

Igor Alexandre Côrtes Menezes<sup>1</sup>, Cláudio Leinig Pereira da Cunha<sup>2</sup>, Hipólito Carraro Júnior<sup>1</sup>, Alain Marcio Luy<sup>1</sup>

## Uso do índice de perfusão para avaliar reatividade microvascular no choque séptico após ressuscitação volêmica

*Perfusion index for assessing microvascular reactivity in septic shock after fluid resuscitation*

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

2. Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

### RESUMO

**Objetivo:** Os distúrbios microcirculatórios estão implicados no prognóstico do choque séptico. A hiporresponsividade microvascular pode ser avaliada por meio do índice de perfusão, derivado da oximetria de pulso e hiperemia reativa. Com utilização do índice de perfusão, investigamos a hiperemia reativa e sua relação com a perfusão periférica e os parâmetros clínico-hemodinâmicos no choque séptico.

**Métodos:** Avaliaram-se 82 pacientes, 47 deles com choque séptico e 35 controles. Os exames foram realizados dentro de 24 horas após a admissão. O índice de perfusão foi avaliado antes e após uma oclusão do fluxo sanguíneo durante 3 minutos, utilizando-se análise de resposta temporal por 5 minutos. O índice de perfusão foi também avaliado nas fases hiperêmicas, principalmente com derivação de mecanismos mecanossensitivos ( $\Delta\text{IP}_{0-60}$ ) e metabólicos ( $\Delta\text{IP}_{60-120}$ ). Realizaram-se testes de correlação entre a hiperemia reativa e dados clínicos hemodinâmicos.

**Resultados:** A hiperemia reativa, medida pelo índice de perfusão, foi significativamente mais baixa no choque séptico apenas até 45 segundos após a desinflação do manguito. No período restante, não houve diferenças estatisticamente

significantes entre os grupos. Os picos de índice de perfusão foram similares entre os grupos, embora o pico tenha sido atingido de forma mais lenta no grupo séptico. Os valores de  $\Delta\text{IP}_{0-60}$  foram mais baixos no choque [1% (-19% - -40%) versus 39% (6% - 75%);  $p = 0,001$ ]. No entanto, o  $\Delta\text{IP}_{60-120}$  foi similar entre os grupos [43% (18% - 93%) versus 48% (18% - 98%);  $p = 0,58$ ]. O tempo até o pico do índice de perfusão se correlacionou de forma positiva com o SOFA e negativamente com os níveis de proteína C-reativa. O pico de índice de perfusão se correlacionou de forma positiva com as doses de vasopressores; os valores de  $\Delta\text{IP}_{60-120}$  tiveram correlação positiva com o nível de proteína C-reativa e as doses de vasopressores. Não ocorreram outras correlações significantes.

**Conclusões:** Este estudo com base no índice de perfusão sugere que o choque séptico promove hiporresponsividade vascular periférica, enquanto a reatividade vascular posterior é consideravelmente preservada. Estes resultados demonstram resposta hiperêmica periférica dependente do tempo e significativa reserva isquêmica no choque séptico.

**Descritores:** Índice de perfusão; Choque séptico; Hiperemia; Microcirculação

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 19 de agosto de 2017

Aceito em 25 de dezembro de 2017

#### Autor correspondente:

Igor Alexandre Côrtes de Menezes  
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná  
Rua General Carneiro, 181 - Alto da Glória  
CEP: 80060-900 - Curitiba (PR), Brasil  
E-mail: igoracmenezes1@gmail.com

**Editor responsável:** Flávia Ribeiro Machado

DOI: 10.5935/0103-507X.20180027



## INTRODUÇÃO

O choque séptico, falência circulatória devida à sepse que leva à hipoperfusão tissular, continua a ser uma síndrome clínica com elevada mortalidade.<sup>(1)</sup> Identificaram-se, na sepse humana, distúrbios microvasculares, mesmo após correção hemodinâmica sistêmica,<sup>(2)</sup> sendo sua severidade correlacionada com os desfechos.<sup>(2,3)</sup> Entre os principais distúrbios, encontram-se a disfunção endotelial e a hiporresponsividade vascular.<sup>(3,4)</sup> A hiporresponsividade vascular é causada por múltiplos comprometimentos da homeostase vascular e danos vasculares.<sup>(5)</sup> A evidência clínica sugere fortemente que a hiporreatividade vascular, conforme avaliada em artérias dependentes de óxido nítrico (NO - *nitric oxide*) na microcirculação do tecido esquelético, pode contribuir para a hipoperfusão periférica e a severidade da falência de órgãos no choque séptico.<sup>(4,6)</sup>

No entanto, quando os exames são realizados em tecidos cutâneos, alguns resultados parecem contraditórios. Em estudo realizado com pacientes críticos (um terço deles com sepse), a reatividade vascular não foi diferente entre os diferentes graus de comprometimento dos órgãos.<sup>(7)</sup> Outro estudo demonstrou que a reatividade endotelial cutânea permanece intacta no choque séptico.<sup>(8)</sup> Finalmente, quando comparados aos controles, neonatos sépticos demonstraram aumento da reatividade vascular cutânea.<sup>(9)</sup> Recentemente tem ocorrido um crescente interesse no monitoramento do choque por meio de leitos vasculares não vitais, como a circulação cutânea.<sup>(10,11)</sup> Assim, é necessário que se obtenha uma melhor compreensão da reatividade vascular periférica no choque séptico.

