

Philippe Franco do Amaral Tafner<sup>1</sup>, Felipe Ko Chen<sup>1</sup>, Roberto Rabello Filho<sup>2</sup>, Thiago Domingos Corrêa<sup>2</sup>, Renato Carneiro de Freitas Chaves<sup>2</sup>, Ary Serpa Neto<sup>2</sup>

## Recentes avanços na avaliação da microcirculação à beira do leito em pacientes graves

*Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients*

1. Faculdade de Medicina do ABC - Santo André (SP), Brasil.  
2. Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

### RESUMO

Parâmetros relacionados à macrocirculação, como pressão arterial média, pressão venosa central, débito cardíaco e saturação venosa mista e central de oxigênio, são comumente utilizados na avaliação hemodinâmica de pacientes graves. No entanto, diversos estudos demonstram que existe dissociação entre estes parâmetros e o estado da microcirculação neste grupo de pacientes. Técnicas que permitem a visualização direta da microcirculação não estão completamente difundidas e nem incorporadas ao manejo clínico dos pacientes em choque. Entre as inúmeras técnicas desenvolvidas para avaliação da microcirculação encontram-se: avaliação clínica (por

exemplo: índice de perfusão periférica e gradiente de temperatura); fluxometria por laser Doppler; eletrodos de avaliação de oxigênio tecidual; videomicroscopia (imagem espectral por polarização ortogonal, análise em campo escuro de fluxo lateral, ou iluminação incidental em campo escuro); e espectroscopia no infravermelho próximo. A monitorização e a otimização da perfusão tecidual por meio da visualização direta e da avaliação da microcirculação pode, em um futuro próximo, tornar-se uma meta a ser atingida na ressuscitação hemodinâmica dos pacientes graves.

**Descritores:** Choque; Choque séptico; Hemodinâmica; Ressuscitação; Microcirculação; Microscopia de vídeo

### INTRODUÇÃO

Parâmetros relacionados à macrocirculação, como pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC), débito cardíaco (DC), e saturação venosa mista (SvO<sub>2</sub>) e central (ScvO<sub>2</sub>) de oxigênio, são comumente utilizados na avaliação hemodinâmica de pacientes graves.<sup>(1-4)</sup> No entanto, diversos estudos demonstram que existe dissociação entre estes parâmetros e o estado da microcirculação neste grupo de pacientes.<sup>(5-7)</sup> O recente desenvolvimento de novas técnicas de avaliação da microcirculação, associado ao crescente número de estudos publicados nesta área (Figura 1), tem ajudado a compreender as características da microcirculação,<sup>(8)</sup> especialmente sua fisiopatologia nos diferentes estados de choque.<sup>(9,10)</sup>

Postula-se que alterações no fluxo sanguíneo microcirculatório possam estar diretamente relacionadas com o desenvolvimento de disfunções orgânicas.<sup>(5-7,11)</sup> Além disto, a persistência de alterações microcirculatórias, a despeito da otimização da macro-hemodinâmica, está associada à maior mortalidade.<sup>(6,12)</sup> Desta forma, sugere-se que a avaliação e a consequente otimização precoce dos parâmetros microcirculatórios possam associar-se a melhores desfechos nos pacientes graves.<sup>(8)</sup>

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

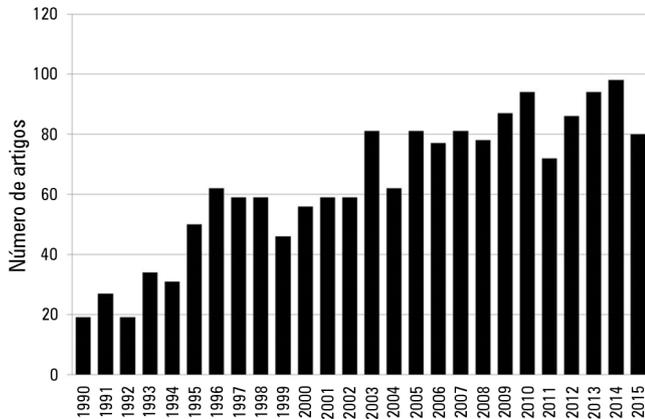
Submetido em 29 de junho de 2016  
Aceito em 18 de setembro de 2016

#### Autor correspondente:

Ary Serpa Neto  
Departamento de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein  
Avenida Albert Einstein, 627  
CEP: 05652-900 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: aryserpa@terra.com.br

**Editor responsável:** Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20170033



**Figura 1** - Número de publicações sobre microcirculação ao longo dos últimos anos. Termo de busca utilizado: (*Blood Circulation* [mh] OR *Microcirculation* [mh] OR *Microvascular Network* [tiab] OR *Microvessels* [mh]) AND ("ICU" OR "critically ill" OR "intensive care unit"). Não houve restrição quando ao desenho de estudo e à idade dos participantes incluídos.

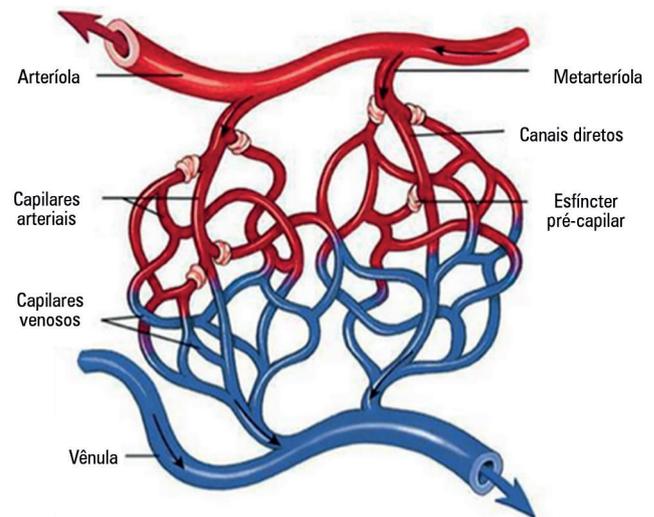
O lactato arterial e a  $ScvO_2$  são parâmetros frequentemente utilizados como metas no tratamento do choque séptico, porém são considerados parâmetros globais de perfusão tecidual, não refletindo o fluxo sanguíneo nos diferentes territórios regionais.<sup>(13,14)</sup> Além disto, tais marcadores não representam avaliação direta da função da microcirculação, já que não há visualização e nem análise estrutural da mesma.<sup>(8-10)</sup>

Mesmo com a relevância do tema diante das recentes pesquisas, não há um grande número de revisões que abordem os recentes avanços relacionados à avaliação da microcirculação e nem sua utilização à beira do leito em pacientes graves. Deste modo, o objetivo da presente revisão foi descrever a estrutura e as funções da microcirculação, suas alterações em condições fisiológicas e patológicas, e os diferentes métodos disponíveis atualmente para sua avaliação no paciente grave.

