

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CIÊNCIAS  
PNEUMOLÓGICAS**

**ESTUDO DE VIABILIDADE DE UMA INFUSÃO CONTÍNUA DE  
NITROGLICERINA EM CHOQUE SÉPTICO**

**Dissertação**

**VINICIUS BRENNER FELICE**

**PORTO ALEGRE**

**2021**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CIÊNCIAS  
PNEUMOLÓGICAS**

**ESTUDO DE VIABILIDADE DE UMA INFUSÃO CONTÍNUA DE  
NITROGLICERINA EM CHOQUE SÉPTICO**

Autor: Vinícius Brenner Felice

Orientador:

Prof. Dr. Rafael Barbarena de Moraes<sup>1</sup>

Prof. Dr. Gilberto Friedman<sup>1</sup>

Co-orientadores:

Prof. Dr Jan Bakker<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas – UFRGS

<sup>2</sup> Associate Professor New York University, Dept of Pulmonology, Sleep Medicine and Critical Care, Professor of Intensive Care, Erasmus MC University Medical Center Rotterdam, Netherlands

*Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para o título de mestre.*

**Porto Alegre2021**

### CIP - Catalogação na Publicação

Brenner Felice, Vinícius

ESTUDO DE VIABILIDADE DE UMA INFUSÃO CONTÍNUA DE NITROGLICERINA EM CHOQUE SÉPTICO / Vinícius Brenner Felice. -- 2021.

51 f.

Orientadoras: Rafael Barbarena de Moraes, Gilberto Friedman.

Coorientadora: Jan Bakker.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Choque séptico. 2. Nitroglicerina. 3. Hipoperfusão tecidual. 4. Hiperlactatemia. I. Barbarena de Moraes, Rafael, orient. II. Friedman, Gilberto, orient. III. Bakker, Jan, coorient. IV. Título.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Jorge A. Hoher – UFCSPA

Prof. Cassiano Teixeira – PPG Ciências Pneumológicas – FAMED - UFRGS

Prof. Thiago Lisboa – PPG Ciências Pneumológicas – FAMED - UFRGS

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família por todo amor, dedicação e empenho em minha criação e formação, sempre ao meu lado, mesmo que de longe.

À minha esposa Patricia, meu amparo, que sempre esteve ao meu lado todo o tempo, me fortalecendo nas horas mais difíceis, mas também sempre ao meu lado nas vitórias.

Aos meus professores e orientadores, em especial ao Dr Gilberto Friedman, por todo o conhecimento transmitido durante a minha residência de terapia intensiva, por todo empenho em sempre buscar retirar o melhor dos alunos, e por todo apoio e ensinamentos agora no mestrado.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>12</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1 Sepsis .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 A Microcirculação .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 Microcirculação de Choque séptico .....</b>	<b>17</b>
<b>2.4 Microcirculação e Disfunção Orgânica.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5 Vasodilatadores para recrutar a microcirculação.....</b>	<b>19</b>
<b>2.6 Nitroglicerina .....</b>	<b>21</b>
<b>2.7 Conclusão.....</b>	<b>22</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>23</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>24</b>
<b>4.1 Objetivo principal .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2 Objetivos secundários .....</b>	<b>24</b>
<b>5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>25</b>
<b>6. ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>31</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>49</b>
<b>8. ANEXO 1.....</b>	<b>50</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

Bica/HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato

DC: Débito Cardíaco

DPP: Variação da pressão de pulso

dL: Decilitros

ECG: Escala de coma de Glasgow

FC: Frequência Cardíaca

FiO<sub>2</sub>: Fração inspirada de oxigênio

FR: Frequência respiratória

HGT: Hemoglicoteste

IC: Índice cardíaco

Kg: Kilogramas

Lac: Lactato

Mcg: Microgramas

Min: Minutos

ml: Mililitros

Mg: Miligramas

NTG: Nitroglicerina

PA: Pressão arterial

PaCO<sub>2</sub>: Pressão arterial de CO<sub>2</sub>

PAM: Pressão Arterial Média

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PVC: Pressão Venosa Central

PvCO<sub>2</sub>: Pressão venosa de CO<sub>2</sub>

SDF: Sidestream Dark Field

SF 0,9%: Soro fisiológico 0,9%

SpO<sub>2</sub>: Saturação periférica de oxigênio

Svo<sub>2</sub>: Saturação venosa central de oxigênio

SvcO<sub>2</sub>: Saturação venosa central mistral de oxigênio

T0: Linha de base antes da infusão de nitroglicerina

T15: Primeiros 15 minutos de infusão de nitroglicerina

T30: Primeiros 30 minutos de infusão de nitroglicerina

T45: Primeiros 45 minutos de infusão de nitroglicerina

T60: Primeira 1 hora de infusão de nitroglicerina

T90: Primeiros 30 minutos após término infusão de nitroglicerina

TEC: Tempo de enchimento capilar

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VVS: Variação do volume sistólico

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Características dos pacientes.....	44
---	----

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Evolução temporal da pressão arterial média durante a infusão de nitroglicerina.....	45
<b>Figura 2:</b> Evolução temporal da dose de noradrenalina durante o protocolo do estudo.....	46
<b>Figura 3:</b> Evolução temporal do tempo de enchimento capilar durante o protocolo do estudo.....	47
<b>Figura 4:</b> Evolução temporal da pressão venosa central durante o protocolo do estudo.....	48

## RESUMO

**Objetivos:** avaliar se uma infusão contínua de nitroglicerina em pacientes com diagnóstico recente de choque séptico, volemicamente ressuscitados, melhora a perfusão periférica. **Métodos:** estudo de intervenção, prospectivo, em pacientes com choque séptico internados nas Unidades de Terapia Intensiva da Santa Casa de Porto Alegre. Critérios inclusão: pacientes maiores de 18 anos, com choque séptico (necessidade de noradrenalina sem resposta à ressuscitação volêmica), com pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg, que persistam com hiperlactatemia ( $>2,0$  mmol/l) e tempo de enchimento capilar (TEC)  $> 5$  segundos. O Termo de consentimento informado foi obtido do responsável legal. Protocolo: Infusão inicial de 2mg/h de nitroglicerina (T0), sendo a dose dobrada a cada 15 minutos até o máximo de 16mg/h em 45min (T45). Os parâmetros hemodinâmicos e TEC eram avaliados nos mesmos intervalos de tempo (T0, T15, T30, T45, T60) e após 30 min da suspensão da infusão (T90). **Resultados:** Foram incluídos 10 pacientes. Um paciente teve a infusão suspensa por disfunção ventricular direita, outro apresentou hipotensão quando infusão passou de 8mg/h para 16mg/h. Os nove pacientes avaliados tiveram seu TEC normalizado (T0:  $6,5 \pm 0,7$  segundos vs. T60:  $3,4 \pm 0,7$  segundos,  $p < 0,001$ ). A dose de noradrenalina (T0:  $0,52 \pm 0,20$  mcg/kg/h vs. T60:  $0,53 \pm 0,23$  mcg/kg/h,  $p = \text{NS}$ ) e PAM (T0:  $77 \pm 6$  mmHg vs T60:  $69 \pm 6$  mmHg,  $p = \text{NS}$ ) se mantiveram estáveis. Contudo, 15 minutos após a suspensão da nitroglicerina, a PAM aumentou (T75:  $116 \pm 17$  mmHg,  $p < 0,001$ ) sem alterações na dose de noradrenalina. **Conclusão:** A infusão de nitroglicerina mostrou-se segura em pacientes com choque séptico. A nitroglicerina normalizou o tempo de enchimento capilar.

**Palavras-chave:** Choque séptico, Nitroglicerina, Hipoperfusão tecidual, Hiperlactatemia

## ABSTRACT

**Objectives:** to evaluate whether a continuous infusion of nitroglycerin in patients diagnosed with septic shock volumically resuscitated improves peripheral perfusion.

