que a estimativa calculada do efeito seja significativa⁴⁷.

Em nosso estudo, podemos considerar que todos esses fatores citados consistiram em obstáculos para a obtenção de resultados positivos. Tratamentos simultâneos com outras catecolaminas em pacientes hemodinamicamente instáveis podem, através de efeito inotrópico, melhorar a pressão de perfusão renal, com ou sem a utilização da dopamina em baixas doses. Estudos que incluíram pacientes adultos e crianças, ou pacientes com diversas patologias, não podem obter conclusões que sejam generalizáveis para qualquer tipo de doente. Por fim, estudos que objetivaram principalmente as medidas hemodinâmicas, quase nunca documentaram de forma homogênea e adequada os parâmetros de função renal.

No presente estudo, a avaliação de sua qualidade nos permite afirmar⁴⁹.

1. Os artigos selecionados tinham como objetivo as questões formuladas por esta revisão sistemática.

2. A busca de estudos em três bancos de dados informatizados e mais a busca manual visou não perder nenhum estudo relevante sobre o assunto.

3. Os critérios de seleção de artigos foram rigorosos, obedecendo à risca os critérios de exclusão.

4. A validade dos artigos foi verificada por meio de qualidade metodológica.

5. A descrição das etapas da revisão consta na metodologia, para torná-la reproduzível.

6. As diferenças entre os estudos devem ser atribuídas apenas ao acaso. Para a metanálise, devem sempre ser aplicados testes de homogeneidade que demonstraram, com um $p=0,05$, que as eventuais diferenças entre os estudos agrupados deviam-se a causalidade.

7. Os cálculos foram realizados através de um programa de *software* desenvolvido especialmente para este fim, para que os resultados fossem os mais precisos possíveis.

Dopamina

Uma das maiores dificuldades em se pesquisar os efeitos da dopamina na função renal é a falha no controle adequado para as suas diversas ações renais diretas e indiretas. Estas incluem: 1- aumento do débito cardíaco; 2- aumento da pressão de perfusão renal; 3- efeito "diurético" sobre o túbulo renal; 4- efeito localizado sobre a resistência vascular renal - efeito vasodilatador renal. É muito difícil diferenciar esses efeitos, especialmente em estudos de investigação clínica, pois ocorre grande interferência entre causas e efeitos.

É muito difícil se relacionar a dose infundida de dopamina com o seu efeito hemodinâmico, provavelmente devido à variabilidade individual no seu clearance. A responsividade vascular periférica às catecolaminas está bastante alterada no choque. Assim, a variabilidade no clearance da dopamina pode adicionar uma instabilidade nessa resposta hemodinâmica. É recomendado que a infusão de agentes potentes como a dopamina seja titulada para os efeitos hemodinâmicos observados, tais como alterações no débito cardíaco e na resistência vascular sistêmica e pulmonar, frequência cardíaca e pressão arterial, em vez de se basear na idéia de que determinada velocidade de infusão produz um certo efeito padrão⁴⁰.

Outras catecolaminas que melhoram o débito cardíaco podem também aumentar o FSR. Após cirurgia cardíaca, dobutamina, dopexamina, e dopamina aumentam o FSR proporcionalmente ao aumento do débito cardíaco. Leier et al.⁵⁵ observaram, em pacien-

tes com ICC, que a dobutamina produziu um maior aumento no clearance de creatinina do que a dopamina. A adrenalina e a noradrenalina estão sendo cada vez mais utilizadas em pacientes com choque séptico. Em ovelhas com sepse, a adrenalina (5 a 40 $\mu\text{g/kg/min}$) produz inicialmente uma queda dose-dependente no FSR, entretanto após 30 minutos ele retoma valores normais e tende a subir. Dados similares têm sido relatados com a noradrenalina⁵⁸.

A dopamina é ou não um vasodilatador renal?

Alguns dados experimentais sugerem que a dopamina pode ter propriedades vasodilatadoras. Vários dos estudos em animais e em humanos foram mal controlados. Inúmeros estudos demonstram um aumento indireto no FSR secundário ao aumento do débito cardíaco, mesmo quando a dopamina é administrada em baixas doses. O efeito "diurético" também é frequentemente observado, e é atribuído a uma atividade específica da dopamina sobre a célula tubular.

Em termos de proteção renal, as suas propriedades benéficas são:

- aumento na oferta de oxigênio através de um aumento moderado no débito cardíaco, com aumento de FSR;
- potencial diminuição na demanda de oxigênio renal, através da inibição da reabsorção de sódio.