## MICROCIRCULAÇÃO

### Características da microcirculação em condições fisiológicas

A microcirculação é composta por vasos com diâmetro inferior a  $100\mu\text{m}$ , compostos por arteríolas, metarteríolas, capilares e vênulas (Figura 2).<sup>(15)</sup> As arteríolas são responsáveis pela manutenção do tônus vascular e, consequentemente, pelo controle do gradiente de pressão existente entre os capilares proximais e distais.<sup>(16)</sup> Deste modo, elas promovem o controle local do fluxo sanguíneo, de acordo com a demanda metabólica dos tecidos.<sup>(9,10)</sup>



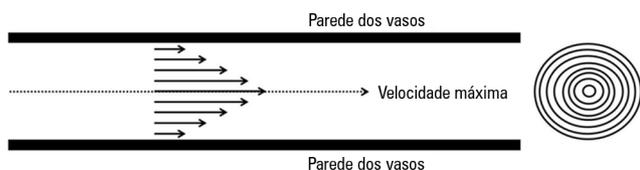
**Figura 2** - Anatomia da microcirculação.

Os capilares se originam das arteríolas, são revestidos por uma camada única de células endoteliais e responsáveis pela troca de oxigênio e nutrientes entre o intravascular e células adjacentes.<sup>(16)</sup> Em condições de repouso, somente 20 a 30% dos capilares estão "funcionantes", ou seja, participam ativamente da perfusão tecidual.<sup>(8,9)</sup> Em condições de hipóxia tecidual, ocorre rápido recrutamento capilar, devido à abertura dos esfíncteres pré-capilares.<sup>(7,8)</sup> Este recrutamento permite a manutenção de um ambiente dinâmico para a troca gasosa, além de oferta de nutrientes do sangue periférico para os tecidos.<sup>(17,18)</sup> Ademais, a arquitetura da rede de capilares e sua densidade vascular varia de acordo com as funções exercidas pelos diferentes órgãos, como mecanismo de contracorrente em alguns órgãos.<sup>(17,18)</sup> As vênulas, por sua vez, exercem importante função na resposta imunológica e, por seu grau de distensibilidade e alta capacitância, também garantem armazenamento e mobilização de grandes quantidades de sangue.<sup>(9,19,20)</sup>

A microcirculação deve ser entendida como um sistema funcional de distribuição de fluxo sanguíneo e, consequentemente, de oxigênio e nutrientes para células e tecidos. A lei de Poiseuille demonstra que, observando os anéis concêntricos dentro dos vasos, e em virtude do fluxo laminar, a velocidade do fluxo de cada anel é diferente, de forma que o sangue próximo à parede do anel possui uma velocidade de fluxo menor em relação ao fluxo de sangue mais central, principalmente pela aderência dos componentes figurados do sangue ao endotélio vascular (Figura 3).<sup>(21,22)</sup> Ao se integrarem as diferentes velocidades de todos os anéis concêntricos do fluxo sanguíneo e multiplicá-las pelas respectivas áreas, pode-se derivar a seguinte fórmula, conhecida como lei de Poiseuille:

$$F = \pi \Delta P r^4 / (8 \eta L)$$

onde F é o fluxo sanguíneo;  $\Delta P$ , a diferença de pressão entre as extremidades do vaso; r, o raio do vaso; L, seu comprimento; e  $\eta$  a viscosidade do sangue.<sup>(22)</sup>



**Figura 3** - Lei de Poiseuille. Velocidade de fluxo de acordo com raio do vaso (esquerda) e os anéis concêntricos hipotéticos dentro de um vaso sanguíneo (direita).

As propriedades reológicas dos fluídos (a viscosidade é a mais conhecida delas) são de extrema importância para a manutenção do fluxo sanguíneo na microcirculação.<sup>(23-25)</sup> De forma geral, a reologia do fluído sanguíneo é responsável pela quantidade de movimento e influencia não só no padrão de fluxo, como também na densidade capilar funcional.<sup>(23)</sup> Ainda, a resistência vascular, controlada pelo endotélio, pode alterar de forma dramática o fluxo sanguíneo regional.<sup>(23,24)</sup>

A hemoglobina, além do fornecimento de oxigênio para os tecidos por meio da difusão nas arteríolas e capilares, apresenta características importantes para a microcirculação, como influência direta na distância máxima existente entre o local de difusão e a mitocôndria; conformação de sua molécula, que apresenta duas formas diferentes, designadas tensa e relaxada;<sup>(24)</sup> e controle vasoativo pela liberação de substâncias como adenosina trifosfato (ATP) e derivados do óxido nítrico (NO).<sup>(8,21,24,25)</sup>

Por fim, os componentes convectivos e difusivos do fluxo sanguíneo da microcirculação são fundamentais para o transporte de oxigênio para os tecidos.<sup>(26)</sup> O componente convectivo está diretamente relacionado com o fluxo de sangue na microcirculação, sendo determinado essencialmente pelo número de hemácias e a saturação delas.<sup>(26)</sup> O componente difusivo, por sua vez, está diretamente relacionado com a diferença entre a pressão parcial de oxigênio ( $PO_2$ ) nos capilares e mitocôndria, da distância de difusão do oxigênio e da superfície de troca gasosa.<sup>(26)</sup>

### A microcirculação em condições patológicas

O maior número de publicações sobre disfunção da microcirculação é sobre pacientes com choque séptico. Postula-se que alterações na microcirculação reduzem a

oferta de oxigênio para as mitocôndrias, prejudicando a produção de ATP.<sup>(27)</sup> As alterações na microcirculação na sepse ocorrem pela inflamação, ativação da coagulação e do sistema complemento e lesão do endotélio capilar.<sup>(28)</sup>