A hiperemia reativa pós-oclusão, um teste conhecido de reatividade vascular, refere-se a um aumento do fluxo sanguíneo para os órgãos acima dos níveis basais, após a liberação de breve oclusão arterial. Este aumento de fluxo estima a resposta vascular à máxima demanda tissular, tornando este um exame atraente para monitorar as condições de hipoperfusão, como o choque séptico.<sup>(4,12)</sup> Estão envolvidos múltiplos mecanismos dependentes de órgãos: biodisponibilidade de NO, nervos sensitivos, reflexo mio gênico, fatores hiperpolarizantes e metabólitos da ciclo-oxigenase.<sup>(12)</sup>

Os novos oxímetros podem calcular o índice de perfusão (IP) por meio do sinal do fotopletismógrafo de pulso, principalmente para a microcirculação cutânea,<sup>(13)</sup> e indiretamente medir as variações da perfusão.<sup>(14)</sup> A hipoperfusão medida pelo IP mostrou ser capaz de prever a mortalidade

na sepse,<sup>(15)</sup> e relatos recentes demonstraram que a hiperemia reativa pode ser avaliada por meio do IP.<sup>(16,17)</sup>

Este estudo preliminar objetivou utilizar o IP para avaliar a reatividade vascular global no choque séptico, usando a resposta ao tempo da hiperemia reativa. Pretendeu também verificar o relacionamento entre esse parâmetro, a perfusão periférica, a macro-hemodinâmica sistêmica, as doses de vasopressores e os escores de falência de órgãos.

## MÉTODOS

Todos os participantes ou respectivos representantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (protocolo número 685.344/2014). O protocolo do estudo teve conformidade às normas éticas nacionais e internacionais de pesquisa em seres humanos (segundo a Declaração de Helsinki).

Este estudo observacional transversal foi conduzido na unidade de terapia intensiva (UTI) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná entre setembro de 2014 e abril de 2016. Selecionaram-se, para o estudo, pacientes adultos, consecutivamente admitidos com o diagnóstico de choque séptico ou dentro de 24 horas após o início de choque séptico em pacientes previamente admitidos por outras causas.

Segundo as definições de consenso internacionalmente aceitas por ocasião do início do estudo,<sup>(18,19)</sup> definiu-se sepse com base na evidência clínica de infecção e dois ou mais dos seguintes fenômenos: (1) febre com temperatura axial superior a 38°C ou hipotermia (temperatura axial < 36°C), (2) taquicardia (frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto), ou (3) taquipneia (frequência superior a 20 respirações por minuto), ou necessidade de ventilação mecânica, (4) leucocitose (mais de 12.000 células/mm<sup>3</sup>) ou leucopenia (menos de 4.000 células/mm<sup>3</sup>), ou proporção superior a 10% de bastonetes para polimorfonucleares. Definiu-se choque séptico como sepse acompanhada de hipotensão e/ou hipoperfusão, representada por hiperlactatemia aguda (independentemente da pressão arterial), mesmo após expansão inicial do volume, e com necessidade de vasopressores.

Foram excluídos pacientes com hepatopatia/coagulopatia grave, endocardite infecciosa, esclerose sistêmica e arteriopatia obstrutiva grave. Escolhemos estes critérios para reduzir os riscos de possíveis complicações hemorrágicas e isquêmicas do procedimento.

## Controles

Realizou-se avaliação da hiperemia reativa com uso de IP também em amostra de conveniência de pacientes pareados segundo idade e sexo, e sem sinais de infecção clínica ou doença aguda. Dada a importância da hipotensão, do *diabetes mellitus* e do tabagismo para a reatividade microvascular,<sup>(17)</sup> procurou-se realizar um pareamento aproximado dos grupos quanto a estes fatores.

Todos os pacientes receberam cobertura antibiótica de amplo espectro. O suporte hemodinâmico local foi: pressão venosa central de 8 - 12mmHg; pressão arterial média (PAM) superior a 65mmHg; débito urinário superior a 0,5mL/kg/hora; e saturação venosa central de oxigênio (ScvO<sub>2</sub>) superior a 70%.<sup>(19,20)</sup> Inicialmente, todos os pacientes receberam 30mL/kg de fluidos cristaloides durante 1 hora. A administração de fluidos foi mantida até falta de resposta ao teste de elevação passiva dos membros ou ausência de variações respiratórias no diâmetro da veia cava inferior (Samsung Medison Ultrasound; Seul, Coreia). Nos casos em que a PAM permaneceu inferior a 65mmHg após a administração de fluidos, estabeleceu-se diagnóstico de choque séptico, e procedeu-se à titulação da dose de norepinefrina, para manter PAM superior a 65mmHg. Os intensivistas permaneceram cegos quanto às variáveis de perfusão periférica. O tempo de reenchimento capilar também foi avaliado, sendo considerado prolongado se acima de 4,5 segundos.

As informações coletadas incluíram características demográficas, diagnóstico de admissão, comorbidades, e escores *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). A avaliação dos pacientes ocorreu dentro de 24 horas após a admissão à UTI com o diagnóstico de choque, ou dentro de 24 horas após o início do choque em pacientes previamente admitidos por outras causas. Todas as variáveis hemodinâmicas, metabólicas e de IP foram medidas após ressuscitação volêmica.

Obtiveram-se amostras simultâneas para gasometria de sangue de cateteres arterial e venoso central. As amostras foram obtidas em seringas heparinizadas de 3mL. A análise da gasometria sanguínea e da concentração de lactato foi determinada com utilização de um aparelho de gasometria GEM premier 3000 (Barcelona, Espanha). A ScvO<sub>2</sub> foi calculada a partir de amostra obtida do cateter venoso central. A diferença da pressão parcial de dióxido de carbono veno-arterial (Pv-aCO<sub>2</sub>) foi calculada como a diferença entre as pressões parciais de dióxido de carbono do sangue venoso central (PcvCO<sub>2</sub>) e a pressão parcial de

dióxido de carbono arterial (PaCO<sub>2</sub>). Coletamos também outros dados, inclusive local primário e tipo de infecção, e causa do óbito.