**Materials and methods:** prospective intervention study in septic shock patients admitted to the Intensive Care Units of Santa Casa de Porto Alegre. Inclusion criteria: patients older 18 years old, with septic shock (need for norepinephrine after volume resuscitation), with mean arterial pressure (MAP)  $\geq 65$  mmHg, who persist with hyperlactatemia ( $> 2.0$  mmol/l) and filling time capillary (TEC)  $> 5$  seconds. The informed consent form was obtained from the legal guardian. Protocol: Initial infusion of 2mg/h of nitroglycerin (T0), the dose being doubled every 15 minutes up to a maximum of 16mg/h in 45min (T45). The hemodynamic and TEC parameters were assessed at the same time intervals (T0, T15, T30, T45, T60) and after 30 min of the suspension of the infusion (T90).

**Results:** 10 patients were included. One patient had the infusion suspended due to right ventricular dysfunction, another presented hypotension when the infusion went from 8mg/h to 16mg/h. The nine patients evaluated had their TEC normalized (T0:  $6.5 \pm 0.7$  seconds vs. T60:  $3.4 \pm 0.7$  seconds,  $p < 0.001$ ). The dose of norepinephrine (T0:  $0.52 \pm 0.20$  mcg / kg / h vs. T60:  $0.53 \pm 0.23$  mcg / kg / h,  $p = \text{NS}$ ) and MAP (T0:  $77 \pm 6$  mmHg vs T60:  $69 \pm 6$  mmHg,  $p = \text{NS}$ ) remained stable. However, 15 minutes after nitroglycerin suspension, MAP increased (T75:  $116 \pm 17$  mmHg,  $p < 0.001$ ) without changes in the norepinephrine dose.

**Conclusion:** Nitroglycerin infusion proved to be safe in patients with septic shock. Nitroglycerin normalized the capillary filling time.

**Keywords:** septic shock, nitroglycerin, tissue hypoperfusion, hyperlactatemia

## 1. INTRODUÇÃO

Choque séptico é um quadro clínico caracterizado por disfunção orgânica sistêmica, cursando com alterações macro e micro-hemodinâmicas, culminando com hipóxia celular<sup>1</sup>. A sepse está associada a alta taxa de letalidade, sendo a disfunção multiorgânica um dos determinantes primordiais que levam a morte, principalmente se persistente ao longo das primeiras vinte e quatro horas de evolução<sup>2</sup>. Apesar dos avanços técnicos de monitorização hemodinâmica tanto invasivas como não invasivas, atingir os alvos macro-hemodinâmicos não necessariamente refletem em melhorar a micro-hemodinâmica<sup>3</sup>. Estudos utilizando microscopia para avaliar microcirculação sublingual em pacientes com choque demonstram que, apesar dos pacientes terem a macro-hemodinâmica restaurada, a microcirculação persiste alterada principalmente no choque séptico e, a persistência dessas alterações, estão relacionadas ao óbito<sup>3-5</sup>.

A microcirculação é composta por vasos pequenos (arteríolas, vênulas e capilares, com comprimentos menores que 100micrometros) e é nessa região que ocorre a troca de oxigênio dos vasos sanguíneos com os tecidos<sup>6</sup>. A sepse altera a microcirculação de forma heterogênea, com áreas bem perfundidas, outras mal perfundidas e outras com obstrução total ao fluxo sanguíneo por colapso/fechamento microcirculação<sup>3</sup>

A falência multiorgânica da sepse tem parte de sua fisiopatologia pouco clara, por conta disso muitos estudos têm sido realizados tentando esclarecer as alterações que levam à falência orgânica<sup>6</sup>. O que se sabe é que a alteração microcirculatória está no cerne do problema, sendo esta a razão para o estudo: maneiras de avaliação e manejo da microcirculação<sup>3,7</sup>. Estudos fisiológicos iniciais demonstraram que a associação de distúrbios da microcirculação ao induzir sepse em modelos experimentais<sup>8,9</sup>. Os estudos que avaliam a microcirculação sublingual de pacientes com choque séptico mostram que os pacientes que melhoram a microcirculação têm menor disfunção orgânica<sup>3,10,11</sup>. De Backer e col. avaliaram a microcirculação em pacientes com choque séptico<sup>4</sup>. Neste estudo não havia diferenças iniciais na microcirculação entre sobreviventes e não sobreviventes, porém com a evolução, pode-se observar uma relação inversa entre melhora microcirculação e mortalidade<sup>4</sup>. Os estudos da literatura são conflitantes, outros estudos não conseguiram demonstrar a associação de alteração da microcirculação com disfunção orgânica<sup>12,13</sup>.

O entendimento de que mesmo atingindo a adequação da macro-hemodinâmica, à persistência de alterações heterogêneas na microcirculação, estimulou alguns investigadores a mostrar que alguma melhora da micro-hemodinâmica é possível com o emprego de vasodilatadores, como a nitroglicerina<sup>6</sup>. A lógica para recrutar a microcirculação com a nitroglicerina está relacionada à melhora do fluxo na rede capilar. O fluxo sanguíneo, conforme a Lei de Poiseuille, é determinado pela diferença de pressão entre os extremos dos capilares elevado à 4ª potência do raio, e inversamente proporcional ao comprimento do capilar e viscosidade. Levando em consideração essa lei, a aplicação de agentes vasodilatadores parece melhorar a microcirculação através do mecanismo de aumento fluxo de sangue nos capilares<sup>6</sup>

Estudos preliminares experimentais realizados em cães, ao induzir choque endotóxico observou-se que os pequenos vasos apresentavam vasoespasmo importante<sup>8</sup>. Posteriormente, à observação que a microcirculação tinha papel fundamental na mortalidade destes animais, foi avaliado a administração de vasodilatadores em animais com choque endotóxico, e demonstrava-se melhora da microcirculação e melhora da redistribuição de fluxo sanguíneo, sem prejuízo na pressão arterial<sup>9</sup>. Diversos estudos clínicos iniciais sugerem que é possível melhorar em parte a microcirculação dos estados de choque, porém sem desfecho bruto de reduzir a taxa de mortalidade observada<sup>7,8</sup>. Outros estudos com drogas vasodilatadoras ou inotrópicas mostram resultados conflitantes<sup>14</sup>.

A nitroglicerina parece ter um papel na melhora da micro-hemodinâmica, mas a aferição de seus efeitos à beira-leito fica limitada pela dificuldade em dispor de métodos que avaliem a microcirculação de forma direta. Lima e col. realizaram um estudo com avaliação da perfusão periférica (tempo enchimento capilar, gradiente temperatura corporal; e dispositivos óticos, como oximetria de pulso e saturação tecidual de oxigênio) para mostrar que a titulação de nitroglicerina parece melhorar a perfusão periférica<sup>5</sup>. Esse estudo ainda demonstrou que a melhora da perfusão periférica acompanhou a redução da pressão venosa central. Os autores sugerem que a melhora do retorno venoso melhorou o fluxo sanguíneo na microcirculação e, conseqüentemente, maior entrega de oxigênio para periferia<sup>5</sup>.

A macro-hemodinâmica é um objetivo terapêutico sólido como alvo a ser atingido, contudo a melhora da microcirculação ainda é uma área a ser estudada. O uso de vasodilatadores como a nitroglicerina não foi adequadamente estudado em pacientes sépticos com evidência de desarranjo microcirculatório. Há necessidade desses estudos

serem reproduzidos para mostrar segurança e desfechos fisiológicos que sugiram aplicabilidade clínica em futuros estudos bem desenhados e com o objetivo de mostrar benefícios clínicos.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Sepses

A sepsis é caracterizada por uma disfunção orgânica ameaçadora a vida devido a uma infecção presumida e/ou confirmada<sup>15</sup>. Apesar da real incidência ainda desconhecida, trata-se de uma das maiores causas de mortalidade<sup>1-3</sup>. O tratamento padrão da alteração hemodinâmica no choque séptico se baseia primordialmente na ressuscitação volêmica, seguido de vasopressor para corrigir a hipovolemia<sup>14</sup>. A inflamação induzida pela sepsis, em uma situação hemodinâmica complexa, com vasodilatação e vasoconstrição de forma concomitante, ocasiona aumento ou redução da oferta de oxigênio aos tecidos<sup>8,13</sup>.

