

Guilherme Loures Penna^{1,3},
Diamantino Ribeiro Salgado²,
André Miguel Japiassú¹, Marcelo
Kalichshtein¹, Gustavo Freitas
Nobre¹, Nivaldo Villela², Eliete
Bouskela³

1. Centro de Terapia Intensiva, Casa de
Saúde São José – Rio de Janeiro (RJ),
Brasil.

2. Hospital Universitário Clementino
Fraga Filho – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Laboratório de Pesquisa Clínica e
Experimental em Biologia Vascular
(BioVasc), Centro Biomédico,
Universidade do Estado do Rio de
Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro (RJ),
Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 21 de Junho de 2011

Aceito em 02 de Agosto de 2011.

Autor correspondente:

Guilherme Loures Penna
Rua Dona Mariana, 143 - Sala B 31 -
Botafogo
CEP: 22280-020 - Rio de Janeiro (RJ),
Brasil.
Fone /Fax: (21) 2226-1035
E-mail: guipenna@terra.com.br

Avaliação da microcirculação: uma nova arma no manejo da sepse?

Microcirculatory assessment: a new weapon in the treatment of sepsis?

RESUMO

A evolução para disfunção de múltiplos órgãos ainda é comum na sepse e está relacionada diretamente com a disfunção microcirculatória. Através de pesquisa nas bases de dados PubMed, empregando-se os unitermos microcirculação e sepse, vinte e seis artigos foram selecionados para esta revisão, bem como citações consideradas relevantes extraídas de artigos de revisão. Com o advento da técnica de imagem obtida através de polarização ortogonal, que permite a observação à beira do leito da microcirculação em pacientes críticos,

é possível estabelecer uma relação entre disfunção microvascular e prognóstico, além de observar diretamente o efeito de diferentes intervenções terapêuticas. No entanto, a relação causal entre disfunção microcirculatória e prognóstico adverso na sepse, bem como os efeitos de terapias dirigidas para correção destas anormalidades microcirculatórias ainda precisam ser melhor definidos.

Descritores: Microcirculação/fisiologia; Sepse/fisiopatologia; Disfunção orgânica; Mortalidade; Hemodinâmica; Choque séptico/terapia

INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, apesar da pesquisa da fisiopatologia e tratamento da sepse, sua mortalidade ainda permanece elevada.⁽¹⁾ A evolução para falência de múltiplos órgãos ainda é comum em pacientes sépticos mesmo após restabelecimento da estabilidade hemodinâmica. Isso parece estar relacionado à redistribuição do fluxo sanguíneo entre os órgãos e no interior dos mesmos, evidenciada através de estudos da microcirculação e de alterações celulares de morfologia ou função, como a disfunção mitocondrial.

Estudos da microcirculação realizados através de técnicas invasivas em modelos experimentais de sepse ao longo dos anos 90 descreveram alterações microcirculatórias com expressiva queda da densidade capilar.⁽²⁻⁴⁾ Até então, estudos em humanos dependiam de grandes microscópios utilizados para análise da microcirculação periungueal, que demonstravam redução da velocidade de fluxo capilar em pacientes normotensos com febre.⁽⁵⁾

A técnica de imagem obtida através de polarização ortogonal (OPS – *orthogonal polarization spectral imaging*) permite a avaliação da microcirculação através da mucosa sublingual e outros leitos capilares cobertos por fina camada epitelial (conjuntiva, mucosa retal, vagina e axila de neonatos). A observação ocorre em tempo real e de forma não invasiva, sendo validada em diversos estudos.^(6,7) A técnica de OPS se baseia no reconhecimento de que os objetos iluminados pela luz polarizada obedecem à lei de Beer. Esta lei determina que a constante obtida através da divisão da densidade óptica

do objeto a ser estudado pelo comprimento de onda utilizado é diretamente proporcional à concentração dos constituintes que causam a absorvância, e que, no caso do estudo de microcirculação, é principalmente dado pela hemoglobina. A técnica de OPS permite a avaliação da microcirculação localizada até três milímetros de profundidade, bastando para isso a emissão de energia luminosa na intensidade suficiente, o posicionamento de dois polarizadores de luz de forma ortogonal e a inclusão de uma objetiva apropriada. Esta tecnologia foi incorporada a um aparelho portátil de fácil manuseio. Mais recentemente, foi descrita a técnica denominada *sidestream dark field* (SDF), baseada nos mesmos princípios.⁽⁸⁾