Efeitos deletérios:

- a dopamina prejudica o mecanismo de feedback tubuloglomerular, o que pode afetar adversamente o balanço oferta versus consumo de oxigênio
- a diurese não está sempre associada a um aumento do FSR
- a diurese pode mascarar hipovolemia ou hipoperfusão renal
- uma diurese inapropriada pode gerar hipovolemia.

Avaliação dos estudos clínicos

Dentre os estudos do tipo séries de caso, a ausência de grupo controle impossibilita qualquer conclusão com relação ao efeito protetor renal da dopamina. Além disso, vários tratamentos simultâneos foram empregados, tais como volume e drogas inotrópicas, fazendo com que a melhora dos parâmetros de função renal não tivesse origem definida (dopamina ou outras medidas

terapêuticas?). O número de pacientes em cada estudo foi sempre pequeno (7 até 56), a maioria deles com doenças de base diversas. Lherm et al.²³ compararam dois grupos absolutamente diferentes, um com sepse grave e outro com choque séptico, chegando a dois tipos de resultados, um para cada grupo, inferindo assim uma conclusão metodologicamente inadequada.

Todos os estudos, apesar de não fornecerem conclusões para função renal, constataram um aumento no débito urinário quando se utilizou a dopamina em dose baixa, corroborando com este dado já consagrado na literatura, de que a dopamina exerce efeito diurético.

CONCLUSÕES

Não foram encontradas evidências científicas suficientes na literatura que justifiquem o uso da dopamina como tendo efeito protetor renal em pacientes com sepse grave e choque séptico.

Quanto ao desfecho clínico, temos que:

a) A diferença encontrada na mortalidade não foi significativa. As amostras dos estudos não foram de tamanho adequado (erro β grande).

b) Os eventos adversos foram: aumento do shunt pulmonar, taquiarritmias, e aumento da pressão de artéria pulmonar, relatados de forma aleatória, não permitindo uma associação significativa destes eventos com o emprego da dopamina.

SUMMARY

DOPAMINE AND KIDNEY IN SEPSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Acute renal failure has a high morbidity and mortality in critically ill patients. Severe sepsis and septic shock are important risk factors for the development of acute renal failure. Low-dose dopamine (0.5 to 3 $\mu\text{g/kg/min}$) has been used for decades as a renal-protective therapy in such patients, even in the absence of any controlled study to support this concept.

Background. To Check the literature for evidences supporting the routine use of low-dose dopamine in severe sepsis and septic shock.

Methods. Systematic review of the literature, on electronic databasis (MEDLINE, EMBASE and LILACS), and handsearching.

RESULTS. Only five randomized clinical trials were found, but none of them studied renal

outcomes. Eight cases series studies were included on a qualitative review. Dopamine was associated with some adverse effects, such as increase in pulmonary shunting, tachyarrhythmias, and increase in pulmonary artery pressure, that were not statistically significant. Mortality also did not change with the use of dopamine.

CONCLUSIONS. There are no sufficient evidences in the literature to support the routine use of low-dose dopamine as a renal protective agent in severe sepsis and septic shock. [Rev Assoc Med Bras 2003; 49(3): 317-25]

KEY WORDS: Dopamine. Kidney. Sepsis. Severe sepsis.