### 2.2 A microcirculação

A microcirculação, principal local responsável pela troca de oxigênio entre os tecidos celulares e glóbulos vermelhos (RBC), é composta por vasos pequenos, com diâmetro menor que 100 $\mu$ m (arteríolas, capilares e vênulas)<sup>6</sup>. Segundo a lei de Poiseuille, o fluxo sanguíneo através dos capilares é proporcional ao gradiente de pressão entre pós-arteriolar e pressões venulares (pressão motriz microcirculatória) e a quarta potência do raio, e inversamente proporcional ao comprimento capilar e viscosidade do sangue. Portanto, enquanto a pressão de perfusão sistêmica é determinada pela diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a pressão venosa central (PVC), a pressão de perfusão na microcirculação (pressão motriz microcirculatória) é o resultado líquido da pressão de entrada pré-capilar (aproximadamente 30 mm Hg) menos a pressão de saída venular (aproximadamente 10 mm Hg)<sup>6</sup>.

As arteríolas, controlam a resistência vascular e conseqüentemente o fluxo sanguíneo. Por conseqüência, regulam a distribuição do oxigênio para o tecido/órgão em questão, levando a vasodilatação ou vasoconstrição dependendo do estímulo recebido<sup>16</sup>. Outro ponto a ser levado em questão, é a quantidade de oxigênio que chega ao capilar. Foi demonstrado que 2/3 do oxigênio era extraído antes de chegar nos capilares<sup>17</sup>. Após esta extração, o sangue poderia reoxigenar os glóbulos vermelhos como proposto por através dos capilares, oxigenação esta por difusão<sup>17</sup>.

*Bergfeld and Forrester*, foram os primeiros a descrever que a exposição de glóbulos vermelhos a condições de hipoxemia, levavam a liberação de ATP (Adenosina

Trifosfato), potente vasodilatador, através da produção de óxido nítrico e prostaglandina pela célula da muscular lisa vascular, aumentando fluxo sanguíneo<sup>17</sup>.

### **2.3 Microcirculação no Choque séptico**

Em pacientes com choque séptico o fluxo sanguíneo é marcadamente heterogêneo na microcirculação, com uma clara associação entre piores desfechos e elevada mortalidade<sup>6</sup>.

A autorregulação do fluxo sanguíneo foi descrita inicialmente em 1931, porém começou a ser reconhecida em 1950, e com o desenvolver do conhecimento a aplicabilidade, começou a ser melhor estudada em 1963<sup>18</sup>. Desde meados da década de 50/60 tem se estudado sobre a microcirculação na sepse<sup>8</sup>. Na época em questão já se tinha conhecimento da resposta dos vasos pré-capilares e pós-capilares à uma inflamação/infecção na circulação periférica, visando manter fluxo oxigênio adequado para órgãos primordiais (cérebro e coração). Neste estudo em questão, foi observado que a injeção de endotoxinas em cachorro levava a estas alterações microcirculatórias<sup>19</sup>.

Os distúrbios da autorregulação geralmente estão prejudicados em pacientes com choque séptico<sup>20</sup>, e quando presentes está inversamente proporcional relacionado a sobrevivência<sup>21</sup>. Em condições normais, existe uma densa rede de capilares perfundidos, na sepse os capilares estão reduzidos em densidade, como em heterogeneidade, alterações estas, presentes em diversos órgãos já estudados<sup>22</sup>.

Para o sangue fluir através da microcirculação, essa deve ser alterada em formato e diâmetro, bem como os glóbulos vermelhos<sup>23</sup>. Essas alterações necessárias, porém, estão reduzidas em pacientes com choque séptico, ocorrendo, além disso, aumento de infiltrado neutrofílico<sup>20</sup>. Por sua vez, o choque séptico aumenta a ativação leucocitária, aumentando a agregação plaquetária, levando a formação e maior expressão de moléculas de adesão, culminando com coagulação intravascular disseminada, gerando a obstrução dos capilares por microtrombos<sup>20,23</sup>. Estas alterações microcirculatórias tem uma associação clara entre anormalidades microcirculatórias persistentes, aumento de morbidade e maus resultados<sup>3,24</sup>. Com a obstrução dos capilares, o sangue é forçado a fluir por *shunts* arterio-venosos sem ocorrer a troca de oxigênio nos tecidos. Como não ocorre a extração de oxigênio na microcirculação devido às alterações descritas, esta perpetuação leva à disfunção orgânica e consequentemente a Disfunção Múltipla de Órgãos (DMOS)<sup>24</sup>.

Lam e col., demonstraram que ao induzir peritonite em ratos, ocasionou redução de capilares perfundidos e aumento na heterogeneidade do fluxo sanguíneo<sup>24</sup>. Ellis e col.

em estudo semelhante ao de Lam e col. verificaram novamente as alterações heterogêneas nos capilares e redução da queda de oxigênio tecidual, mesmo em regiões capilares normalmente perfundidas, bem como evidenciaram a redução da saturação capilar de oxigênio, não havendo mecanismos de resposta para compensar esta queda de oxigenação<sup>16</sup>.

De Backer e.col., avaliaram a microcirculação sublingual através de microscopia eletrônica pelo Orthogonal Polarization Spectral Image (OPS) de pacientes sadios, pré-operatórios de cirurgia cardíaca, pacientes internados na UTI sem sepse e pacientes com choque séptico. Observou-se que não existia alteração da microcirculação nos pacientes avaliados, exceto nos pacientes com choque séptico. Alterações essas incluíam redução da densidade vascular, áreas mal perfundidas e não-perfundidas e grande heterogeneidade entre as áreas. Os que tinham as maiores alterações, foram os que tiveram maior mortalidade<sup>11</sup>.

#### **2.4 Microcirculação e Disfunção orgânica**

Ao induzir sepse em ratos, os autores estudaram as alterações na microcirculação e demonstraram redução da densidade de capilares perfundidos e aumento da obstrução do fluxo da microcirculação. Tais alterações ocasionaram então hipoxemia localizada o que levou à hipótese de causar disfunção orgânica<sup>24</sup>.

Ellis e col. demonstraram que ao induzir sepse em ratos, através da ligadura do ceco, induzindo à sepse, a microcirculação apresentava pelo menos 3 alterações: obstrução do fluxo capilar, aumento na proporção de lentificação de fluxo sanguíneo capilar, e redução da saturação de oxigênio venular, enquanto na região arteriolar permanecia inalterada. Este último achado mostra resultados conflitantes, em que a microcirculação pode apresentar áreas bem perfundidas, outras mal perfundidas<sup>25</sup>.

Em 2004 foi correlacionado a alteração da microcirculação com alta mortalidade. Neste estudo foi observado a avaliação da microcirculação com microscopia eletrônica (OPS) através da mucosa e visto marcada heterogeneidade da microcirculação em não sobreviventes, e esta alteração não era afetada pelo estado hemodinâmico e uso de vasopressores. Essa relação de alteração da microcirculação e pior desfecho é de fundamental importância para entender melhor a associação da alteração na microcirculação e a disfunção múltipla de órgãos. Dos pacientes avaliados neste estudo, o perfil hemodinâmico global, dose de vasopressor, variáveis de gases, e a diferença no calibre dos grandes vasos entre sobreviventes e não sobreviventes não teve diferença.

Houve diferença, no entanto na perfusão dos pequenos vasos com o evoluir da doença e na relação com Disfunção Múltipla de Órgãos, em sobreviventes. A microcirculação teve melhora em quem sobreviveu e não houve alteração em quem evoluiu a óbito devido DMOS<sup>3</sup>.

Em outro estudo, Trzeciak e col. mostraram num estudo prospectivo, observacional que uma terapia precoce guiada por metas macro-hemodinâmicas em pacientes com choque séptico melhorava a microcirculação nas primeiras 24 horas e os pacientes sobreviviam mais. A análise da microcirculação pela técnica de Sidestram Dark Field (SDF), mostrou uma associação entre a redução do escore SOFA e a melhora na microcirculação<sup>10</sup>.

Em outro estudo, que tinha como objetivo comparar a ressuscitação de pacientes com choque séptico pelo clareamento do lactato sanguíneo versus o tratamento usual em pronto-atendimentos, os autores verificaram que paciente com hiperóxia venosa (saturação venosa de oxigênio > 90%) tinham maior mortalidade em relação ao grupo hipóxia venosa (saturação venosa de oxigênio < 70%)<sup>26</sup>.