A análise adequada da microcirculação é capaz de fornecer importantes informações. A medida da densidade capilar total corresponde ao total de todos os capilares visíveis no campo que é proporcional ao número de capilares que cruzam três linhas horizontais e três linhas verticais equidistantes, desenhadas na tela. Os capilares são definidos como perfundidos caso possuam fluxo contínuo, sem fluxo, caso não se visualize

fluxo algum, ou de fluxo intermitente, caso permaneça sem fluxo por pelo menos 50% do tempo. A densidade e a proporção de vasos perfundidos podem ser calculadas então por fórmulas matemáticas. Além disso, é possível diferenciar capilares de vênulas pelo seu diâmetro: capilares possuem diâmetro menor que 20 micrometros. A heterogeneidade do fluxo microvascular, marcante na sepse, é obtida através da comparação do fluxo nos quatro quadrantes da imagem.⁽⁹⁾ Verdant et al. demonstraram, em estudo experimental, que as alterações na microcirculação provocadas pela sepse ocorrem de maneira similar na mucosa intestinal e na mucosa sublingual, provavelmente por terem a mesma origem embrionária.⁽¹⁰⁾ Por ser de fácil acesso, a mucosa sublingual foi o local escolhido para estudos da microcirculação em pacientes sépticos.

Evidências de alterações na microcirculação na sepse

A partir da utilização da técnica OPS, vários estudos relacionando sepse e microcirculação foram publicados nos últimos anos (Quadro 1). Inicialmente, De Backer e colabora-

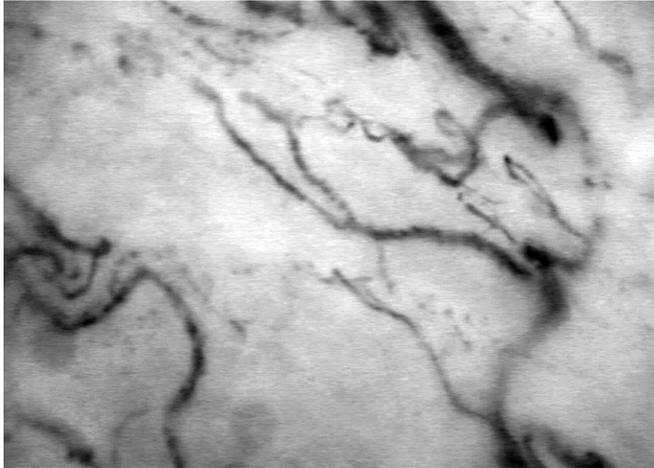
Quadro 1 - Principais artigos publicados relacionando microcirculação e sepse

Autor	Ano	Periódico	Método	Título
Lam et al. ⁽²⁾	1994	J Clin Invest.	Experimental	Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis.
Piper et al. ⁽³⁾	1996	Am J Respir Crit Care Med.	Experimental	Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis.
Farquhar et al. ⁽⁴⁾	1996	J Surg Res.	Experimental	Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis.
De Backer et al. ⁽¹¹⁾	2002	Am J Respir Crit Care Med.*	Clínico	Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis.
Sakr et al. ⁽¹²⁾	2004	Crit Care Med.*	Clínico	Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock.
De Backer et al. ⁽²⁴⁾	2006	Crit Care Med.*	Clínico	Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis.
Sakr et al. ⁽²⁰⁾	2007	Crit Care Med.*	Clínico	Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis.
Trzeciak et al. ⁽¹³⁾	2008	Intensive Care Med.*	Clínico	Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis.
Verdant et al. ⁽¹⁰⁾	2009	Crit Care Med.*	Experimental	Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis.
Dubin et al. ⁽¹⁹⁾	2009	Crit Care Med.*	Clínico	Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study.
Bücheler et al. ⁽²³⁾	2009	Crit Care Med.*	Clínico	Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock.
Pottecher et al. ⁽²¹⁾	2010	Intensive Care Med.*	Clínico	Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients.
Boerma et al. ⁽²⁶⁾	2010	Crit Care Med.*	Clínico	Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial.
Su et al. ⁽³⁰⁾	2010	Shock.*	Experimental	Effects of a novel anticoagulant compound (TV7130) in an ovine model of septic shock.
Salgado et al. ⁽²⁹⁾	2011	Shock.*	Experimental	Sublingual microcirculatory effects of enalaprilat in an ovine model of septic shock.