A tonicidade do vaso é regulada pelas células endoteliais,<sup>(28)</sup> que produzem moléculas vasoativas responsáveis por regular a contração arteriolar e contribuir para o controle da pressão arterial.<sup>(28)</sup> Dentre estas moléculas, encontram-se substâncias vasodilatadores, como NO e prostaciclina, e substâncias vasoconstritoras, como tromboxano A2, endotelina e fator de ativação plaquetária (PAF).<sup>(28,29)</sup> Doentes críticos podem apresentar desequilíbrio entre estes componentes, provocando instabilidade vasomotora e hipofluxo regional.<sup>(28,29)</sup>

Uma das principais alterações do endotélio durante a sepse é o aumento de sua permeabilidade, ou a perda da função de barreira, resultando em desequilíbrio na circulação de elementos sanguíneos e edema tecidual.<sup>(28)</sup> Além disto, a hemoglobina também apresenta importância vital neste contexto.<sup>(29)</sup> Em um modelo experimental de sepse, demonstrou-se importante diminuição da capacidade de deformação eritrocitária, contribuindo para a disfunção microcirculatória.<sup>(29)</sup> Ainda, nos pacientes com sepse, ocorre comprometimento do componente convectivo e difusivo do fluxo sanguíneo da microcirculação, resultando em uma oferta tecidual de oxigênio heterogênea e insuficiente.<sup>(27)</sup>

A relação entre a perfusão sistêmica e regional depende, intimamente, da causa do choque circulatório.<sup>(30-33)</sup> No choque cardiogênico, por exemplo, existe alteração de todas as variáveis microcirculatórias, como diminuição no diâmetro das arteríolas e também redução da densidade capilar funcional.<sup>(30-33)</sup> Em pacientes com insuficiência cardíaca, a infusão endovenosa de nitroglicerina foi capaz de aumentar a densidade capilar funcional, mesmo com redução das pressões de enchimento cardíacas, demonstrando a independência da microcirculação em relação às variáveis macro-hemodinâmicas e seu caráter dinâmico.<sup>(31,32)</sup>

No choque hemorrágico, as alterações na microcirculação são precoces e podem refletir um estado de hipoperfusão tecidual com menor consumo de oxigênio.<sup>(33)</sup> Em um modelo experimental em porcos, foi demonstrado que, com a remoção de 35% do volume sanguíneo, ocorreu rápido decréscimo do índice cardíaco, da  $SvO_2$  e da  $DO_2$ , aumento do lactato e redução da saturação tecidual de oxigênio ( $StO_2$ ) no músculo esquelético.<sup>(34)</sup> Somente os animais que receberam ressuscitação volêmica agressiva apresentaram aumento nos valores de  $StO_2$ , evidenciando como esta medida não invasiva da microcirculação pode ser relevante à beira do leito.<sup>(34)</sup> Estudo conduzido

em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) por choque hemorrágico demonstrou que, mesmo na presença de parâmetros macrocirculatórios normais, a microcirculação sublingual encontrava-se disfuncional por até 3 dias após o choque.<sup>(35)</sup> Ainda, os índices microcirculatórios avaliados no estudo apresentavam-se alterados em todos pacientes com trauma, mas, naqueles com choque hemorrágico, estas alterações foram mais pronunciadas.<sup>(35)</sup>

## AVALIAÇÃO DA MICROCIRCULAÇÃO

Por definição, qualquer equipamento que visa analisar a microcirculação só o consegue fazer no leito vascular que está sendo avaliado. No entanto, pode-se considerar que a área a ser investigada é uma janela que reflete as alterações que, provavelmente, serão observadas em outros locais.<sup>(8)</sup> Entre as inúmeras técnicas desenvolvidas para avaliação da microcirculação encontram-se: avaliação clínica (índice de perfusão periférica e gradiente de temperatura, dentre outras); fluxometria por laser Doppler; eletrodos de avaliação de oxigênio tecidual ( $PO_2$ ); videomicroscopia (imagem espectral por polarização ortogonal - OPS, sigla do inglês *orthogonal polarization spectral*; análise em campo escuro de fluxo lateral - SDF, sigla de *sidestream dark field*; ou iluminação incidental em campo escuro - IDF - *incident dark field illumination*);<sup>(36)</sup> e espectroscopia no infravermelho próximo (NIRS, sigla de *near-infrared spectroscopy*).<sup>(8)</sup>

A avaliação da microcirculação pode ser realizada em diferentes tecidos de acordo com a técnica e o aparelho utilizado. A região sublingual é frequentemente utilizada para realização da videomicroscopia, por ser de fácil acesso e não invasiva, além de ser potencialmente confiável para o acompanhamento e o manejo clínico de pacientes.<sup>(8)</sup> Ademais, estudos sugerem que a pressão parcial de dióxido de carbono sublingual ( $P_{sICO_2}$ ) é diretamente relacionada a pressão parcial de dióxido de carbono gástrica ( $P_{gCO_2}$ ), indicando que a região sublingual é uma boa janela para avaliação indireta da microcirculação esplâncnica.<sup>(37)</sup> É importante frisar que, atualmente, a avaliação da microcirculação restringe-se a protocolos de pesquisas, e sua utilização à beira do leito como meta terapêutica ainda depende de maior desenvolvimento científico nesta área.<sup>(37,38)</sup> A tabela 1 apresenta um resumo sucinto dos principais métodos de análise da microcirculação.

### Avaliação clínica

Durante a falência circulatória, os órgãos nobres apresentam autorregulação vasomotora capaz de manter o fluxo sanguíneo, apesar da presença de hipotensão arterial.<sup>(22)</sup> A circulação cutânea, por sua vez, não possui tal

autorregulação, resultando em um decréscimo da perfusão da pele e na consequente queda da temperatura regional secundária à vasoconstrição.<sup>(46)</sup>

Esta queda de temperatura cutânea pode ser avaliada pelo gradiente de temperatura periferia-ambiente ( $dTp-a$ ) e central-periférica ( $dTc-p$ ). Considerando-se que a temperatura ambiente se mantém constante, o gradiente  $dTp-a$  diminui, e o  $dTc-p$  aumenta, durante situações de colapso circulatório.<sup>(46,47)</sup> Em condições fisiológicas, o  $dTp-c$  apresenta variação entre 3 - 7°C.<sup>(47)</sup>