Em uma análise prospectiva de revisão de artigos prévios, De Backer e col. identificaram que a proporção de capilares perfundidos é um fator independente de pior prognóstico em pacientes com choque séptico<sup>27</sup>.

## **2.5 Vasodilatadores para recrutar a microcirculação.**

Sabendo das alterações na microcirculação em virtude da sepse e suas implicações na fisiopatologia e mortalidade da síndrome, foram realizados estudos iniciais com vasodilatadores em modelos animais e em pacientes com choque séptico para avaliar a resposta sobre a mesma.

Inicialmente foram realizados estudos em animais. Zhang e col. demonstraram que ao induzir choque endotóxico em cães a administração de N-acetil-L-Cisteína (prostaglandina E1) melhorou a circulação mesentérica, renal e femoral, em relação ao grupo placebo, sem prejuízo no índice cardíaco e volume sistólico do ventrículo esquerdo<sup>28</sup>. Em outro estudo, o mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que, ao induzir choque endotóxico em modelo canino, a infusão de SIN-1 (vasodilatador doador de óxido nítrico), os modelos apresentaram melhora da redistribuição de fluxo regional, em particular o território esplâncnico<sup>9</sup>. Siegemund M. e col, estudaram a infusão de SIN-1 em porcos durante indução de choque séptico e alteração microcirculatória realizada através da mensuração da tonometria ileal e pressão de oxigênio

microcirculatória. A infusão de SIN-1 obteve sucesso em melhorar a microcirculação, melhorando a pressão de oxigênio e redução da diferença de pCO<sub>2</sub>, porém teve efeito cronotrópico negativo<sup>29</sup>.

Pelo conhecimento adquirido e aprimoramento das técnicas para se avaliar a microcirculação e sua correlação com disfunção orgânica e mortalidade, estudar intervenções para recrutar a microcirculação parece ser uma área a ser explorada em pacientes com sepse<sup>6</sup>. Estudos pequenos foram realizados para avaliar a efetividade dos agentes vasodilatadores na microcirculação como a acetilcolina, prostaciclina, doadores de óxido nítrico e nitroglicerina. Todos estes estudos demonstraram melhora da microcirculação, porém nenhum deles avaliou desfecho a longo prazo e melhora da disfunção orgânica<sup>28-35</sup>.

Em outro estudo, 8 pacientes com choque séptico abdominal receberam uma infusão de nitroglicerina, todos apresentando resposta fisiológica satisfatória, redução da resistência vascular periférica, redução da pressão do átrio direito, aumento do índice cardíaco e melhora do consumo de oxigênio<sup>36</sup>.

Um estudo que analisou os efeitos da administração de acetilcolina tópica sublingual demonstrou melhora da microcirculação sublingual<sup>11</sup>. Em outro, pacientes com choque cardiogênico a administração de acetilcolina tópica também melhorou a microcirculação<sup>4</sup>. Em um estudo realizado em pacientes com insuficiência cardíaca realizado por Den.Uil et al<sup>37</sup>, os autores demonstraram que a nitroglicerina foi eficaz em otimizar a micro-hemodinâmica em pacientes com choque cardiogênico.

Vellinga NA, et al., avaliaram a infusão de cetanserina em pacientes com choque séptico e relação com microcirculação através da microscopia eletrônica. Os pacientes apresentaram melhora do fluxo sanguíneo, sem melhora na densidade dos vasos, e ainda, como evento adverso, os pacientes apresentaram hipotensão tendo que parar a infusão em três deles por hipotensão refratária<sup>38</sup>. O mesmo grupo realizou novo estudo, porém, com a infusão de sulfato de magnésio, não sendo observada diferença da microcirculação após infusão do medicamento<sup>49</sup>.

Em outro estudo, Li H e col, analisaram a infusão de papaverina em pacientes com choque séptico<sup>40</sup>. Neste estudo, uma única dose de papaverina (30mg) foi administrada e foi demonstrado sucesso em melhorar a microcirculação avaliada a através de microscopia eletrônica sem alteração na macro-hemodinâmica. Porém em virtude de não se saber ao certo a dose e o modo de utilizar a papaverina em choque séptico, seu uso não é indicado de forma rotineira.

Em 2010, foi publicado o primeiro ensaio clínico-randomizado com uso de nitroglicerina e placebo em paciente com choque séptico após ressuscitação volêmica inicial, e, neste estudo, não houve diferença entre os grupos tanto na macro-hemodinâmica como na micro hemodinâmica. Concluiu-se que nitroglicerina não estaria indicada na fase aguda do choque séptico<sup>12</sup>. A maior limitação desse estudo é que os autores não usaram qualquer critério de microcirculação alterada para selecionar ou acompanhar os pacientes, ficando a dúvida se a nitroglicerina possa ter sido ineficaz ou mesmo deletéria para alguns pacientes.

Em outro estudo, que tinha como objetivo comparar a ressuscitação de pacientes com choque séptico pelo clareamento do lactato sanguíneo versus o tratamento usual em pronto-atendimentos, os autores verificaram que os pacientes sobreviveram mais no grupo ressuscitado pelo clareamento do lactato e esse desfecho estava associado a um uso significativamente maior de nitroglicerina<sup>41</sup>.

Van der Voort PH e col., realizaram estudo piloto para avaliar a melhora do SOFA com o emprego de vasodilatadores em relação ao grupo controle. Neste estudo em questão, ambos os grupos apresentaram melhora do escore SOFA sem diferença de tempo entre eles, porém não foi avaliado a microcirculação do grupo controle em relação ao grupo intervenção<sup>13</sup>.

Potter e.col, em um artigo de revisão sistemática, demonstram as diversidades dos artigos publicados e com achados conflitantes<sup>15</sup>. O uso de dose fixa de nitroglicerina não garante a melhora da microcirculação, porém a titulação pode melhorar a microcirculação. Os estudos, entretanto, apresentam nível de evidência fraco, necessitando estudos maiores e com melhor metodologia para chegar a uma conclusão mais precisa sobre benefício ou malefício dos vasodilatadores em pacientes com choque séptico e recrutamento da microcirculação.

## **2.6. Nitroglicerina**

A nitroglicerina é a droga mais usada na tentativa de melhorar o fluxo de oxigênio na microcirculação. Apesar de ter sido descoberta em 1847 por *Ascanio Sobero*, sua produção em larga escala iniciou em 1867 por *Alfred Nobel* com finalidades explosivas. Apenas em 1879, a nitroglicerina foi utilizada como vasodilatador, descoberta essa feita por *Murrel*.

A nitroglicerina é um potente nitrato orgânico. Ela dá origem ao óxido nítrico e ativa a guanilatociclase, resultado em um relaxamento da musculatura lisa vascular. A

meia-vida é de 1,5 minutos, metabolização hepática, vasodilatador. Em baixa dosagem ocasiona vasodilatação preferencialmente venosa<sup>42</sup>.

Os estudos clínicos mostram que a nitroglicerina parece ser segura<sup>5,12,32</sup>. Os efeitos da nitroglicerina na redistribuição de fluxo e na microcirculação são consistentes entre os estudos. O que falta é encontrar uma forma factível à beira leito que permita ao intensivista acompanhar seus efeitos e segurança. O melhor estudo nesse sentido é o de Lima et al<sup>5</sup>. Os autores realizaram um estudo de intervenção com dose crescente de nitroglicerina e avaliaram a melhora da microcirculação e da perfusão periférica. A maioria dos pacientes normalizou o tempo de enchimento capilar (TEC) entre 4mg/h e 8mg/h de nitroglicerina sem comprometimento hemodinâmico significativo.

## **2.7. Conclusões**

Não há nenhuma evidência robusta até o momento de que qualquer agente pode levar de forma reprodutível a melhora do fluxo microvascular. Além disso, nenhum estudo demonstrou benefício clínico claro dos diferentes agentes terapêuticos. Medições dos efeitos de consenso parecem ser importantes para permitir comparações significativas em torno dos efeitos de agentes farmacológicos individuais, particularmente a nitroglicerina.