## Hiperemia reativa medida pelo índice de perfusão

Os índices de perfusão foram medidos com a instalação de um oxímetro de pulso (Masimo Radical, Masimo-Corp. CA). Todos os exames foram conduzidos por um mesmo investigador. Todos os estudos foram conduzidos após ressuscitação e pelo menos uma hora de estabilidade hemodinâmica (sem alterações na dose de vasopressor ou bolos de fluidos) em sala com temperatura controlada (25°C). O oxímetro de pulso foi instalado no dedo indicador. O IP foi medido por um período de 5 minutos (valor basal), após estabilização do sinal. Subsequentemente, inflou-se um manguito de esfigmomanômetro ao redor do braço homolateral com pressão 30 a 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica, para ocluir o fluxo arterial por um período de 3 minutos.<sup>(4,6,17)</sup>

Ocorreu hiperemia reativa quando da deflação do manguito. O IP foi determinado a cada 15 segundos, por um período de 5 minutos, para criar uma curva de variação do IP ( $\Delta$ IP) como função do tempo. A variação do IP ( $\Delta$ ) foi calculada em cada momento de avaliação com uso da fórmula a seguir:

$$\Delta IP: IP \text{ medido} - IP \text{ basal} / IP \text{ basal} \times 100$$

O pico de IP (pico  $\Delta$ IP) e o tempo até atingir o pico (tempo até o pico) também foram medidos. Em seguida, a média dos deltas de IP foi determinada entre zero a 60 segundos após a deflação do manguito ( $\Delta IP_{0-60}$ ) e 60 a 120 segundos após a deflação do manguito ( $\Delta IP_{60-120}$ ). Escolheram-se especialmente estes intervalos de tempo com a finalidade de avaliar as fases de hiperemia reativa geradas principalmente por fatores mecanossensoriais e metabólicos, respectivamente.<sup>(21)</sup> Os valores de  $\Delta IP_{0-60}$  e  $\Delta IP_{60-120}$  foram comparados entre os grupos.

## Análise estatística

Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade da amostra. Os valores não paramétricos são expressos como medianas/variações interquartis, e as variáveis categóricas são expressas como porcentagens. Utilizaram-se o teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado para determinar a significância estatística das diferenças entre variáveis não paramétricas e categóricas, respectivamente. Conduziram-se análises de correlação de Spearman para

determinar o relacionamento entre hiperemia reativa e os parâmetros clínico/hemodinâmicos. Utilizou-se, para as análises, o programa GraphPad Prism 3.02. O nível de significância considerado foi de  $p < 0,05$ . Como este foi o primeiro estudo na literatura a utilizar este delineamento para avaliação do choque séptico (análise de tempo até a resposta com uso de IP), não se procedeu ao cálculo exato do tamanho da amostra. Para minimizar esta questão, observamos os tamanhos de amostras utilizados por outros estudos da literatura com delineamento semelhante, variando entre 15 e 42 pacientes no grupo de pacientes sépticos e 15 e 38 pacientes no grupo controle.<sup>(4,6,7)</sup>

## RESULTADOS

Incluíram-se 47 pacientes com choque séptico. A mortalidade hospitalar por choque séptico foi de 46,8% (22/47). Os dados clínicos, demográficos e hemodinâmicos dos pacientes são apresentados pela tabela 1. Como um todo, tais dados descrevem uma população heterogênea de pacientes críticos, típica da sepse. O grupo controle incluiu 35 pacientes. Não houve diferenças entre os grupos em termos de idade, sexo, prevalência de hipertensão, diabetes ou tabagismo. O grupo com choque séptico mostrou um aumento estatisticamente significativo da frequência cardíaca, valores similares de pressão arterial e redução da perfusão periférica medida pelo IP. Além disto, existiam, no grupo com sepse, nove pacientes (19%) com tempo de preenchimento capilar prolongado, e nenhum no grupo controle.

A figura 1 e a tabela 2 mostram o  $\Delta$ IP após a deflação do manguito de esfigmomanômetro. Ocorreram níveis evidentes e estatisticamente significantes mais baixos de  $\Delta$ IP no Grupo choque séptico em comparação ao Grupo controle, apenas 15, 30 e 45 segundos após a deflação do manguito. No restante do período avaliado, não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

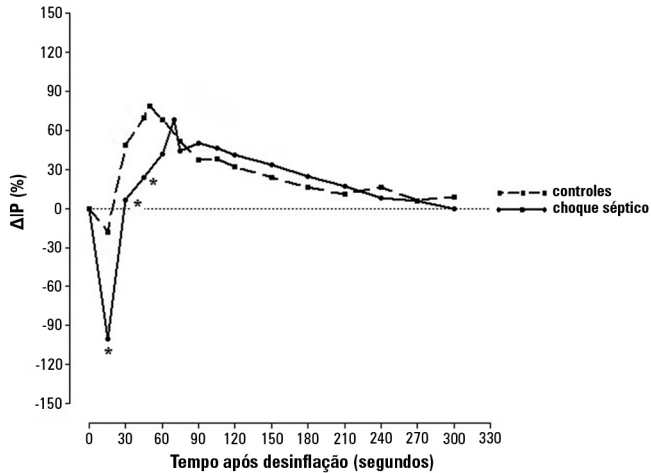
A tabela 3 apresenta o tempo até alcançar o pico de IP, o pico de IP (pico  $\Delta$ IP), a média de  $\Delta$ IP medido no intervalo do primeiro minuto ( $\Delta$ IP<sub>0-60</sub>) e no intervalo do segundo minuto ( $\Delta$ IP<sub>60-120</sub>) após a desinflação do manguito do esfigmomanômetro. Os picos de IP foram similares entre os grupos, embora o pico tenha sido atingido mais lentamente no grupo de pacientes sépticos. Além disto, a hiperemia reativa foi menor no grupo séptico na fase inicial/mecanossensorial representada pelo  $\Delta$ IP<sub>0-60</sub>. No entanto, não ocorreram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos na hiperemia reativa na última fase (metabólica) representada pelo  $\Delta$ IP<sub>60-120</sub>.