Diversos estudos foram conduzidos para avaliar a relação entre o gradiente de temperatura e a vasoconstrição ou vasodilatação secundária a alterações de fluxo sanguíneo local.<sup>(47,48)</sup> Um estudo analisou o fluxo sanguíneo e o gradiente de temperatura na ponta do dedo e antebraço em voluntários submetidos a um processo artificial de vasodilatação e vasoconstrição.<sup>(47)</sup> Dentre os principais achados, notou-se que diferenças de apenas 1,5°C já foram detectadas nas situações de vasoconstrição.<sup>(47)</sup> Desta forma, a análise dos gradientes de temperatura periféricos mostrou-se de grande valia em quadros de vasoconstrição e vasodilatação, visto que foi evidenciada forte correlação entre  $dTp-a$  e níveis de lactato sérico.<sup>(49)</sup>

Outro índice que pode ser utilizado à beira do leito para avaliar situações de falência circulatória é o índice de perfusão periférica.<sup>(50)</sup> Este método utiliza o oxímetro de pulso e é capaz de distinguir a diferença entre o componente pulsátil (arterial) do não pulsátil (outros tecidos); e distinguir a hemoglobina da hemoglobina oxigenada.<sup>(50)</sup> Um ponto importante é que o cálculo do índice é realizado de forma independente do valor da saturação de oxigênio.<sup>(46,50)</sup> Valores do índice de perfusão periférica menores ou iguais a 1,4 foram relacionados com a presença de hipoperfusão tecidual.<sup>(46)</sup>

O tempo de enchimento capilar é útil na identificação de estados de hipofluxo sanguíneo em pacientes hemodinamicamente instáveis.<sup>(51)</sup> Ele é medido aplicando-se uma pressão firme na falange distal dos dedos indicadores direito e esquerdo por 15 segundos cada.<sup>(51)</sup> Com auxílio de um cronômetro, o tempo em segundos para retorno da coloração normal da pele é determinado.<sup>(51)</sup> O tempo de 5 segundos é definido como limite superior de normalidade deste exame, mas este índice varia de acordo com idade e sexo.<sup>(46,51)</sup> Mulheres saudáveis podem apresentar um tempo de enchimento capilar de até 2,9 segundos e idosos de até 4,5 segundos.<sup>(46,51)</sup> Desta forma, muitos estudos sugerem que a correlação entre o tempo de enchimento capilar e a pressão arterial ou DC não é confiável, apresentando boa predição para desidratação, redução do volume sistólico e aumento do lactato sérico somente em crianças.<sup>(46)</sup>

**Tabela 1** - Principais técnicas para avaliação da microcirculação

Técnica	Princípios	Aplicação	Limitações	Variáveis mensuradas ou calculadas	Autores
Fluxometria por laser Doppler	Análise de fluxo por laser Doppler	Avaliação da integridade funcional da microcirculação	Não faz distinção entre o fluxo sanguíneo das arteríolas, dos capilares e das vênulas	Fluxo sanguíneo relativo Conteúdo de hemoglobina	De Backer et al. <sup>(8)</sup> e Micheels et al. <sup>(39)</sup>
Videomicroscopia	Emissão de onda de luz polarizada que, quando absorvida, produz imagem que representa as hemácias como corpos pretos Tecnologias disponíveis: OPS, SDF e IDF	Visualização direta da microcirculação	Análise da microcirculação limitada à janela avaliada As análises das imagens são realizadas <i>off-line</i> Obtenção de imagem suscetível à habilidade do operador	Densidade vascular total Densidade capilar funcional Proporção de vasos perfundidos Proporção de pequenos vasos perfundidos. Índice de heterogeneidade de fluxo	Aykut et al. <sup>(36)</sup> De Backer et al. <sup>(40)</sup> Boerma et al. <sup>(41)</sup> e Carsetti et al. <sup>(42)</sup>
Eletrodos de avaliação de PO <sub>2</sub>	Eletrodo transcutâneo com sensor que detecta oxigênio e dióxido de carbono por meio de reações elétricas e químicas	Adequação do fluxo tecidual em situações de hipofluxo	Disfunção pulmonar	Pressão transcutânea de oxigênio Pressão transcutânea de dióxido de carbono	Vesterager, <sup>(43)</sup> e Lima <sup>(44)</sup>
NIRS	Aplicação do infravermelho próximo com comprimentos de ondas diversos Componentes moleculares de diferentes tecidos possuem variadas características de absorção e dispersão da luz	Monitorização da oxigenação tecidual periférica de forma não invasiva e contínua	Espessura do tecido adiposo ou espessura óssea no local de aplicação da NIRS Influência da mioglobina na medida da oxigenação tecidual Influência do edema intersticial no sinal da NIRS	StO <sub>2</sub> Total de hemoglobina Variáveis derivadas do TOV (velocidade de desoxigenação e reoxigenação)	Lima et al. <sup>(45)</sup>

NIRS - espectroscopia no infravermelho próximo; StO<sub>2</sub> - saturação tecidual de oxigênio; TOV - teste de oclusão vascular; OPS - imagem espectral por polarização ortogonal; SDF - campo escuro de fluxo lateral; IDF - iluminação incidental em campo escuro.

A avaliação da pele, em busca de sinais clínicos que podem se correlacionar com a hipoperfusão tecidual, é prática habitual nas UTI. O *mottling* (em português traduzido como mosqueamento) da pele consiste na alteração de sua coloração, sendo sua fisiopatologia ainda não totalmente conhecida.<sup>(52)</sup> Entretanto, postula-se que tal alteração decorra da hipoperfusão da pele. O *mottling score* consiste em uma avaliação semiquantitativa do *mottling* da pele, baseado, principalmente, na extensão de seu acometimento na área avaliada (usualmente a região do Joelho).<sup>(52)</sup> O *mottling score* é de fácil aplicação à beira do leito, apresenta boa correlação com variáveis de perfusão tecidual, como lactato e débito urinário, e possui um bom valor preditivo na avaliação da mortalidade em pacientes com choque séptico.<sup>(52)</sup>