### 3. JUSTIFICATIVA

O choque séptico é considerado uma das principais causas de internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), sendo uma das maiores causas de óbito dentro das UTIs. O diagnóstico, o início de antibioticoterapia e a ressuscitação hemodinâmica precoces fizeram com que fosse possível reduzir a taxa de letalidade.

Contudo, os pacientes com choque séptico em que a microcirculação permanece alterada, mesmo com a macro-hemodinâmica restaurada nas primeiras 24 horas do diagnóstico do choque séptico, tem maior mortalidade.

Alguns estudos preliminares que avaliaram o uso de vasodilatadores nos pacientes com choque séptico sugerem que é possível melhorar a microcirculação. O estudo que compõe essa tese visa avaliar a segurança de uma infusão de nitroglicerina e avaliar o seu efeito sobre a perfusão periférica de pacientes com choque séptico.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo principal

Avaliar se a infusão contínua de nitroglicerina em pacientes com diagnóstico de choque séptico nas primeiras 24 horas de internação na UTI já ressuscitados volêmicamente e com tempo de enchimento capilar alterado melhora a perfusão periférica.

### 4.2. Objetivos secundários

4.2.1. Avaliar a segurança do uso de nitroglicerina em pacientes com choque séptico

4.2.2. Observar a variação do lactato e da saturação venosa central com a infusão da nitroglicerina

4.2.3. Avaliar alterações hemodinâmicas com a infusão de nitroglicerina

## 5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
2. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care*. 2014 Oct 11; 4:30. doi: 10.1186/s13613-014-0030-z. PMID: 25593746; PMCID: PMC4273696.
3. 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 Sep;32(9):1825-1831. doi: 10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3f. PMID: 15343008.
4. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2004 Jan;147(1):91-99. doi: 10.1016/j.ahj.2003.07.006. PMID: 14691425.
5. Lima A, van Genderen ME, van Bommel J, Klijn E, Janssen T, Bakker J. Nitroglycerin reverts clinical manifestations of poor peripheral perfusion in patients with circulatory shock. *Crit Care*. 2014 Jun 19;18(3):R126. doi: 10.1186/cc13932. PMID: 24946777; PMCID: PMC4229779.
6. Corrêa TD, Filho RR, Assunção MS, Silva E, Lima A. Vasodilators in Septic Shock Resuscitation: A Clinical Perspective. *Shock*. 2017 Mar;47(3):269-275. doi: 10.1097/SHK.0000000000000777. PMID: 27787407.
7. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*. 2011 Jul 19;1(1):27. doi: 10.1186/2110-5820-1-27. PMID: 21906380; PMCID: PMC3224481.
8. Lillehei RC, Longenecker JK, Bloch JH, Manax WG. The nature of irreversible shock: experimental and clinical observations. *Ann Surg*. 1964 Oct;160(4):682-710. doi: 10.1097/0000658-196410000-00012. PMID: 14210369; PMCID: PMC1408911.

9. Zhang H, Rogiers P, Friedman G, Preiser JC, Spapen H, Buurman WA, et al. Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Arch Surg.* 1996 Jul;131(7):767-774. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430190089022. PMID: 8678780.
10. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip DR, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. 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 Dec;34(12):2210-2217. doi: 10.1007/s00134-008-1193-6. Epub 2008 Jul 2. PMID: 18594793; PMCID: PMC2821162.
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 Jul 1;166(1):98-104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc. PMID: 12091178.
12. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, et al. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):93-100. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b02fc1. PMID: 19730258.
13. van der Voort PH, van Zanten M, Bosman RJ, van Stijn I, Wester JP, van Raalte R, et al. Testing a conceptual model on early opening of the microcirculation in severe sepsis and septic shock: a randomised controlled pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Mar;32(3):189-198. doi: 10.1097/EJA.000000000000126. PMID: 25032942.
14. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med.* 2013 Aug;39(8):1435-1443. doi: 10.1007/s00134-013-2982-0. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23740284.
15. Potter EK, Hodgson L, Creagh-Brown B, Forni LG. Manipulating the Microcirculation in Sepsis - the Impact of Vasoactive Medications on Microcirculatory Blood Flow: A Systematic Review. *Shock.* 2019 Jul;52(1):5-12. doi: 10.1097/SHK.0000000000001239. PMID: 30102639.

16. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4(Suppl 4):S3-8. doi: 10.1186/cc3751. Epub 2005 Aug 25. PMID: 16168072; PMCID: PMC3226163.
17. Duling BR, Berne RM. Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension. A possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow. *Circ Res*. 1970 Nov;27(5):669-678. doi: 10.1161/01.res.27.5.669. PMID: 5486243.
18. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res*. 1986 Nov;59(5):483-495. doi: 10.1161/01.res.59.5.483. PMID: 3542277.
19. Weil MH, Sudrann RB, Shubin H. Treatment of endotoxic shock--the dilemma of vasopressor and vasodilator therapy. *Calif Med*. 1962 Feb;96(2):86-88. PMID: 14005656; PMCID: PMC1574840.
20. Lehr HA, Bittinger F, Kirkpatrick CJ. Microcirculatory dysfunction in sepsis: a pathogenetic basis for therapy? *J Pathol*. 2000 Feb;190(3):373-386. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<373:AID-PATH593>3.0.CO;2-3. PMID: 10685071.
21. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg*. 1985 Dec;202(6):685-693. doi: 10.1097/00000658-198512000-00004. PMID: 4073980; PMCID: PMC1250999.
22. De Backer D, Orbegozo CD, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):73-79. doi: 10.4161/viru.26482. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24067428; PMCID: PMC3916386.
23. 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 Jun;284(6):H2177-2184. doi: 10.1152/ajpheart.01069.2002. Erratum in: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Jan;286(1):H477. PMID: 12742829.
24. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest*. 1994 Nov;94(5):2077-2083. doi: 10.1172/JCI117562. PMID: 7962554; PMCID: PMC294647.
25. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O<sub>2</sub> extraction in

- sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jan;282(1):H156-64. doi: 10.1152/ajpheart.2002.282.1.H156. PMID: 11748059.
26. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med*. 2010 Jan;55(1):40-46. e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.08.014. Epub 2009 Oct 25. PMID: 19854541; PMCID: PMC2828585.
  27. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon 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 Mar;41(3):791-799. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182742e8b. PMID: 23318492.
  28. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Rogiers P, Bakker J, Vincent JL. Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock. *Eur Surg Res*. 1995;27(5):292-300. doi: 10.1159/000129412. PMID: 7589000.
  29. Siegemund M, Van Bommel J, Sinaasappel M, Schwarte LA, Studer W, Girard T, et al. The NO donor SIN-1 improves intestinal-arterial P (CO<sub>2</sub>) gap in experimental endotoxemia: an animal study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007 Jul;51(6):693-700. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01334.x. PMID: 17567269.
  30. Radermacher P, Buhl R, Santak B, Klein M, Kniemeyer HW, Becker H, et al. The effects of prostacyclin on gastric intramucosal pH in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 1995 May;21(5):414-421. doi: 10.1007/BF01707410. PMID: 7665751.
  31. Eichelbrönnner O, Reinelt H, Wiedeck H, Mezödy M, Rossaint R, Georgieff M, et al. Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock--different effects on splanchnic oxygenation? *Intensive Care Med*. 1996 Sep;22(9):880-887. doi: 10.1007/BF02044111. PMID: 8905421.
  32. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van SHM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet*. 2002 Nov 2;360(9343):1395-1396. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11393-6. PMID: 12423989.
  33. Pittet JF, Lacroix JS, Gunning K, Laverriere MC, Morel DR, Suter PM. Prostacyclin but not phentolamine increases oxygen consumption and skin