**Tabela 1** - Dados demográficos, clínicos e valores basais de índice de perfusão dos pacientes controle e daqueles com choque séptico após ressuscitação volêmica

Parâmetros	Controle n = 35	Choque séptico n = 47	Valor de p
Clínicos			
Idade (anos)	63 (57 - 67)	59 (45 - 74)	0,757
Sexo (f/m)	17/18	22/25	0,874
Hipertensão arterial n (%)	15 (42)	21 (46)	0,869
Diabetes mellitus	8 (23)	11 (23)	0,953
Tabagismo	5 (14)	8 (17)	0,737
Escore APACHE II	N/A	20 (14 - 23)	---
Escore SOFA	N/A	10 (8 - 12)	---
Origem da infecção n (%)			
Respiratória	0	15 (31)	---
Abdominal	0	24 (51)	---
Urinária	0	4 (9)	---
Outras	0	4 (9)	---
Dose de noradrenalina ( $\mu$ g/kg/minuto)	0	0,4 (0,3 - 0,8)	---
Uso de vasopressina n (%)	0	13 (28)	---
Proteína C-reativa (mg/dL)	N/A	26 (19 - 32)	---
Hemodinâmicos			
PAM (mmHg)	93 (74-97)	81 (74 - 93)	0,070
FC (bpm)	66 (61-76)	105 (95 - 117)	< 0,001*
ScvO <sub>2</sub> (%)	N/A	74 (67 - 81)	---
Débito urinário (mL/kg/hora)	N/A	0,4 (0,1 - 0,9)	---
Pv-aCO <sub>2</sub> (mmHg)	N/A	5 (4 - 8)	---
Lactato arterial (mmol/L)	N/A	1,8 (1,2 - 2,5)	---
Perfusão periférica			
IP basal	5,6 (2,3 - 9,3)	3,6 (0,9 - 5,7)	0,013*

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; N/A - não se aplica/não disponível; PAM - pressão arterial média; FC - frequência cardíaca; ScvO<sub>2</sub> - saturação venosa central de oxigênio; Pv-aCO<sub>2</sub> - diferença de dióxido de carbono venoso-arterial; IP - índice de perfusão. \* Valor de p estatisticamente significativo para controle versus choque séptico.

Com relação às análises de correlação (tabela 4), as disfunções de órgãos avaliadas pelo SOFA só tiveram correlação positiva fraca com o tempo até o pico de IP. Além disto, houve correlação positiva entre o  $\Delta$ IP pico e as doses de vasopressores. Houve correlação negativa entre o tempo até o pico de IP e os níveis de proteína C-reativa. Observou-se também correlação positiva entre pressão arterial e  $\Delta$ IP<sub>0-60</sub>. Ocorreram correlações positivas entre níveis de proteína C-reativa, doses de vasopressores e  $\Delta$ IP<sub>60-120</sub>. Não houve correlações estatisticamente significantes com relação aos demais parâmetros.



**Figura 1** - Delta do índice de perfusão durante a hiperemia reativa em pacientes dos grupos controle e choque séptico. O índice de perfusão foi medido na microcirculação da ponta dos dedos após isquemia no antebraço. Cada ponto das curvas representa os valores medianos para os grupos no momento de avaliação.  $\Delta$ IP - delta do índice de perfusão. \* Valor de p estatisticamente significante para os Grupos Choque Séptico versus Controle.

**Tabela 2** - Delta do índice de perfusão durante a hiperemia reativa em pacientes controle e com choque séptico

Tempo após a desinflação (segundos)	$\Delta$ IP (%)		Valor de p
	Controle n = 35	Choque séptico n = 47	
0	0	0	---
15	-19 (-56 - -9)	-100 (-100 - -43)	< 0,001*
30	48 (18 - 80)	7 (-16 - 31)	< 0,001*
45	70 (20 - 119)	25 (6 - 76)	0,010*
60	68 (25 - 116)	42 (14 - 95)	0,111
75	52 (21 - 112)	44 (20 - 97)	0,536
90	37 (18 - 98)	50 (16 - 92)	0,789
105	38 (12 - 80)	46 (16 - 97)	0,749
120	32 (8 - 71)	41 (14 - 79)	0,514
150	24 (2 - 68)	33 (7 - 51)	0,459
180	16 (1 - 46)	25 (8 - 51)	0,254
210	11 (-6 - 35)	17 (0 - 37)	0,470
240	16 (-6 - 30)	8 (-5 - 27)	0,709
270	6 (-14 - 17)	6 (-7 - 21)	0,829
300	9 (-21 - 25)	0 (-11 - 15)	0,755

$\Delta$ IP - delta do índice de perfusão. \* Valor de p estatisticamente significante para pacientes com choque séptico versus controle. O índice de perfusão foi medido na microcirculação da ponta do dedo após isquemia no antebraço. Os valores são expressos como medianas e variações interquartis (parênteses).