### Fluxometria por laser Doppler

A fluxometria por laser Doppler analisa o fluxo relativo e a reserva sanguínea da microcirculação, por meio do teste de reatividade microvascular.<sup>(39)</sup> Para que o fluxo medido represente o fluxo médio em pelo menos 50 vasos, incluindo arteríolas, capilares e vênulas de variados tamanhos, o volume das amostras dos aparelhos atuais de laser Doppler deve ser entre 0,5 e 1mm<sup>3</sup> e, utilizando uma

técnica cofocal, medidas de densidade vascular, diâmetros e fluxo sanguíneo podem ser obtidas.<sup>(8,39)</sup> No teste de reatividade microvascular, o *slope* ascendente após a oclusão é um marcador de reatividade endotelial e reologia sanguínea, podendo ser usado como parâmetro para a integridade funcional da microvascularização.<sup>(8)</sup> A mensuração pode ser realizada em qualquer área com pele íntegra.<sup>(39)</sup>

### Eletrodos de avaliação da pressão parcial de oxigênio

Entre os potenciais usos dos eletrodos para avaliação de PO<sub>2</sub>, está a avaliação precisa da PO<sub>2</sub> tecidual.<sup>(43,53)</sup> O volume da amostra analisado por estes eletrodos compreende pelo menos cem microvasos, incluindo arteríolas, capilares, vênulas, interstício e outras células, com todas contribuindo para o valor final da PO<sub>2</sub> avaliada.<sup>(43,53)</sup> Seu principal uso consiste na avaliação indireta, por meio dos níveis de PO<sub>2</sub>, da perfusão e/ou oxigenação regional, principalmente em condições de baixo fluxo.<sup>(8,43,53)</sup> Entre os principais problemas, encontra-se o fato de ser impossível avaliar a perfusão microvascular diretamente.

Por meio de recentes avanços, tornou-se possível mensurar, de forma contínua e não invasiva, a PO<sub>2</sub> e o dióxido de carbono com sensores transcutâneos.<sup>(44)</sup> O dióxido de carbono é cerca de 20 vezes mais difusível do

que o oxigênio, e a mensuração transcutânea do oxigênio ( $PtCO_2$ ) é mais sensível às mudanças na perfusão do que a mensuração transcutânea do dióxido de carbono.<sup>(44)</sup> O teste do desafio do oxigênio consiste em transitoriamente elevar a fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) utilizada e acompanhar a resposta da  $PtCO_2$ . Em pacientes com função pulmonar normal, o aumento da  $FiO_2$  associa-se com elevação paralela da  $PtCO_2$ , visto que, em pacientes com fluxo sanguíneo adequado, os valores da  $PtCO_2$  e da  $PaO_2$  são quase equivalentes.<sup>(44)</sup> A não elevação da  $PtCO_2$  diante do aumento da  $FiO_2$  sugere provável disfunção de perfusão e pior desfecho em paciente com choque séptico.<sup>(44)</sup>

### Videomicroscopia

A videomicroscopia permite avaliar a microcirculação de forma direta pela emissão de uma onda de luz verde polarizada que, quando absorvida, produz uma imagem representando as hemácias como corpos pretos.<sup>(40,41)</sup> Esta técnica pode ser aplicada em órgãos que possuem uma fina camada epitelial, como, por exemplo, a região sublingual, na qual podem-se observar capilares e vênulas de tamanhos variados.<sup>(41)</sup> Dentre as técnicas utilizadas para avaliação videomicroscópica da microcirculação estão a OPS e a análise em SDF - a mais utilizada nos últimos anos.<sup>(40)</sup> Um exemplo de imagem da microcirculação obtido por videomicroscopia está exposto na figura 4. É importante ressaltar que a análise das imagens obtidas por estes métodos é realizada *off-line*. Assim, a impossibilidade de se conseguirem análises automáticas da microcirculação não permite a tomada de decisões clínicas à beira do leito, limitando o uso destas técnicas a protocolos de pesquisa.

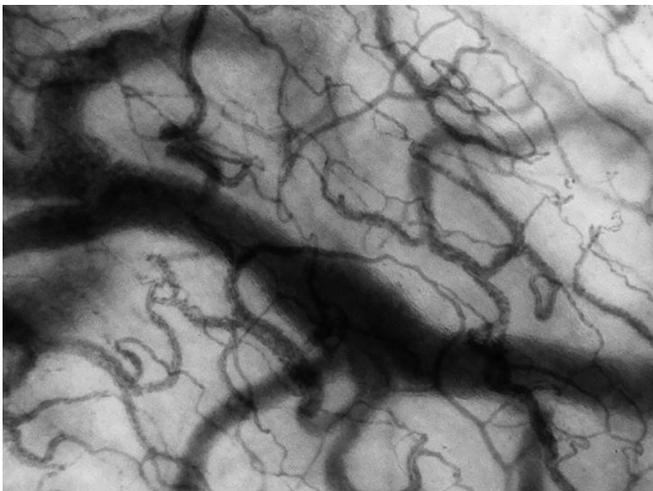


Figura 4 - Exemplo de imagem da microcirculação obtida por videomicroscopia.

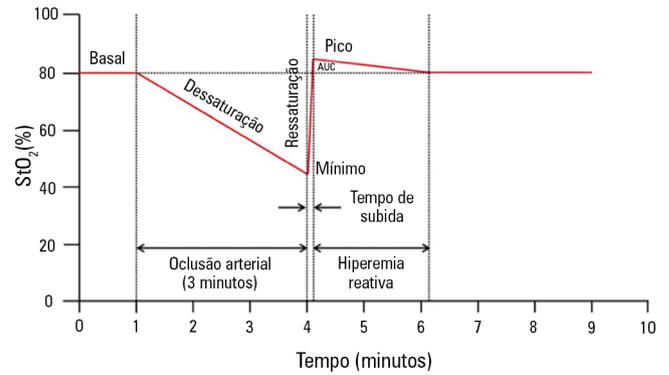


Figura 5 - Imagem de um teste de oclusão vascular monitorizado pela espectroscopia no infravermelho próximo.  $StO_2$  - saturação tecidual de oxigênio; AUC- área sob a curva.