*Estudos que utilizaram *orthogonal polarization spectral imaging* (OPS)/*sidestream dark field* (SDF).

dores evidenciaram a redução da densidade capilar funcional, redução da proporção de capilares perfundidos, e heterogeneidade de fluxo com a presença de capilares sem fluxo (*no flow*) em pacientes com sepse grave quando comparado a um indivíduo saudável (Figura 1).⁽¹¹⁾

A



B

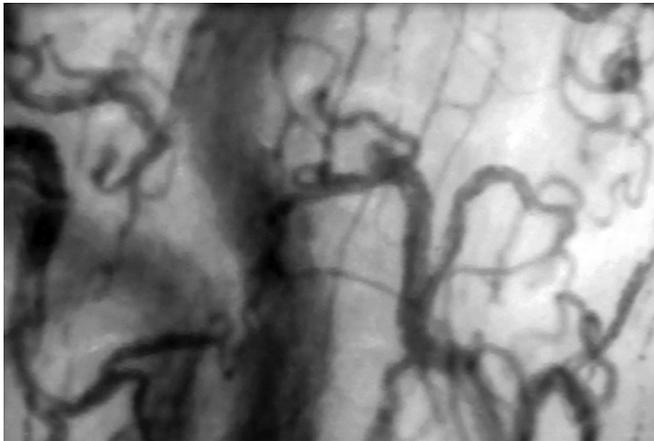


Figura 1 - Imagens obtidas através da técnica de OPS em um paciente internado no Centro de Terapia Intensiva da Casa de Saúde São José: A) Durante o choque séptico; B) Após recuperação do choque, logo antes da extubação.

Posteriormente foi demonstrado que alterações persistentes na microcirculação de pacientes sépticos estão associadas a pior prognóstico.⁽¹²⁾ Neste estudo, os autores acompanharam a microcirculação diariamente com o OPS a partir do primeiro dia de choque séptico e o exame foi repetido até a resolução do choque ou óbito do paciente. Na análise do primeiro exame, os pacientes sobreviventes demonstraram densidade capilar semelhante aos não sobreviventes. Entretanto, os não-sobreviventes permaneceram com a densidade capilar reduzida, mesmo aqueles que obtiveram resolução do choque inicial. É interessante ressaltar que mesmo após a melhora de

parâmetros hemodinâmicos globais, apenas a análise da microcirculação foi capaz de distinguir os sobreviventes dos pacientes que evoluíram com falência de múltiplos órgãos. Dada a importância da microcirculação na oxigenação tecidual, o seu comprometimento pode levar à hipóxia tecidual, mesmo quando a oferta global de oxigênio está preservada. Em outro estudo, Trzeciak et al. também demonstraram que a velocidade de fluxo capilar possui íntima relação com o prognóstico do paciente.⁽¹³⁾ Nesse estudo, a análise da microcirculação foi obtida durante as primeiras três horas do *'early goal directed therapy'* (EGDT)⁽¹⁴⁾ e repetida de 3 a 6 horas após o primeiro exame. O escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) foi calculado no início do EGDT e após 24 horas. Entre 33 pacientes, 48% obtiveram queda de pelo menos 2 pontos no SOFA. Idade, escore *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II e hemodinâmica global não diferiu de forma significativa entre os grupos. Entre os pacientes que apresentaram queda no escore SOFA, 88% apresentaram melhora de 23% no fluxo microcirculatório, em média. Os que não melhoraram o escore de SOFA tiveram piora de 5% do fluxo da microcirculação. Portanto, a melhora da perfusão da microcirculação parece estar relacionada à redução da possibilidade de falência orgânica.