## DISCUSSÃO

Este foi o primeiro relato de uma avaliação da resposta ao tempo da hiperemia reativa no choque séptico avaliada por meio do IP. O principal achado deste estudo foi

**Tabela 3** - Parâmetros de hiperemia reativa com utilização do índice de perfusão nos pacientes dos grupos controle e choque séptico

Parâmetros	Controle n = 35	Choque séptico n = 47	Valor de p
Tempo até o pico de IP (segundos)	48 (36 - 60)	70 (53 - 92)	< 0,001*
Pico $\Delta$ IP (%)	79 (30 - 137)	71 (32 - 125)	0,853
$\Delta$ IP <sub>0-60</sub> (%)	39 (6 - 75)	01 (-19 - 40)	0,001*
$\Delta$ IP <sub>60-120</sub> (%)	48 (18 - 98)	43 (18 - 93)	0,586

IP - índice de perfusão; pico  $\Delta$ IP - pico do índice de perfusão;  $\Delta$ IP - delta do índice de perfusão. \* Valor de p estatisticamente significante para choque séptico versus controle.

que o choque séptico, após a ressuscitação volêmica, leva a uma hipoperfusão periférica associada com hiporresponsividade precoce e reatividade vascular consideravelmente preservada na fase mais tardia. É possível, então, sugerir a existência no choque séptico de uma resposta hiperêmica periférica dependente do tempo, com uma significativa reserva microvascular isquêmica.

Os distúrbios microcirculatórios de múltiplos órgãos no choque, quando não corrigidos, parecem exercer potente influência nos desfechos.<sup>(2,3)</sup> Um distúrbio microcirculatório comumente encontrado é o comprometimento da reatividade vascular,<sup>(5)</sup> que pode ser estimada pela hiperemia reativa, que é o aumento do fluxo sanguíneo para os órgãos após uma breve oclusão arterial. Seu uso clínico mais comum é a avaliação da função endotelial por meio da biodisponibilidade de NO nos vasos de condutância.<sup>(22)</sup> Outro potencial uso clínico consiste na análise da reatividade microvascular nos tecidos globais, que representa uma proporção dos capilares, arteríolas e pequenas artérias recrutáveis com fornecimento de um fluxo mínimo.<sup>(4)</sup>

Demonstrou-se, em estudos prévios, que a hiperemia reativa está claramente reduzida no choque séptico, quando avaliada nas artérias condutoras dependentes de NO, demonstrando o dano endotelial como marcador precoce de prognóstico desfavorável.<sup>(6)</sup> Igualmente, na microcirculação dos músculos esqueléticos, o comprometimento da hiperemia reativa se relacionou com falência de órgãos, sugerindo conexão entre a resposta isquêmica microvascular anormal e a hipoperfusão tissular.<sup>(4)</sup> Por outro lado, nossos resultados demonstraram que a hiperemia reativa, quando medida na ponta do dedo por meio do IP, tem dinâmica no choque séptico, que é dependente do tempo: parece estar claramente reduzida apenas nos primeiros 45 segundos após o estímulo isquêmico, permanecendo amplamente preservada após esse período. Além disto, os picos de hiperemia reativa foram similares, embora o pico tenha sido atingido de forma mais lenta no grupo de pacientes com choque séptico.

**Tabela 4** - Testes de correlação entre tempo até o pico do índice de perfusão, delta pico do índice de perfusão, fase precoce/mecanossensorial da hiperemia reativa, fase tardia/metabólica de hiperemia reativa e parâmetros clínicos-hemodinâmicos

Parâmetros	Análise de correlação (r)							
	Pico $\Delta$ IP	Valor de p	Tempo até o pico	Valor de p	$\Delta$ IP <sub>0-60</sub>	Valor de p	$\Delta$ IP <sub>60-120</sub>	Valor de p
Score SOFA	0,08	0,55	0,29	0,04*	-0,10	0,47	0,11	0,45
Lactato arterial	-0,01	0,91	0,13	0,37	-0,18	0,21	-0,02	0,85
ScvO <sub>2</sub>	-0,26	0,10	0,05	0,76	-0,16	0,32	-0,21	0,19
Pv-aCO <sub>2</sub>	0,19	0,36	-0,02	0,88	0,17	0,40	0,04	0,85
PAM	0,04	0,79	-0,22	0,14	0,34	0,02*	0,04	0,74
Proteína C-reativa	0,31	0,06	-0,34	0,03*	0,26	0,13	0,34	0,04*
Dose de noradrenalina	0,41	0,004*	-0,04	0,74	0,23	0,13	0,42	0,003*

Pico  $\Delta$ IP - pico do índice de perfusão;  $\Delta$ IP - delta do índice de perfusão; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; ScvO<sub>2</sub> - saturação venosa central de oxigênio; Pv-aCO<sub>2</sub> - diferença de dióxido de carbono venoso-arterial; PAM - pressão arterial média. \* Valor de p estatisticamente significante para testes de correlação de Spearman.

À primeira vista, estes resultados poderiam sugerir que a microcirculação periférica pode estar relativamente preservada dos graves danos vasculares que ocorrem no choque séptico. Porém, relatos prévios mostraram, de forma coerente, em estudos realizados em animais<sup>(23)</sup> e em seres humanos,<sup>(24)</sup> que as clássicas alterações imunes/inflamatórias da sepse também têm um impacto na rede microvascular e nos tecidos adjacentes.