- microvascular blood flow in patients with sepsis and respiratory failure. *Chest*. 1990 Dec;98(6):1467-1472. doi: 10.1378/chest.98.6.1467. PMID: 2245690.
34. Pastor CM, Losser MR, Payen D. Nitric oxide donor prevents hepatic and systemic perfusion decrease induced by endotoxin in anesthetized rabbits. *Hepatology*. 1995 Nov;22(5):1547-1553. doi.org/10.1002/hep.1840220530. PMID: 7590674
35. Vincent JL, Zhang H, Szabo C, Preiser JC. Effects of nitric oxide in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun;161(6):1781-1785. doi: 10.1164/ajrccm.161.6.9812004. PMID: 10852744.
36. Cerra FB, Hassett J, Siegel JH. Vasodilator therapy in clinical sepsis with low output syndrome. *J Surg Res*. 1978 Aug;25(2):180-183. doi: 10.1016/0022-4804(78)90074-4. PMID: 98670.
37. 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 Nov;35(11):1893-1899. doi: 10.1007/s00134-009-1591-4. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19639300.
38. Vellinga NA, Veenstra G, Scorcella C, Koopmans M, van Roon EN, Ince C, et al. Effects of ketanserin on microcirculatory alterations in septic shock: An open-label pilot study. *J Crit Care*. 2015 Dec;30(6):1156-1162. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.07.004. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26264259.
39. Pranskunas A, Vellinga NA, Pilvinis V, Koopmans M, Boerma EC. Microcirculatory changes during open label magnesium sulphate infusion in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Anesthesiol*. 2011 Jun 14; 11:12. doi: 10.1186/1471-2253-11-12. PMID: 21672227; PMCID: PMC3134422.
40. Li H, Zhu X, Yao G, Wang Z. Papaverine improves sublingual blood flow in patients with septic shock. *J Surg Res*. 2015 May 1;195(1):271-276. doi: 10.1016/j.jss.2015.01.016. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25676464.
41. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15;182(6):752-761. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC. Epub 2010 May 12. PMID: 20463176.

42. Goodman & Gilman: Manual de farmacología e terapêutica. 11ª edição. Porto Alegre (RS): Mc Graw Hill/Artmed, 2010. Katzung, Bertam G.

## 6. ARTIGO ORIGINAL

### A INFUSÃO DE NITROGLICERINA MELHORA A PERFUSÃO PERIFÉRICA DE PACIENTES COM CHOQUE SÉPTICO

**Vinícius Brenner Felice<sup>1</sup>, Rafael Barbarena de Moraes<sup>2</sup>, Thiago Lisboa<sup>2</sup>, Jan Bakker<sup>3</sup> Gilberto Friedman<sup>2</sup>**

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Rotineiro da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Divina Providência, plantonista do Centro de Tratamento Intensivo do Hospitais Mãe de Deus, Porto Alegre-RS.

2. Prof. do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

3. Associate Professor New York University, Dept of Pulmonology, Sleep Medicine and Critical Care Professor of Intensive Care

#### **Autor Correspondente:**

Prof. Gilberto Friedman

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Bairro Santa Cecilia,

Porto Alegre - RS, 90035-903 – Brasil

Tel.: 5551999352443

e-mail: [gfriedman@hcpa.edu.br](mailto:gfriedman@hcpa.edu.br)

## RESUMO

**Objetivos:** avaliar se uma infusão de nitroglicerina em pacientes com choque séptico e volemicamente ressuscitados melhora a perfusão periférica nas primeiras 24 horas do diagnóstico do choque.

**Métodos:** estudo de intervenção, prospectivo, em pacientes com choque séptico internados nas Unidades de Terapia Intensiva da Santa Casa de Porto Alegre. Critérios inclusão: pacientes > 18 anos, com choque séptico (necessidade de noradrenalina sem resposta à reposição volêmica), com pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg, que persistam com hiperlactatemia ( $>2,0$  mmol/l) e tempo de enchimento capilar (TEC) > 5 segundos. Consentimento informado obtido do responsável legal. Protocolo: Infusão inicial de 2mg/h de nitroglicerina (T0), sendo a dose dobrada a cada 15 minutos até o máximo de 16mg/h em 45min (T45). Os parâmetros hemodinâmicos e TEC eram avaliados nos mesmos intervalos de tempo (T0, T15, T30, T45, T60) e após 30 min da suspensão da infusão (T90).

**Resultados:** Foram incluídos 10 pacientes. Um paciente teve a infusão suspensa por disfunção ventricular direita, outro apresentou hipotensão quando infusão passou de 8mg/h para 16mg/h. Os nove pacientes avaliados tiveram seu TEC normalizado (T0:  $6,5 \pm 0,7$  segundos vs. T60:  $3,4 \pm 0,7$  segundos,  $p < 0,001$ ). A dose de noradrenalina (T0:  $0,52 \pm 0,20$  mcg/kg/h vs. T60:  $0,53 \pm 0,23$  mcg/kg/h,  $p = \text{NS}$ ) e PAM (T0:  $77 \pm 6$  mmHg vs T60:  $69 \pm 6$  mmHg,  $p = \text{NS}$ ) se mantiveram estáveis. Contudo, 15 minutos após a suspensão da nitroglicerina, a PAM aumentou (T75:  $116 \pm 17$  mmHg,  $p < 0,001$ ) sem alterações na dose de noradrenalina.

**Conclusão:** A infusão de nitroglicerina mostrou-se segura em pacientes com choque séptico. A nitroglicerina normalizou o tempo de enchimento capilar.

**Palavras-chave:** Choque séptico, Nitroglicerina, Hipoperfusão tecidual, Hiperlactatemia

## INTRODUÇÃO

Choque séptico é um quadro clínico caracterizado por disfunção sistêmica, geralmente cursando com alterações macro e micro-hemodinâmicas, culminando com hipóxia celular<sup>1</sup>. A sepse é considerada um problema de saúde pública, principalmente nas Unidades de Terapia Intensiva<sup>2</sup>. A sepse e a sua forma mais grave, o choque séptico, cursa com alta taxa de letalidade como consequência da disfunção multiorgânica, principalmente se persistente ao longo das primeiras vinte e quatro horas de evolução<sup>1</sup>. Vários estudos que avaliam a microcirculação em pacientes com choque séptico demonstram que a microcirculação alterada, mesmo após a restauração dos parâmetros macro-hemodinâmicos, está relacionada ao óbito<sup>3-5</sup>.

A sepse altera a microcirculação de forma heterogênea com áreas bem perfundidas outras mal perfundidas e outras com obstrução total ao fluxo sanguíneo por colapso/fechamento microcirculação<sup>3,6,7</sup>. A falência multiorgânica da sepse está associada a essas alterações microcirculatórias<sup>8</sup>. A melhora da microcirculação de pacientes com choque séptico parece estar associada à menor mortalidade<sup>9</sup>.

Estudos experimentais e clínicos iniciais com drogas vasodilatadoras sugerem que é possível melhorar a perfusão tecidual em estados de choque, porém sem poder para demonstrar redução de morbi-mortalidade<sup>10-14</sup>.

Estudos demonstram que a administração de acetilcolina tópica sublingual melhora a microcirculação sublingual de pacientes com sepse<sup>15</sup> e choque cardiogênico<sup>4</sup>. Contudo, outros estudos com drogas inotrópicas mostram resultados conflitantes<sup>16</sup>, este estudo no caso realizado com inotrópicos, não mostrou diferença na microcirculação.

A lógica do emprego de vasodilatadores, como a nitroglicerina baseia-se no potencial para recrutar a microcirculação e levar a uma melhora do fluxo na rede microcapilar<sup>5</sup>.

Um primeiro ensaio clínico-randomizado com nitroglicerina em pacientes com choque séptico após ressuscitação volêmica inicial não mostrou diferença na melhora da microcirculação entre os grupos. Boerma e col. concluíram que nitroglicerina não estaria indicada na fase aguda do choque séptico<sup>17</sup>. Contudo, a maior limitação desse estudo é que os autores não usaram um critério que identificasse pacientes com provável microcirculação gravemente alterada, ficando a dúvida se a nitroglicerina possa ter sido ineficaz ou mesmo deletéria para os pacientes com eventual microcirculação preservada.

Em outro estudo, que tinha como objetivo comparar a ressuscitação de pacientes com choque séptico pelo clareamento do lactato sanguíneo versus o tratamento usual em pronto-atendimentos, os autores verificaram que os pacientes sobreviveram mais no grupo ressuscitado pelo clareamento do lactato e esse desfecho estava associado a um uso significativamente maior de nitroglicerina<sup>18</sup>.