Os parâmetros de monitorização hemodinâmica utilizados no EGDT como pressão venosa central, saturação venosa central, pressão arterial e débito urinário devem sempre ser otimizados no tratamento da sepse, principalmente na abordagem inicial, pois já demonstraram serem úteis inclusive na redução da mortalidade. Entretanto eles não guardam relação direta com mudança na perfusão da microcirculação, que é um importante fator prognóstico.⁽¹⁵⁾

Possíveis explicações fisiopatológicas

Alguns fatores podem explicar o surgimento da disfunção microvascular observadas na sepse. Primeiramente, o equilíbrio de produção e liberação de substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras está comprometido, levando a um menor fluxo microvascular. Também ocorre a maior produção de radicais livres de oxigênio, que reagem com óxido nítrico, diminuindo o seu nível efetivo intracelular necessário para ativação da enzima guanilato ciclase, que por sua vez é responsável pela produção de GMP cíclico, mediador do relaxamento da musculatura lisa.⁽¹⁶⁾ Além disso, normalmente o endotélio funciona como uma barreira anti-adesiva para os componentes sanguíneos. Entretanto, na sepse, a presença de endotoxinas provoca um efeito pró-adesivo e pró-trombótico entre hemácias, leucócitos e plaquetas ao endotélio vascular, justificando uma alteração no fluxo capilar.⁽¹⁷⁾ A atuação de radicais livres do oxigênio também leva a maior adesão de leucócitos, plaquetas e hemácias ao endotélio vascular (Figura 2).⁽¹⁸⁾

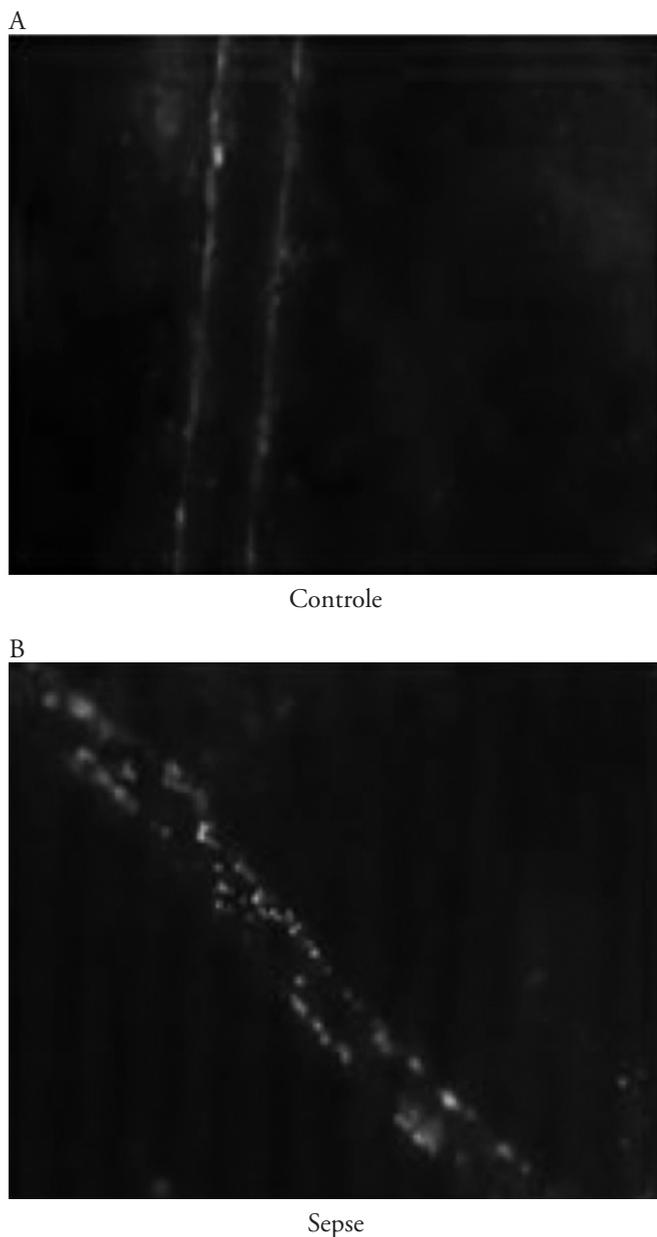


Figura 2 - Imagens obtidas através da técnica de Microscopia Intravital no Laboratório de Pesquisa Clínica e Experimental em Biologia Vascular da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, em animal experimental demonstrando a adesão de leucócitos na parede do vaso no choque séptico. A) Controle; B) Durante sepse.