Uma possível explicação para estes resultados aparentemente contraditórios pode estar associada ao fato de que a magnitude da hiperemia reativa depende do órgão,<sup>(4,12)</sup> do tipo de vaso<sup>(4,6)</sup> e da fase de hiperemia avaliada.<sup>(21)</sup> Assim, isto também depende de diferentes vias metabólicas presentes em diferentes tecidos. Enquanto o NO derivado do endotélio é um forte mediador da resposta dos vasos de condução<sup>(6,22)</sup> e a ciclo-oxigenase tem influência na hiperemia reativa muscular,<sup>(25)</sup> a hiperemia reativa da pele e tecidos adjacentes é mediada por outros mecanismos, que incluem nervos sensitivos e fatores hiperpolarizantes.<sup>(12)</sup> Curiosamente, muitos mediadores que atuam como fatores hiperpolarizantes na microcirculação estão aumentados na sepse em seres humanos, e incluem neuro-mediadores, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina<sup>(26)</sup> e o peróxido de hidrogênio derivado de estresse oxidativo.<sup>(27,28)</sup> Níveis elevados de fatores hiperpolarizantes poderiam explicar a reatividade relativamente preservada da microcirculação cutânea, apesar dos danos causados pelo choque séptico. É necessário realizar a avaliação destes mediadores e da hiperemia reativa periférica, com o fim de confirmar esta hipótese.

A fase de resposta hiperêmica é também importante, porque as respostas precoces do fluxo parecem ser derivadas, principalmente, de mecanismos mecanossensoriais, enquanto fatores de tensão de cisalhamento e fatores metabólicos afetam as respostas mais tardias.<sup>(21)</sup> Estes fatos poderiam explicar os diversos resultados previamente

encontrados nas medidas por espectroscopia de infravermelho próximo (NIRS) que avalia apenas os segundos iniciais da primeira fase hiperêmica.<sup>(4)</sup> A avaliação da fase hiperêmica inicial no choque séptico com utilização do IP ( $\Delta$ IP<sub>0-60</sub>) corrobora os achados dos estudos com utilização do método de NIRS e, presumivelmente, acrescenta novas informações a respeito das fases mais tardias de hiperemia.

Nossos resultados estão também alinhados com os obtidos por Engelberger et al.,<sup>(29)</sup> que demonstraram que a endotoxemia aguda em seres humanos, um modelo da fase aguda da sepse, inibe, de forma seletiva, a reatividade vascular cutânea dependente de NO, enquanto a hiperemia reativa pós-iscêmica se mantém preservada.

É interessante que a inflamação sistêmica inferida pelos níveis de proteína C-reativa também parece ter influência diferenciada na hiperemia reativa medida com o IP. Enquanto outros relatos demonstraram clara correlação negativa com as medidas nos vasos de condução,<sup>(30)</sup> os nossos resultados demonstraram correlação positiva fraca a moderada com a fase metabólica da hiperemia reativa ( $\Delta$ IP<sub>60-120</sub>), também sugerindo um padrão inverso de resposta nestes territórios vasculares.

Com relação à resposta adrenérgica, nossos resultados demonstraram correlação positiva com as doses de noradrenalina, o pico de hiperemia reativa e a fase metabólica da hiperemia reativa ( $\Delta$ IP<sub>60-120</sub>). Além disto, como esperado, demonstraram perfusão periférica reduzida nos pacientes com choque séptico em comparação aos controles. É bem conhecido que, caracteristicamente, ocorre nos estados de choque uma intensa redistribuição do fluxo sanguíneo dos órgãos não vitais para os órgãos vitais, o que causa hipoperfusão periférica.<sup>(31)</sup> A hipoperfusão periférica é gerada por um aumento da atividade neuro-humoral simpática<sup>(31,32)</sup> e se associa com piora da perfusão sistêmica e pior prognóstico.<sup>(15,32)</sup> Como relatos prévios demonstraram que o IP é um método muito sensível para respostas

adrenérgicas,<sup>(33,34)</sup> o estímulo adrenérgico (secundário à resposta simpática ao choque e uso de vasopressores) também se torna uma hipótese direta que poderia explicar a reatividade periférica relativamente preservada, a despeito da hipoperfusão periférica no grupo de pacientes sépticos: a existência de uma reserva isquêmica periférica no choque séptico.

No entanto, relatos clínicos prévios demonstraram de forma consistente que a hiperemia reativa tende a ser reduzida, e não aumentada, pelo estímulo alfa-adrenérgico direto quando medido na circulação cutânea.<sup>(35,36)</sup> Ocorreram resultados similares em estudos de vasos de condutância<sup>(37)</sup> e nervos simpáticos musculares.<sup>(38)</sup> Mesmo no primeiro minuto após a desinflação do manguito, no qual a hiperemia estava reduzida no grupo com choque séptico ( $\Delta IP_{0-60}$ ), não houve correlação com as doses de noradrenalina. Outro fato interessante é que a sepse compromete a sinalização adrenérgica e gera hiporresponsividade dos receptores.<sup>(5)</sup> Assim, a necessidade de doses crescentes de vasopressores poderia refletir uma dessensibilização adrenérgica. Igualmente, estes resultados não são adequados para diferenciar a resposta simpática ao choque e os efeitos adrenérgicos diretos dos vasopressores. Assim, o papel específico do estímulo simpático na resposta hiperêmica do IP ainda precisa ser melhor elucidado.