Este cenário pode ser alterado pelo recente desenvolvimento da nova técnica IDF, descrita como a terceira geração da videomicroscopia.<sup>(36)</sup> O equipamento Cytocam-IDF, o único capaz de realizar este tipo de análise até o presente momento, consiste em uma sonda que incorpora a iluminação do IDF com uma composição de lentes projetoras de imagens de alta resolução.<sup>(36)</sup> Estas imagens são projetadas em um sensor de alta densidade controlado por um computador sincronizado à uma unidade iluminada. Estudo recente, ao comparar os resultados deste aparelho com o SDF, demonstrou que o Cytocam-IDF foi capaz de detectar mais capilares (30% a mais) e gerar imagens de melhor qualidade, quando comparado a técnica SDF.<sup>(36)</sup> Resultados semelhantes foram obtidos em diferentes estudos de validação preliminares envolvendo neonatos.<sup>(54)</sup>

Para o uso correto da videomicroscopia, estabeleceram-se cinco passos essenciais durante sua avaliação: avaliação de cinco sítios por órgão; evitar artefatos de pressão; eliminar secreções antes da avaliação; uso de foco adequado; e ajuste de contraste e qualidade de gravação.<sup>(40,55)</sup>

Entre as principais características funcionais da microcirculação analisados pela videomicroscopia, encontram-se a densidade vascular (responsável pela oferta de oxigênio por difusão), o padrão e intensidade do fluxo sanguíneo microcirculatório (responsável pela oferta de oxigênio por convecção) e a heterogeneidade de fluxo (alterações distributivas e *shuntings*).<sup>(40)</sup> Para análise dos resultados obtidos por videomicroscopia, diversos escores foram desenvolvidos.

De forma geral, uma forma de três linhas horizontais e três linhas verticais é colocada em frente à tela, enquanto cada sequência de vídeo é reproduzida.<sup>(5)</sup> A densidade vascular é calculada como o número de vasos cruzando estas

linhas, dividido pelo comprimento total das linhas. A densidade vascular total corresponde ao número total de vasos (pequenos e grandes, com e sem fluxo normal), enquanto a densidade capilar funcional corresponde ao número de vasos pequenos ( $< 20\mu\text{m}$ ) bem perfundidos por unidade de área.<sup>(5)</sup> O tipo de fluxo, por sua vez, é definido como contínuo, intermitente ou ausente.<sup>(5)</sup> Usualmente, os vasos são separados em grandes (principalmente vênulas) e pequenos (principalmente capilares), usando um valor de corte de  $20\mu\text{m}$  de diâmetro.<sup>(5)</sup> A perfusão dos vasos (total, grandes e pequenos) é definida como a proporção de vasos perfundidos (PPV), calculado como o número de vasos continuamente perfundidos durante uma observação de 20 segundos, dividido pelo número total de vasos do mesmo tipo.<sup>(5)</sup> Desta forma, a proporção de pequenos vasos perfundidos corresponde a proporção de vasos bem perfundidos com diâmetro  $< 20\mu\text{m}$  (principalmente capilares).<sup>(5)</sup> O índice de heterogeneidade de fluxo, por sua vez, é definido como a diferença entre a proporção máxima e mínima de PPV avaliado em cada ponto das cinco áreas, dividido pelo seu próprio valor médio.<sup>(5)</sup> Cada um destes parâmetros de microcirculação é obtido por uma média de cinco sequências de vídeo, podendo ser mais.

Adicionalmente, uma segunda forma, contendo uma linha vertical e uma linha horizontal, pode também ser colocada em frente à tela, para separar a imagem em quatro quadrantes.<sup>(7,36,42,55)</sup> Nesta imagem, o fluxo microvascular é caracterizado como ausente (0), intermitente (1), lento (2) ou normal (3).<sup>(7,8,36,42,55)</sup> A média dos valores destes quatro quadrantes é reportada como índice de fluxo microvascular.

Trzeciak et al. descreveram uma forma de avaliação da microcirculação utilizando como base o índice de fluxo microvascular.<sup>(7)</sup> Este método propõe que se divida a imagem obtida em quatro quadrantes e determine qual deles possui o tipo de fluxo predominante, o classificando como foi descrito anteriormente.<sup>(7)</sup> Em adição, os autores acrescentaram um índice de heterogeneidade, que pode ser obtido a partir da área de maior velocidade de fluxo subtraída da área de menor velocidade de fluxo, e subsequente divisão pela média da velocidade de fluxo em todas as áreas avaliadas.<sup>(7)</sup> A microcirculação normal apresenta heterogeneidade mínima no fluxo sanguíneo<sup>(56)</sup> e deve existir adequada relação entre perfusão e metabolismo (ou oferta e demanda de oxigênio e nutrientes) para impedir lesão celular induzida por hipóxia.<sup>(57)</sup>

De forma geral, os tecidos têm maior capacidade de se adaptarem a situações de baixo fluxo com microcirculação homogênea, em comparação a situações com heterogeneidade de fluxo.<sup>(57,58)</sup> Ao diminuir a densidade capilar

funcional, criando-se heterogeneidade de fluxo, ocorre aumento da distância de difusão do oxigênio e, como resultado, observa-se uma deficiente extração de oxigênio tecidual.<sup>(8,40)</sup> Assim, a avaliação da microcirculação é de grande valia, pois permite identificar condições de má perfusão periférica mesmo em situações com  $\text{SvO}_2$  normal ou aumentada.

Recentemente, De Backer et al. definiram que o resultado da avaliação da microcirculação por videomicroscopia deve sempre apresentar a densidade de vasos perfundidos (como estimativa da densidade capilar funcional), a proporção de vasos perfundidos e o índice de fluxo microvascular para todos, pequenos e grandes vasos em conjunto com o índice de heterogeneidade.<sup>(40)</sup>

### Espectroscopia no infravermelho próximo

NIRS é uma técnica que mensura os cromóforos (parte ou conjunto de átomos responsável pela cor de uma molécula) da oxi-hemoglobina, desoxi-hemoglobina, mioglobina e citocromo aa3 em um determinado tecido.<sup>(8)</sup> Por meio das frações de oxi- e desoxi-hemoglobina mensuradas, pode-se calcular a  $\text{StO}_2$ , a hemoglobina tecidual total (HbT) e o índice de hemoglobina tecidual absoluto (THI), sendo a HbT e o THI dois indicadores de volume sanguíneo na microcirculação.<sup>(59,60)</sup> As medidas feitas por meio da NIRS podem ser influenciadas pela quantidade do tecido adiposo e também pela presença de edema no lugar da avaliação.<sup>(59,60)</sup> A região da eminência tenar tem sido a mais utilizada, pois a espessura da pele e do tecido adiposo cobrindo este músculo é menos influenciada pela variação da massa corporal.<sup>(59,60)</sup>