Efeito das diferentes intervenções terapêuticas

Pacientes com sepse sofrem uma grande quantidade de intervenções terapêuticas e muitas alteram a microcirculação. É razoável entender que em caso de hipotensão importante, a microcirculação estará comprometida. Entretanto é difícil estabelecer qual a pressão arterial média (PAM) ideal para se otimizar o fluxo microcirculatório. Dubin et al. avaliaram a microcirculação de 20 pacientes em choque séptico com PAM

de 65 mmHg. Posteriormente, através do aumento da infusão de noradrenalina, repetiram a avaliação com PAM de 75 e 85 mmHg. A perfusão microvascular não se alterou de forma significativa quando analisado o conjunto dos pacientes, havendo uma grande variabilidade interindividual. No entanto, a densidade capilar aumentou em pacientes com alteração microcirculatória no exame de base e piorou nos pacientes com exame basal normal.⁽¹⁹⁾ De forma semelhante, Sakr et al. demonstraram que a transfusão de 1 a 2 concentrados de hemácias não produziu melhora do fluxo microcirculatório numa análise que reuniu 35 pacientes em sepse grave, mas observaram considerável variabilidade individual aonde os pacientes com pior perfusão microcirculatória basal melhoraram de forma considerável a perfusão capilar.⁽²⁰⁾ Portanto, para se otimizar a microcirculação é necessário que ela esteja sendo monitorizada.

Um outro estudo recente procurou observar a influência de fatores reológicos na microcirculação. Um grupo de pacientes foi submetido à manobra de *'passive leg raising'* e posteriormente a infusão de solução cristalóide e houve um aumento semelhante do débito cardíaco, da densidade capilar funcional, índice de fluxo microcirculatório e de proporção de capilares perfundidos com as duas manobras, não demonstrando haver influência de fator reológico ao menos com a infusão de uma quantidade limitada de volume.⁽²¹⁾ Recentemente, Ospina-Tascón et al. compararam a infusão de volume, cristalóide ou colóide, em pacientes com sepse grave há menos de 24 horas com pacientes com mais de 48 horas de diagnóstico. Houve aumento significativo da densidade e da perfusão de pequenos vasos. Entretanto, esse aumento foi restrito ao grupo com sepse recente, o que demonstra a importância da precocidade para a otimização da microcirculação. Os efeitos observados na microcirculação não guardaram relação com parâmetros hemodinâmicos globais ou com o tipo de solução utilizada para expansão volêmica.⁽²²⁾

Outras drogas que não vasopressores também podem influenciar a microcirculação. A hidrocortisona e a proteína C ativada, agentes utilizados em pacientes em sepse grave, parecem melhorar a perfusão capilar embora o mecanismo de como isso ocorra ainda não esteja claro.^(23,24) A nitroglicerina, agente vasodilatador doador de óxido nítrico (NO), em tese, pode melhorar a heterogeneidade do fluxo microcirculatório e realizar recrutamento capilar, o que inclusive já foi descrito.⁽²⁵⁾ Entretanto, tais benefícios não foram observados em estudo randomizado e duplo cego que infundiu nitroglicerina ou placebo em pacientes com choque séptico após ressuscitação volêmica e estabilização hemodinâmica.⁽²⁶⁾ Neste estudo, porém, os parâmetros microcirculatórios melhoraram consideravelmente na fase de estabilização clínica inicial de modo que não existia muito o que ser otimizado posteriormente.⁽²⁷⁾ No que tange a agentes sedativos, o propofol reduziu a densidade capilar em 9,1%,⁽²⁸⁾ mas o seu efeito em pacientes com

sepsis ainda está para ser elucidado. Estudos experimentais já começaram a investigar o papel de possíveis intervenções terapêuticas visando um melhor fluxo microcirculatório, como realizado com o enalapril⁽²⁹⁾ e com a substância anticoagulante TV7130⁽³⁰⁾ indicando uma tendência da pesquisa experimental e clínica nos próximos anos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disfunção microcirculatória, possui relação direta com um pior prognóstico. O comprometimento da microcirculação na sepsis ocorre de forma heterogênea, com áreas com capilares apresentando fluxo muito lento ou mesmo sem fluxo, próximas a áreas com perfusão capilar preservada, fazendo que parte de um órgão esteja isquêmico mesmo quando a oferta global de oxigênio para esse mesmo órgão estiver preservada. Ainda não se sabe se existe uma relação de causalidade e se a alteração da microcirculação pode ser mais do que um marcador, sendo esperados estudos que testem a microcirculação como uma arma efetiva na terapêutica da sepsis.