Independentemente da causa fisiopatológica, nossos resultados sugerem que a presença de hiporresponsividade precoce, ou a não utilização da reserva microvascular isquêmica, parece não se associar com o metabolismo anaeróbico sistêmico no choque séptico após ressuscitação volêmica, já que não houve correlação entre hiperemia reativa (fases inicial e tardia),  $ScvO_2$  e lactato sanguíneo. É importante mencionar que isto ocorre apesar da correlação positiva da fase inicial da hiperemia reativa com a pressão arterial. Estes resultados são compatíveis com a desconexão previamente descrita entre a macro e a microcirculação no choque séptico.<sup>(39)</sup>

Finalmente, encontramos uma correlação fraca, porém positiva, entre a falência de órgãos medida pelo SOFA e o tempo até o pico de IP. Contrariamente ao relato de He et al.,<sup>(16)</sup> não observamos qualquer correlação entre o SOFA e o pico de hiperemia reativa medido com o IP. Além disto, esse relato identificou valores mais altos de hiperemia reativa em pessoas saudáveis, em comparação ao grupo séptico, provavelmente em razão de diferenças metodológicas entre ambos os estudos. Como nosso grupo descreveu antes, pacientes mais velhos têm valores basais mais altos de IP e uma menor hiperemia reativa, assim como fatores cardiovasculares de risco, como hipertensão,

*diabetes mellitus* e tabagismo, que podem influenciar no teste de reatividade.<sup>(17)</sup> Estes fatores foram controlados em nosso estudo.

O presente estudo teve algumas limitações. Primeiramente, foi realizado como ensaio preliminar em um único centro, com alta taxa de mortalidade (um hospital terciário). Reconhecemos que esta amostra foi relativamente limitada e que alguns de nossos achados devem ser interpretados como fatores geradores de hipóteses. Assim, é necessário um estudo maior e multicêntrico, com cálculo do tamanho da amostra, com a finalidade de confirmar tais achados. Em segundo lugar, só se obteve uma única medida, o que limita as conclusões a respeito da reprodutibilidade nos mesmos participantes. É necessário um estudo de evolução temporal para verificar o potencial do  $\Delta IP$  como um parâmetro dinâmico. Em terceiro lugar, o número de pacientes não nos permitiu realizar análises de desfecho em um estudo prospectivo. Encontra-se atualmente em andamento em nosso grupo um estudo para verificar estes aspectos. Finalmente, pode-se argumentar que a microcirculação na ponta dos dedos não é representativa da microcirculação nos órgãos vitais. Porém, o monitoramento de leitos vasculares não vitais tem recebido crescente atenção para predição dos desfechos, já que, nos cenários comuns de choque, tais leitos vasculares são os primeiros a se deteriorarem e os últimos a serem restaurados após a ressuscitação.<sup>(10,11)</sup> Assim, estes resultados acrescentam importantes informações para o monitoramento clínico, pois mostram a resposta dinâmica de hiperemia reativa periférica no choque séptico e sugerem que a hipoperfusão periférica é mais funcional e menos estrutural do que antes se considerava.

## CONCLUSÕES

Neste estudo preliminar, identificamos que a hiperemia reativa em pacientes de choque séptico, quando avaliados por meio do índice de perfusão, parece estar comprometida apenas na fase inicial da resposta pós-isquêmica e permanece consideravelmente preservada na fase mais tardia, apesar dos graves danos vasculares da sepse. A avaliação da hiperemia reativa por meio do índice de perfusão parece não se correlacionar com a macro-hemodinâmica sistêmica, e apenas o tempo até o pico de índice de perfusão tem fraca correlação com a falência de órgãos avaliada, segundo o SOFA. Nossa hipótese é que os mecanismos responsáveis por estes achados podem ser mediados pela atividade simpática ou por mediadores imunometabólicos. No entanto, é necessário conduzir investigação adicional, para esclarecer estas suposições.

## ABSTRACT

**Objective:** Microcirculation disturbances are implicated in the prognosis of septic shock. Microvascular hyporesponsiveness can be assessed by an oximetry-derived perfusion index and reactive hyperemia. Using this perfusion index, we investigated reactive hyperemia and its relationship with peripheral perfusion and clinical-hemodynamic parameters in septic shock.

**Methods:** Eighty-two patients were evaluated: 47 with septic shock and 35 controls. Tests were performed within 24 hours after admission. The perfusion index was evaluated before and after a 3-min blood flow occlusion using a time-response analysis for 5 min. The perfusion index was also evaluated in the hyperemic phases and was mainly derived by mechanosensitive ( $\Delta\text{PI}_{0-60}$ ) and metabolic mechanisms ( $\Delta\text{PI}_{60-120}$ ). Correlation tests were performed between reactive hyperemia and clinical-hemodynamic data.

**Results:** Reactive hyperemia measured by the perfusion index was significantly lower in patients with septic shock, but this was only observed for the first 45 seconds after cuff-deflation. In the remaining period, there were no statistical

differences between the groups. The peaks in the perfusion index were similar between groups, although the peak was reached more slowly in the septic group. Values of  $\Delta\text{PI}_{0-60}$  were lower in shock [01% (-19% - -40%) *versus* 39% (6% - 75%);  $p = 0.001$ ]. However,  $\Delta\text{PI}_{60-120}$  was similar between the groups [43% (18% - 93%) *versus* 48% (18% - 98%);  $p = 0.58$ ]. The time-to-peak of the perfusion index was correlated positively with the SOFA scores and negatively with C-reactive protein; the peak of the perfusion index was positively correlated with vasopressor doses; and the  $\Delta\text{PI}_{60-120}$  values were positively correlated with C-reactive protein and vasopressor doses. No other significant correlations occurred.