Entretanto, o emprego clínico da nitroglicerina é difícil à beira leito pela limitação da avaliação da microcirculação. Lima e col. realizaram um estudo com avaliação clínica da perfusão periférica para titular a infusão da nitroglicerina. Os autores demonstraram que a nitroglicerina melhorou a perfusão periférica em tempo real<sup>5</sup>. A melhora da perfusão periférica pareceu estar associada à redução da pressão venosa central, sugerindo que o aumento do retorno venoso melhorou o fluxo sanguíneo microcirculatório e consequentemente a perfusão periférica<sup>5</sup>.

Os estudos clínicos com o uso de vasodilatadores como a nitroglicerina em pacientes sépticos são pequenos e com evidência de desarranjo microcirculatório são escassos<sup>6</sup>. A administração de nitroglicerina tendo seus efeitos monitorados clinicamente precisa ser reproduzida para mostrar segurança e melhora de desfechos fisiológicos para então se desenhar melhores estudos que mostrem benefícios clínicos<sup>6</sup>. O uso da perfusão periférica como ferramenta de monitorização dos efeitos da nitroglicerina pela facilidade de ser avaliada pelo simples exame físico da temperatura da pele ou do tempo de enchimento capilar torna a técnica atrativa<sup>5</sup>.

A hipótese desse artigo é de que uma infusão de nitroglicerina é segura e que melhora a perfusão periférica de pacientes com choque séptico após a ressuscitação inicial. O objetivo é avaliar se a infusão contínua de nitroglicerina em pacientes com diagnóstico de choque séptico nas primeiras 24 horas de internação na UTI, já ressuscitados volemicamente, melhora a perfusão periférica.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Desenho:**

Estudo de intervenção prospectivo em pacientes com choque séptico (necessidade de vasopressor após reposição volêmica e lactato arterial > 2 mmol/L) realizado entre junho de 2019 a abril de 2020 nas Unidades de Terapia Intensiva do Complexo Hospitalar Santa Casa.

**Pacientes:**

Critérios inclusão: Todo paciente maior que 18 anos, com diagnóstico de choque séptico (necessidade de noradrenalina após a reposição volêmica para manter a pressão arterial média  $\geq 65$  mmHg), mas que persistiam com hiperlactatemia arterial ( $> 2,0$  mmol/l) e tempo de enchimento capilar  $> 5$  segundos).

Critérios exclusão: pacientes menores 18 anos, pacientes com quadro de choque não séptico ou internados por outro motivo, contraindicação para o uso de nitroglicerina. Lesão no braço/mão (medição prejudicada da perfusão periférica), qualquer insulto neurológico que possa levar a aumento da pressão intracraniana (acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea, ou lesão traumática cerebral).

**Medidas:**

Todos os pacientes foram monitorados com cateter de artéria radial para monitorização contínua da pressão arterial. As variáveis hemodinâmicas globais incluem a frequência cardíaca, pressão venosa central, pressão arterial média. Todas as medições foram obtidas usando equipamento padrão. O débito cardíaco seria obtido se o paciente fosse monitorado com análise cardíaca de contorno de pulso ou termodiluição pelo cateter de artéria pulmonar.

O exame físico da perfusão periférica com tempo de enchimento capilar (TEC) foi medido aplicando uma pressão firme na falange distal do dedo indicador por 15 segundos. Um cronômetro registrou o tempo para o retorno da perfusão e 5 segundos é definido como o limite superior da normalidade. A UTI possui temperatura ambiente controlada e ativamente ajustada a  $22^{\circ} \text{C}$ , temperatura padrão para a aferição da perfusão periférica.

**Protocolo de Estudo:**

Para evitar hipotensão significativa durante a infusão de nitroglicerina, cada paciente foi avaliado quanto à adequação do volume intravascular evidenciado por repetidos desafios de volume (250 mL de cristaloides por 10 minutos) até um ponto no qual a pressão venosa central (PVC) aumenta em mais de 2 mmHg ou quando alguma das variáveis dinâmicas disponíveis indicavam que não havia responsividade a fluídos (ex. variação da pressão de pulso  $< 13\%$ , variação do volume sistólico  $< 10\%$ ). Após documentação das mudanças da pressão venosa central ou de ausência de resposta a fluídos, um conjunto de medições foi obtido durante um período de controle.

As medições basais incluíram o TEC, PAS, PAD, PAM, FC, PVC. O tempo dessas aferições foi denominado T0. Após as medições da linha de base, foi realizado bolus de nitroglicerina igual ao volume da linha de infusão utilizada, seguida por infusão iniciada a 2 mg / hora. A cada 15 minutos após o início da infusão de nitroglicerina, as mesmas medições hemodinâmicas e de perfusão periférica foram aferidas. Os mesmos parâmetros foram registrados e a dose de nitroglicerina duplicada. Este processo foi repetido até que a perfusão periférica fora normalizada ou uma dose de 16 mg / hora alcançada. O passo a passo do aumento na taxa de infusão de nitroglicerina resulta nas seguintes dosagens: T15 = 2 mg / hora), T30 = 4 mg / hora, T45 = 8 mg / hora, T60 = 16mg/h, T90 = 30 minutos após final da infusão de nitroglicerina. No fim do aumento gradual da nitroglicerina e após o conjunto final de medições tenha sido feito, a infusão de nitroglicerina foi interrompida. Além das medidas citadas acima, foram anotados o último lactato sanguíneo e a última SvcO<sub>2</sub> obtidos na assistência no dia da coleta dados em até 2 horas antes da infusão de nitroglicerina. Após o término da infusão de nitroglicerina, foi aferida a SvcO<sub>2</sub> para os propósitos do estudo. Um segundo conjunto de medições de linha de base foi registrado 30 minutos após a cessação da infusão, bem como a medição de um lactato arterial para os propósitos do estudo.

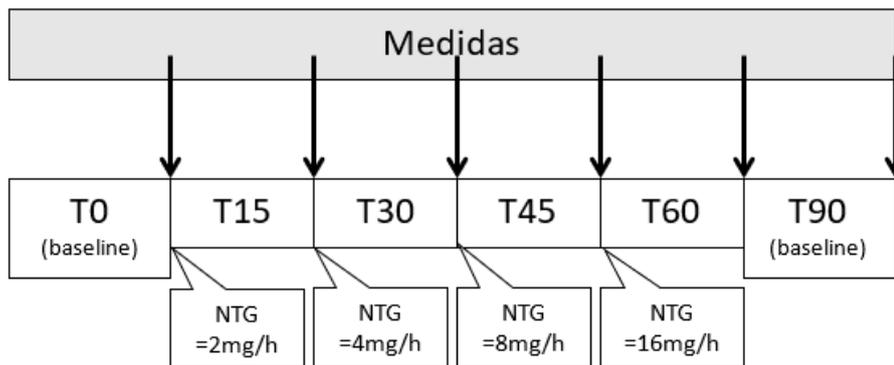
A infusão de nitroglicerina foi interrompida se o doente desenvolveu hipotensão significativa (PAM inferior a 50 mm Hg). A infusão de nitroglicerina foi incrementada até a dose de 16mg/h, mesmo que os pacientes tivessem normalizado o TEC, como parte da avaliação de segurança.

Durante o estudo, as taxas de infusão de noradrenalina ou outras drogas vasoativas não foram alteradas e nenhum líquido adicional foi administrado.

Este protocolo de estudo não prevê grupo de comparação com outros pacientes, pois o objetivo era de comparar a melhora micro-hemodinâmica no paciente após o início da nitroglicerina, momento em que esteve recebendo a intervenção do estudo. Esta melhora da perfusão foi avaliada em comparação ao tempo zero e a cada aumento de infusão conforme descrito acima.