ABSTRACT

The progression into multi-organ failure continues to be a common feature of sepsis and is directly related to microcirculatory dysfunction. Based on a PubMed database search using the key words microcirculation and sepsis, twenty-six articles were selected for this review. The relevant references from these articles were also selected and included in this analysis. Orthogonal polarization spectral imaging allows for the bedside assessment of the microcirculation of critically ill patients. Such imaging has established a correlation between microvascular dysfunction and patient outcomes, which allows practitioners to directly assess the effects of therapeutic interventions. However, the causal relationships between microcirculatory dysfunction, adverse outcomes, and the effects of therapies aimed at these microcirculatory changes in sepsis, are not clear.

Keywords: Microcirculation/physiology; Sepsis/physiopathology; Organ dysfunction; Mortality; Hemodynamics; Shock, septic/therapy

REFERÊNCIAS

1. Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med.* 2002;347(13):966-7.
2. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest.* 1994;94(5):2077-83.
3. Piper RD, Pitt-Hyde M, Li F, Sibbald WJ, Potter RF. Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):931-7.
4. Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res.* 1996;61(1):190-6.
5. Weinberg JR, Boyle P, Thomas K, Murphy K, Tooke JE, Guz A. Capillary blood cell velocity is reduced in fever without hypotension. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1991;10(1):13-9.
6. Harris AG, Sinitsina I, Messmer K. The Cytoscan Model E-II, a new reflectance microscope for intravital microscopy: comparison with the standard fluorescence method. *J Vasc Res.* 2000;37(6):469-76.
7. Mathura KR, Vollebregt KC, Boer K, De Graaff JC, Ubbink DT, Ince C. Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation. *J Appl Physiol.* 2001;91(1):74-8.
8. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 4:S13-9.
9. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
10. Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, Clausi CM, Su F, Wang Z, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis. *Crit Care Med.* 2009;37(11):2875-81.
11. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):98-104.
12. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825-31.
13. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) investigators. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2210-7.
14. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
15. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010;16(3):250-4.
16. Cepinskas G, Wilson JX. Inflammatory response in

- microvascular endothelium in sepsis: role of oxidants. *J Clin Biochem Nutr.* 2008;42(3):175-84.
17. Eichelbrönnner O, Sielenkämper A, Cepinskas G, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1865-70.
 18. Singer G, Urakami H, Specian RD, Stokes KY, Granger DN. Platelet recruitment in the murine hepatic microvasculature during experimental sepsis: role of neutrophils. *Microcirculation.* 2006;13(2):89-97.
 19. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92.
 20. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, Verdant C, Dubois MJ, Koch M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35(7):1639-44.
 21. Pottecher J, Deruddre S, Teboul JL, Georger JF, Laplace C, Benhamou D, et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1867-74.
 22. Ospina-Tascón G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):949-55.
 23. Büchele GL, Silva E, Ospina-Tascón GA, Vincent JL, De Backer D. Effects of hydrocortisone on microcirculatory alterations in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1341-7.
 24. De Backer D, Verdant C, Chierego M, Koch M, Gullo A, Vincent JL. Effects of drotrecogin alfa activated on microcirculatory alterations in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1918-24.
 25. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet.* 2002;360(9343):1395-6.
 26. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38(1):93-100.
 27. Favory R, Salgado D, Vincent JL, De Backer D. Can normal be more normal than normal? *Crit Care Med.* 2010;38(2):737-8; author reply 738.
 28. Koch M, De Backer D, Vincent JL, Barvais L, Hennart D, Schmartz D. Effects of propofol on human microcirculation. *Br J Anaesth.* 2008;101(4):473-8.
 29. Salgado DR, He X, Su F, de Sousa DB, Penaccini L, Maciel LK, et al. Sublingual microcirculatory effects of enalaprilat in an ovine model of septic shock. *Shock.* 2011;35(6):542-9.
 30. Su F, Huang H, He X, Simuen D, Xie J, Orbach A, et al. Effects of a novel anticoagulant compound (TV7130) in an ovine model of septic shock. *Shock.* 2010;34(6):622-7.