REFERÊNCIAS

- Brenner BM, editor. The kidney. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996.
- Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346:1533-40.
- Nissenson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int* 1998; 53(Suppl 66):7S-10S.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74:243-8.
- Anderson RJ, Linas SL, Berns AS. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296:1134-8.
- Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994; 124:657-8.
- Fiorotto JR, Moreira FL, Ferrari GF, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Moraes MA. Sepsis em unidade de terapia intensiva pediátrica-UTIP. *Rev Paul Pediatr* 1993; 11:203-9.
- Levin NG, Bernard DB, Johnston PA. Mannitol and loop diuretics in acute renal failure. In: Brenner BM, editor. *Acute renal failure*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1983. p.712-22.
- Fischereder M, Trick CKW, Nath K. A Therapeutic strategies in the prevention of acute renal failure. *Semin Nephrol* 1994; 14:41-52.
- Corwin HL. Acute renal failure in sepsis and multiple organ failure. In: Fein AM, editor. *Sepsis and multiorgan failure*. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p.546-56.
- Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson P. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodological appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996; 24:517-24.
- Golberg LI, McDonald RH, Zimmerman AM. Sodium diuresis produced by dopamine in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1963; 269:1060-3.
- Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med* 1996; 24:525-37.
- Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJM. The French Study Group on Acute Renal Failure. Acute renal failure in intensive care units: causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24:192-8.
- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. Madrid Acute Renal Failure Study Group. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int* 1998; 53(Suppl 66):S16-S24. 1998.
- De La Cal MA, Miravalles E, Pascual T, Esteban A, Ruiz-Santana S. Dose-related hemodynamic and renal effects of dopamine in septic shock. *Crit Care Med* 1984; 12:22-5.
- Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989; 17:426-9.
- Driscoll DJ, Gillette PC, Mcnamara DG. The use of dopamine in children. *J Pediatr* 1978; 92:309-14.
- Flancbaum L, Choban PS, Dasta JF. Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1994; 22:61-6.
- Girbes ARJ, Patten MT, McCloskey BV, Groeneveld AB, Hoogenberg K. The renal and neurohumoral effects of the addition of low-dose dopamine in septic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996; 26:1685-9.
- Henderson IS, Beattie TJ, Kennedy AC. Dopamine hydrochloride in oliguric states. *Lancet* 1980; 2:827-8.
- Juste RN, Panikkar K, Soni N. The effects of low-dose dopamine infusions on haemodynamic and renal parameters in patients with septic shock requiring treatment with noradrenaline. *Intensive Care Med* 1998; 24:564-8.
- Lherm T, Troché G, Rossignol M, Bordes P, Zazzo JF. Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. *Intensive Care Med* 1996; 22:213-9.
- Rendl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fördös A, Sporn P. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993; 19:151-4.
- Seri I, Rudas G, Bors Z, Kanyicska B, Tulassay T. Effects of low-dose dopamine infusion on cardiovascular and renal functions, cerebral blood flow, and plasma catecholamine levels in sick preterm neonates. *Pediatr Res* 1993; 34:742-49.
- Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamics effects of dopamine in the sick preterm neonate. *J Pediatr* 1998; 133:728-34.
- Véliz-Pintos RA, Pérez-Perafán H, Mendoza-Hernandez M. Evaluación de un algoritmo para el manejo de niños con shock séptico. *Rev Mex Pediatr* 1994; 61:267-71.
- Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splenic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354-7.
- Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826-31.
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 1997; 25:926-36.
- Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:873-8.
- Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23:1962-69.
- Meier-Hellmann A, Bredle DL, Specht M, Spies C, Hannemann L, Reinhart K. The effects of low-dose dopamine on splenic blood flow and oxygen uptake in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:31-7.
- Regnier B, Safran D, Carlet J, Teisseire B. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979; 5:115-20.
- Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 3:47-53.
- Samii K, Le Gall J-R, Regnier B, Gory G, Rapin M. Hemodynamic effects of dopamine in septic shock with and without acute renal failure. *Arch Surg* 1978; 113:1414-6.
- Sanabria HR, Hernandez A, Silicani A. Causas de sepsis en la unidad de cuidados intensivos. *Diagnostico* 1987; 20:165-9.
- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: dobutamine and dopamine effects. *Critical Care Med* 1991; 9:672-88.
- Eldadah MK, Schwartz PH, Harrison R, Newth CJL. Pharmacokinetics of dopamine in infants and children. *Critical Care Med* 1991; 19:1008-11.
- Zaritsky A, Lotze A, Stull R, Goldstein DS. Steady-state dopamine clearance in critically ill infants and children. *Crit Care Med* 1988; 16:217-20.
- Richer M, Robert S, Lebel M. Renal hemodynamics during norepinephrine and low-dose dopamine infusions in man. *Crit Care Med* 1996; 24:1150-6.
- Voerman HJ, Stehouwer CDA, Kamp GJ, Schijndel RJ, M, Groeneveld ABJ, Thijs LG. Plasma endothelin levels are increased during septic shock. *Crit Care Med* 1992; 20:1097-01.
- Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory

- pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19.
44. Sinclair CJ. Systematic reviews of randomized trials. In: Hansen TN, McIntosh N. Current topics in neonatology. Edinburgh: W.B. Saunders; 1995.
 45. Counsell C. Formulating questions and locating primary studies for inclusion in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127:381-7.
 46. Egger M, Smith GD. Meta-analysis: bias in location and selection of studies. *BMJ* 1998; 316:61-6.
 47. Smith GD, Egger M. Meta-analysis: unresolved issues and future developments. *BMJ* 1998; 316:221-5.
 48. Cassiere HÁ, Groth M, Niederman MS. Evidence-based medicine: the wolf in sheep's clothing. In: Vincent J.-L., editors. Yearbook of intensive care and emergency medicine. New York: Springer; 1998. p.745-9.
 49. Cook D. Use of evidence-based medicine in evaluation of sepsis therapies. In: Fein AM, editors. Sepsis and multiorgan failure. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p.587-95.
 50. Fink MP, Baggs AG. Animal models of sepsis and septic shock. In: Fein AM, editor. Sepsis and multiorgan failure. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p.596-613.
 51. Lemeshow S, Teres D, Moseley S. Statistical issues in clinical sepsis trials. In: Fein AM, editor. Sepsis and multiorgan failure. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p.614-26.
 52. Fischer CJ, Zheng Y. Interpreting large-scale clinical sepsis trials: a retrospective review. In: Fein AM, editor. Sepsis and multiorgan failure. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p.627-34.
 53. Goldberg LI. Cardiovascular and renal implications of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972; 24:1-29.
 54. Mousdale S, Clyburn PA, Mackie AM, Groves ND, Rosen M. Comparison of the effects of dopamine, dobutamine and dopexamine upon renal blood flow: a study in normal healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25:555-60.
 55. Leier CV. Regional blood flow responses to vasodilators and inotropes in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62:86E-93E.
 56. Parker S, Carlon GC, Isaacs M, Howland WS, Kahn R. Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. *Crit Care Med* 1981; 9:630-2.
 57. Polson RJ, Park GR, Lindop MJ. The prevention of renal impairment in patients undergoing orthotopic liver grafting by infusion of low-dose dopamine. *Anaesthesia* 1987; 42:15-9.
 58. Bersten AD, Rutten AJ. Renovascular interaction of epinephrine, dopamine, and intraperitoneal sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:537-44.
 59. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-74.
 60. Drueck C, Welch GW, Pruitt BA. Hemodynamic analysis of septic shock in thermal injury: treatment with dopamine. *Am Surg* 1978; 44:424-7.
 61. Anderson MR, Blummer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:179-205.
 62. Aurora RN. Preventing renal failure in critically ill patients [Editorial]. *Crit Care Med* 1999; 27:2044-5.
 63. Bellomo R, Cole L, Ronco C. Hemodynamic support and the role of dopamine. *Kidney Int* 1998; 53(Suppl 66):S71-S4.
 64. Bernard GR. Design and conduct of clinical trials in sepsis and critical illness. In: Fein AM, editor. Sepsis and multiorgan failure. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p.581-6.
 65. Bernstein PL, Sterns R. Acute renal failure in sepsis and shock. In: Fein AM, editor. Sepsis and multiorgan failure. Maryland: Williams & Wilkins; 1997. p.243-54.
 66. Cook DJ, Sibbald WJ, Vincent JL, Cerra FB. Evidence based medicine: what is it and what can it do for us? *Crit Care Med* 1996; 24:334-7.
 67. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. "Renal-dose" dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int* 1996; 49:4-14.
 68. Duke GJ, Bersten AD. Dopamine and renal salvage in the critically ill patient. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20:277-302.
 69. Kon V, Ichikawa I. Research seminar: physiology of acute renal failure. *J Pediatr* 1984; 105:351-7.
 70. L'abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107:224-33.
 71. Lee MR. Dopamine and the kidney. *Clin Sci* 1982; 62:439-48.
 72. Moyer VA, Elliott EJ. Evidence-based pediatrics: the future is now. *J Pediatr* 2000; 136:5.
 73. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995; 345:840-2.
 74. Niederman MS. Evidence based medicine in critical care: Will it take us to the cutting edge? [Editorial] *Crit Care Med* 1997; 25:1448-9.
 75. Schwartz LB, Gewertz BL. The renal response to low dose dopamine. *J Surg Res* 1988; 45:574-88.
 76. Szerlip HM. Renal-dose dopamine: fact and fiction. *Ann Intern Med* 1991; 115:153-4.
 77. Thijs A, Thijs LG. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int* 1998; 53(Suppl 66):S34-S37.
 78. Thijs LG. Kidney protection in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 1:5-8.
 79. Ichai C, Soubielle J, Carles M, Giunti C, Grimaud D. Comparison of the renal effects of low to high doses of dopamine and dobutamine in critically ill patients: a single-blind randomized study. *Crit Care Med* 2000; 28:921-8.
 80. Ichai C, Passeron C, Carles M, Bouregba M, Grimaud D. Prolonged low-dose dopamine infusion induces a transient improvement in renal function in hemodynamically stable, critically ill patients: a single-blind, prospective, controlled study. *Crit Care Med* 2000; 28:1329-35.

Artigo recebido: 03/04/02
 Aceito para publicação: 26/02/03