**Conclusions:** This perfusion index-based study suggests that septic shock promotes initial peripheral vascular hyporesponsiveness and preserves posterior vascular reactivity to a considerable degree. These results demonstrate a time-dependent peripheral hyperemic response and a significant ischemic reserve in septic shock.

**Keywords:** Perfusion index; Septic shock; Hyperemia; Microcirculation

## REFERÊNCIAS

- Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2015; 5(1):16.
- Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1825-31.
- De Backer D, Orbeogo Cortes D, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014;5(1):73-9.
- Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(2):H1065-71.
- Levy B, Collin S, Sennoun N, Daucrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med*. 2010;36(12):2019-29.
- Becker L, Prado K, Foppa M, Martinelli N, Aguiar C, Furian T, et al. Endothelial dysfunction assessed by brachial artery ultrasound in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2012;27(3):316.e9-14.
- Knotzer H, Pajk W, Dünser MW, Maier S, Mayr AJ, Ritsch N, et al. Regional microvascular function and vascular reactivity in patients with different degrees of multiple organ dysfunction syndrome. *Anesth Analg*. 2006;102(4):1187-93.
- Kubli S, Boegli Y, Ave AD, Liaudet L, Revelly JP, Golay S, et al. Endothelium-dependent vasodilation in the skin microcirculation of patients with septic shock. *Shock*. 2003;19(3):274-80.
- Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2001;108(4):E61.
- Lima A, Takala J. Clinical significance of monitoring perfusion in non-vital organs. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):1052-4.
- Ait-Oufella H, Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):2070-2.
- Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(7):373-84.
- Shelley KH. Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. *Anesth Analg*. 2007;105(6 Suppl):S31-6, tables of contents.
- Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1210-3.
- He HW, Liu DW, Long Y, Wang XT. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care*. 2013;17(3):R116.
- He HW, Liu DW, Wang XT, Long Y, Chai WZ, Zhou X, et al. [Value of peripheral perfusion index in the assessment of reactive hyperemia in septic patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013; 93 (41): 3265-8. Chinese.
- Menezes IA, Santos MR, Cunha CL. Evaluation of endothelial function on atherosclerosis using perfusion index from pulse oximeter. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(3):235-44.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, 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 Med*. 2013;39(2):165-228.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson G, 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.



21. Koller A, Bagi Z. On the role of mechanosensitive mechanisms eliciting reactive hyperemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2250-9.
22. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension.* 2007;49(4):748-60.
23. Shapiro NI, Yano K, Sorasaki M, Fischer C, Shih SC, Aird WC. Skin biopsies demonstrate site-specific endothelial activation in mouse models of sepsis. *J Vasc Res.* 2009;46(5):495-502.
24. Leone M, Boutière B, Camoin-Jau L, Albanese J, Horschowsky N, Mège JL, et al. Systemic endothelial activation is greater in septic than in traumatic-hemorrhagic shock but does not correlate with endothelial activation in skin biopsies. *Crit Care Med.* 2002;30(4):808-14.
25. Addor G, Delachaux A, Dischl B, Hayoz D, Liaudet L, Waehler B, et al. A comparative study of reactive hyperemia in human forearm skin and muscle. *Physiol Res.* 2008;57(5):685-92.
26. Beer S, Weinghardt H, Emmanuilidis K, Harzenetter MD, Matevosian E, Heidecke CD, et al. Systemic neuropeptide levels as predictive indicators for lethal outcome in patients with postoperative sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1794-8.
27. Andrades ME, Morina A, Spasic S, Spasojević I. Bench-to-bedside review: sepsis - from the redox point of view. *Crit Care.* 2011;15(5):230.
28. Shimokawa H, Morikawa K. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in animals and humans. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39(5):725-32.
29. Engelberger RP, Pittet YK, Henry H, Delodder F, Hayoz D, Chioléro RL, et al. Acute endotoxemia inhibits microvascular nitric oxide dependent vasodilation in humans. *Shock.* 2011;35(1):28-34. Erratum in *Shock.* 2011;35(4):436.
30. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation.* 2000;102(9):994-9.
31. Miyagatani Y, Yukioka T, Ohta S, Ohta S, Matsuda H, Shimazu H, et al. Vascular tone in patients with hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1999;47(2):282-7.
32. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009;37(3):934-8.
33. Kus A, Gurkan Y, Gormus SK, Solak M, Tokar K. Usefulness of perfusion index to detect the effect of brachial plexus block. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(3):325-8.
34. Rasmy I, Mohamed H, Nabil N, Abdalah S, Hasanin A, Eladawy A, et al. Evaluation of perfusion index as a predictor of vasopressor requirement in patients with severe sepsis. *Shock.* 2015;44(6):554-9.
35. Lipnicki DM, Drummond PD. Facilitating laser Doppler measurements of cutaneous adrenergic vasoconstriction: a comparison of methods. *Clin Auton Res.* 2001;11(2):93-8.
36. Cankar K, Finderle Z, Struel M. The effect of alpha-adrenoceptor agonists and L-NMMA on cutaneous postocclusive reactive hyperemia. *Microvasc Res.* 2009;77(2):198-203.
37. Lind L, Johansson K, Hall J. The effects of mental stress and the cold pressure test on flow-mediated vasodilation. *Blood Press.* 2002;11(1):22-7.
38. Sverrisdóttir YB, Jansson LM, Hägg U, Gan LM. Muscle sympathetic nerve activity is related to a surrogate marker of endothelial function in healthy individuals. *PLoS One.* 2010;5(2):e9257.
39. Hernández G, Teboul JL. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1621-4.