NIRS não mede o fluxo sanguíneo diretamente, dificultando a interpretação da oxigenação tecidual por meio dos níveis absolutos de  $\text{StO}_2$ .<sup>(61)</sup> A análise das alterações da  $\text{StO}_2$  durante um breve período de isquemia no antebraço, denominado teste de oclusão vascular (TOV), possibilita a avaliação dinâmica da reserva microvascular em apenas alguns minutos.<sup>(45,61)</sup> A oclusão vascular venosa e arterial pode ser atingida ao se inflar um esfigmomanômetro, posicionado no braço do paciente, acima da pressão arterial sistólica, com o objetivo de induzir isquemia no músculo tenar e provocar mudanças na  $\text{StO}_2$ . Ainda não há um consenso quanto à intensidade e à duração do TOV; duas estratégias são descritas: uso do TOV baseado no tempo de insuflação, pois a resposta vascular isquêmica máxima é atingida dentro de alguns minutos;<sup>(62)</sup> e uso do TOV baseado na queda da  $\text{StO}_2$ , visando a uma  $\text{StO}_2$  alvo de 40%, de forma a minimizar as variações interindividuais em resposta ao TOV (Figura 4).<sup>(61,63)</sup>

A taxa de dessaturação ( $R_{des}$ , %/segundos) no músculo tenar, após a obstrução vascular, pode ser usada para estimar o consumo de oxigênio neste músculo.<sup>(61-64)</sup> O produto do valor absoluto da  $R_{des}$  e do valor médio de THI quantifica a quantidade de hemoglobina dessaturada no tecido. Após a desinsuflação do esfigmomanômetro, ocorre uma rápida restauração do fluxo sanguíneo, denominada taxa de ressaturação ( $R_{res}$ , %/segundos).<sup>(61-64)</sup> Durante esta hiperemia reativa, o  $StO_2$  pode atingir níveis superiores aos da  $StO_2$  basal, indicando vasodilatação pós-isquêmica e recrutamento capilar.<sup>(61-64)</sup>

Dentre as principais limitações deste método, destaca-se o fato da NIRS não avaliar diretamente o fluxo da microcirculação, verificando globalmente uma mistura de arteríolas, capilares e vênulas. Além disso, o sinal da NIRS é limitado aos vasos que possuem diâmetro inferiores a 1mm.<sup>(58,59)</sup>

### Potenciais aplicações terapêuticas com uso da microcirculação

O surgimento de técnicas que permitem a visualização direta da microcirculação levou à realização de estudos focados em intervenções capazes de modificar a microcirculação de pacientes graves. Entre as principais intervenções estudadas, encontra-se o uso de vasodilatadores afim de obter melhor homogeneidade de fluxo microcirculatório. Em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, o uso de baixas doses de nitroglicerina resultou em aumento da densidade capilar funcional.<sup>(32)</sup> Em paciente com sepse grave ou choque séptico, após a ressuscitação adequada, diversas intervenções apresentaram potenciais efeitos na microcirculação, como: (1) o uso de nitroglicerina associou-se ao aumento do fluxo sanguíneo na microcirculação;<sup>(56)</sup> (2) a infusão de dobutamina provocou aumento significativo da densidade vascular e da perfusão capilar;<sup>(65)</sup> e (3) a infusão de Ringer Lactato ou de solução

de albumina a 4% também aumentou a densidade e a perfusão dos pequenos vasos.<sup>(66)</sup> Em contrapartida, a transfusão de hemácias em paciente com sepse grave não teve qualquer efeito significativo na microcirculação.<sup>(67)</sup> Ressalta-se a importante variação individual diante da transfusão de hemácias e, entre as possíveis causas da ausência de efeito da transfusão, podem ser citadas a alteração das propriedades reológicas e perda da capacidade de deformação das hemácias; e redução da concentração de 2,3-difosfoglicerato.<sup>(67)</sup> Ainda, o tempo de armazenamento das hemácias também não teve qualquer relação com potenciais alterações na microcirculação.<sup>(67)</sup> Por fim, em paciente com choque séptico, a infusão de noradrenalina para elevar a PAM a valores superiores a 65mmHg não provocou alterações no padrão da microcirculação sublingual e também não levou a melhora de parâmetros usualmente adotados na monitorização da perfusão tecidual, como lactato arterial, ânion gap e diferença da pressão parcial de dióxido de carbono da mucosa gástrica pela pressão parcial dióxido de carbono arterial.<sup>(68)</sup>

### CONCLUSÃO

A avaliação isolada de parâmetros macro-hemodinâmicos e de marcadores globais de perfusão, como metas para tratamento do choque, parecem não ser totalmente adequados, uma vez que tais parâmetros não avaliam o estado da microcirculação tecidual nestes pacientes. Entretanto, técnicas que permitem a visualização e a avaliação da microcirculação ainda não estão completamente difundidas e incorporadas na prática clínica. Desta forma, tornam-se imperativo avanços nesta área, visto que a monitorização e a otimização da perfusão tecidual, por meio da visualização direta e do manejo da microcirculação, podem, em um futuro próximo, tornar-se uma meta a ser atingida na ressuscitação hemodinâmica dos pacientes graves.

### ABSTRACT

Parameters related to macrocirculation, such as the mean arterial pressure, central venous pressure, cardiac output, mixed venous saturation and central oxygen saturation, are commonly used in the hemodynamic assessment of critically ill patients. However, several studies have shown that there is a dissociation between these parameters and the state of microcirculation in this group of patients. Techniques that allow direct viewing of the microcirculation are not completely disseminated, nor are they incorporated into the clinical management of patients in shock. The numerous techniques developed for microcirculation

assessment include clinical assessment (e.g., peripheral perfusion index and temperature gradient), laser Doppler flowmetry, tissue oxygen assessment electrodes, videomicroscopy (orthogonal polarization spectral imaging, sidestream dark field imaging or incident dark field illumination) and near infrared spectroscopy. In the near future, the monitoring and optimization of tissue perfusion by direct viewing and microcirculation assessment may become a goal to be achieved in the hemodynamic resuscitation of critically ill patients.

**Keywords:** Shock; Septic shock; Hemodynamics; Resuscitation; Microcirculation; Microscopy, video

## REFERÊNCIAS

- 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.
- ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-93.
- ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11.
- 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.
- 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.
- Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM; Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007;49(1):88-98, 98.e1-2.
- De Backer D, Ospina-Tascón G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1813-25.
- Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care.* 2004;8(6):462-8.
- Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 4:S13-9.
- 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.
- De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascón G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41(3):791-9.
- Bellomo R, Marik P, Kellum JA. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2015;372(11):1076.
- Bloos F, Reinhart K. Venous oximetry. *Intensive Care Med.* 2005;31(7):911-3.
- Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care.* 2016;20:35.
- Taylor AE, Moore TM. Capillary fluid exchange. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 2):S203-10.
- Palade GE, Simionescu M, Simionescu N. Structural aspects of the permeability of the microvascular endothelium. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1979;463:11-32.
- Hirschi KK, D'Amore PA. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res.* 1996;32(4):687-98.
- Kvietys PR, Granger DN. Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2012;52(3):556-92.
- Berlin DA, Bakker J. Understanding venous return. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1564-6.
- Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care.* 2003;7(5):359-73.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006.
- Groom AC, Ellis CG, Wrigley SJ, Potter RF. Capillary network morphology and capillary flow. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1995;15(5):223-30.
- Griffith TM. Endothelial control of vascular tone by nitric oxide and gap junctions: a haemodynamic perspective. *Biorheology.* 2002;39(3-4):307-18.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373-6.
- Ospina-Tascón GA, Madriñán-Navia H. Should microcirculation monitoring be used to guide fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(2):92-5.
- Balestra GM, Legrand M, Ince C. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(2):184-90.
- Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl):S28-34; discussion S34-5.
- Condon MR, Kim JE, Deitch EA, Machiedo GW, Spolarics Z. Appearance of an erythrocyte population with decreased deformability and hemoglobin content following sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(6):H2177-84. Erratum in *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286(1):H477.
- van Genderen ME, Klijn E, Lima A, de Jonge J, Sleswijk Visser S, Voorbeijtel J, et al. Microvascular perfusion as a target for fluid resuscitation in experimental circulatory shock. *Crit Care Med.* 2014;42(2):e96-e105.
- den Uil CA, Caliskan K, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, van Kuijk JP, et al. Dose-dependent benefit of nitroglycerin on microcirculation of patients with severe heart failure. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1893-9.
- den Uil CA, Lagrand WK, Spronk PE, van der Ent M, Jewbali LS, Brugts JJ, et al. Low-dose nitroglycerin improves microcirculation in hospitalized patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):386-90.
- Santora RJ, Moore FA. Monitoring trauma and intensive care unit resuscitation with tissue hemoglobin oxygen saturation. *Crit Care.* 2009;13 Suppl 5:S10.
- Taylor JH, Mulier KE, Myers DE, Beilman GJ. Use of near-infrared spectroscopy in early determination of irreversible hemorrhagic shock. *J Trauma.* 2005;58(6):1119-25.
- Tachon G, Harrois A, Tanaka S, Kato H, Huet O, Pottecher J, et al. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2014;42(6):1433-41.
- Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. *Intensive*
- Jin X, Weil MH, Sun S, Tang W, Bisera J, Mason EJ. Decreases in organ blood flows associated with increases in sublingual PCO2 during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(6):2360-4.
- Nakagawa Y, Weil MH, Tang W, Sun S, Yamaguchi H, Jin X, et al. Sublingual capnometry for diagnosis and quantitation of circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1838-43.
- Micheels J, Alsbjorn B, Sorensen B. Laser doppler flowmetry. A new non-invasive measurement of microcirculation in intensive care? *Resuscitation.* 1984;12(1):31-9.
- De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascón G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
- Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care.* 2005;9(6):R601-6.
- Carsetti A, Aya HD, Pierantozzi S, Bazurro S, Donati A, Rhodes A, et al. Ability and efficiency of an automatic analysis software to measure microvascular parameters. *J Clin Monit Comput.* 2016 Sep 1. [Epub ahead of print].
- Vesterager P. Transcutaneous pO2 electrode. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1977;146:27-30.
- Lima A. Current status of tissue monitoring in the management of shock. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(3):274-8.

45. Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):341-51.
46. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1316-26.
47. House JR, Tipton MJ. Using skin temperature gradients or skin heat flux measurements to determine thresholds of vasoconstriction and vasodilatation. *Eur J Appl Physiol*. 2002;88(1-2):141-5.
48. Sessler DI. Skin-temperature gradients are a validated measure of fingertip perfusion. *Eur J Appl Physiol*. 2003;89(3-4):401-2; author reply 403-4.
49. Schey BM, Williams DY, Bucknall T. Skin temperature as a noninvasive marker of haemodynamic and perfusion status in adult cardiac surgical patients: an observational study. *Intensive Crit Care Nurs*. 2009;25(1):31-7.
50. 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.
51. Schriger DL, Baraff L. Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med*. 1988;17(9):932-5.
52. Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, Galbois A, Baudel JL, Margetis D, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):31.
53. Clark LC Jr, Wolf R, Granger D, Taylor Z. Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. *J Appl Physiol*. 1953;6(3):189-93.
54. van Elteren HA, Ince C, Tibboel D, Reiss IK, de Jonge RC. Cutaneous microcirculation in preterm neonates: comparison between sidestream dark field (SDF) and incident dark field (IDF) imaging. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(5):543-8.
55. Massey MJ, Larochele E, Najarro G, Karmacharla A, Arnold R, Trzeciak S, et al. The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy. *J Crit Care*. 2013;28(6):913-7.
56. 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.
57. Zuurbier CJ, van Iterson M, Ince C. Functional heterogeneity of oxygen supply-consumption ratio in the heart. *Cardiovasc Res*. 1999;44(3):488-97.
58. 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.
59. Stein JC, Ellis CG, Ellsworth ML. Relationship between capillary and systemic venous PO<sub>2</sub> during nonhypoxic and hypoxic ventilation. *Am J Physiol*. 1993;265(2 Pt 2):H537-42.
60. Biedrzycka A, Lango R. Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2016;48(1):41-8.
61. Lipcsey M, Woinarski NC, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):11.
62. Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, et al. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O<sub>2</sub> saturation response. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1600-7.
63. Lima A, van Bommel J, Jansen TC, Ince C, Bakker J. Low tissue oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S13.
64. Gómez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, et al. Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S3.
65. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med*. 2006;34(2):403-8.
66. Ospina-Tascon 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.
67. Sakr Y, Chierigo 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.
68. 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. *Care Med*. 2009;13(3):R92.