Critérios de segurança para o início da infusão de nitroglicerina:

1. PVC > 4 mmHg em ventilação espontânea e > 6 mmHg em ventilação por pressão positiva.
2. PAM > 60 mmHg



### **Análise estatística**

A menos que especificado de outra forma, as análises descritivas são relatadas como média e desvio padrão. Os pontos de tempo do estudo previstos em todos os pacientes são definidos como T0 (logo antes início infusão de NTG), T1 (ao final dos primeiros 15 minutos - 2mg/h), T2 (ao final dos primeiros 30 minutos, 4mg/h), T3 (ao final dos primeiros 45 minutos, 8mg/h), T4 (ao final da 1ª hora, 16mg/h), T90 (30 minutos após término da infusão de NTG). Utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição das variáveis contínuas. Foi utilizado uma análise de variância para medidas repetidas e as diferenças entre as médias ao longo do tempo foram comparadas através do teste Tukey. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. O cálculo da amostra foi de 20 pacientes baseado no estudo de Lima et al <sup>5</sup>

### **Ética:**

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Complexo Hospital da Santa Casa (número: 07489218.7.0000.5335). O consentimento informado escrito foi obtido de todos os pacientes, ou seus parentes, ou do responsável substituto.

## **RESULTADOS**

No presente estudo foram incluídos 10 pacientes, os dados demográficos estão na tabela abaixo (tabela 1). A maioria dos pacientes foi incluída entre 12 a 24 horas do diagnóstico de sepse.

Destes, um teve a infusão suspensa por hipotensão atribuída à disfunção ventricular direita já no início da infusão (T1), outro apresentou hipotensão quando infusão passou de 8mg/h para 16mg/h (T3 para T4). Os nove pacientes avaliados tiveram seu TEC normalizado (T0:  $6,5\pm 0,7$  segundos vs. T60:  $3,4\pm 0,7$  segundos,  $p<0,001$ ), figura 1. A normalização do TEC foi obtida para todos os pacientes com a dose de nitroglicerina de 4mg/h. Após 30 min do final da infusão de nitroglicerina, o TEC alargou para 3 pacientes.

A dose de noradrenalina (figura 2) (T0:  $0,52\pm 0,20$  mcg/kg/h vs. T60:  $0,53\pm 0,23$  mcg/kg/h,  $p=NS$ ) e PAM (T0:  $77\pm 6$  mmHg vs T60:  $69\pm 6$  mmHg,  $p=NS$ ) se manteve estável. Contudo, 30 minutos após a suspensão da nitroglicerina, a PAM aumentou (T90:  $116\pm 17$  mmHg,  $p<0,001$ ) (figura 3), sem alterações na dose de noradrenalina. A pressão venosa central, também apresentou redução não significativa com infusão de nitroglicerina (figura 4).

Os níveis de lactato arterial ( $7,1\pm 6,1\pm 5,0$  mmol/L) e ScvO<sub>2</sub> ( $76\pm 5$  vs.  $75\pm 5$  %) não tiveram alteração após a infusão de nitroglicerina. Todos os pacientes estavam oligoanúricos e assim permaneceram ( $0,013\pm 0,014$  vs.  $0,010\pm 0,011$  ml/Kg/min).

## DISCUSSÃO

Os principais achados do nosso estudo são que uma infusão contínua de doses crescentes de nitroglicerina em pacientes com choque séptico, macro-hemodinamicamente ressuscitados, que persistem com a perfusão periférica alterada, normalizou o tempo de enchimento capilar e foi segura quanto a estabilidade hemodinâmica. Esses achados, vão ao encontro de outros estudos da literatura<sup>3,4,5</sup>.

Em relação à dose do vasopressor, podemos avaliar que os pacientes analisados estavam em uso de dose moderada a alta de vasopressor. O efeito hemodinâmico da nitroglicerina, portanto, na macro-hemodinâmica e, conseqüentemente na dose do vasopressor, foi mínimo. Em estudos anteriores já se havia demonstrado a segurança de utilizar vasodilatadores com vasopressores em pacientes com choque séptico<sup>5,6,17</sup>. Inclusive após a suspensão da nitroglicerina, houve rebote vasoconstrictor o que é visto após o uso de vasodilatadores para o controle de hipertensão ou angina<sup>19</sup>.

Com relação aos efeitos hemodinâmicos, a dose de nitroglicerina se mostrou segura, mesmo em dose alta. Dos 10 pacientes avaliados, 9 toleraram a infusão de NTG e todos normalizaram o tempo de enchimento capilar. Apenas 1 paciente apresentou

hipotensão durante o incremento da dose de nitroglicerina de 8mg para 16mg/h, lembrando que este paciente já tinha normalizado o tempo de enchimento capilar. A hipotensão fora prontamente resolvida com a suspensão da infusão do medicamento. A nitroglicerina em doses baixas tem ação preferencial venodilatadora<sup>20</sup>, e sua meia-vida extremamente curta, garantindo caso ocorra algum evento adverso grave, como hipotensão, seja prontamente revertida com a suspensão do medicamento. A dose de nitroglicerina necessária para normalizar o TEC dos pacientes avaliados foi de apenas 4mg/h, dado este que difere do estudo de Lima e.col<sup>5</sup> em que a maioria dos pacientes normalizou a tempo de enchimento capilar com doses mais elevadas.

Com relação à disfunção orgânica, todos os pacientes apresentavam pelo menos 3 disfunções orgânicas. Essas disfunções, porém, não se modificaram, resultado esperado pela curta duração de 1 hora da infusão de nitroglicerina. Apesar de todos os pacientes terem melhorado o TEC, 8 pacientes evoluíram a óbito na UTI. A taxa de letalidade é alta em pacientes com choque séptico que persistem com alterações perfusionais (hiperlactatemia e TEC alargado) após ressuscitação inicial com volume e vasopressor<sup>2</sup>.

A infusão de nitroglicerina, mesmo atingindo a dose máxima em 8 pacientes, não causou redução significativa da pressão venosa central. O nosso dado parece ser diferente de Lima e col.<sup>5</sup> e de Vellinga e col.<sup>21</sup> que sugerem a associação da diminuição da PVC e a melhora da perfusão periférica. Conforme Vellinga e col., a pressão venosa central elevada, acima de 12 mmHg, apresentava relação com piora da microcirculação, e a redução da PVC se associava a melhora da microcirculação,<sup>21</sup>. O nosso estudo não permite inferir que a melhora da perfusão periférica tenha relação com a melhora da pressão motriz microcirculatória.

Nos pacientes avaliados, a infusão de nitroglicerina não alterou a saturação venosa central de oxigênio, lactato ou débito urinário. A SvcO<sub>2</sub> em pacientes sépticos pode estar falsamente normal quando as capacidades de extração de O<sub>2</sub> estão prejudicadas e isso dificulta a avaliação de uma possível relação da melhora da perfusão periférica e da taxa de extração de oxigênio<sup>18</sup>. A avaliação da cinética do clareamento do lactato em apenas 60 min é muito limitada<sup>22</sup>. O estudo Andromeda, comparou a ressuscitação inicial de pacientes com choque séptico guiada por TEC contra o clareamento de lactato com a ideia que a avaliação da perfusão periférica é dinâmica, acompanhada em tempo real, e o resultado mostrou o uso do TEC foi igualmente ou até superior que o do lactato<sup>23</sup>. Os nossos pacientes estavam oligoanúricos e três deles já em

terapia de substituição renal, não seria esperado melhora da diurese. Além disso, a PVC não reduziu significativamente impedindo avaliar o papel da congestão sistêmica no prejuízo da função renal<sup>21</sup>.

O nosso estudo tem diversas limitações, sendo a principal delas não ter a amostra inicial atingida. Foram incluídos apenas 10 pacientes e 9 toleraram a NTG. Contudo, os pacientes eram homogêneos no que se refere à perfusão periférica reduzida, hiperlactatemia e dose moderada a alta de vasopressor e apresentaram uma melhora consistente da perfusão periférica, com dose semelhante de nitroglicerina e sem instabilidade hemodinâmica. Assim, foi possível avaliar a melhora da perfusão periférica com uso de nitroglicerina e sua segurança. Outra limitação do nosso estudo, é que não foi avaliada a microcirculação de forma direta, portanto não se pode associar a melhora da perfusão periférica à da microcirculação.

Em conclusão, o nosso estudo mostra que uma infusão intravenosa de nitroglicerina reverte anormalidades da circulação periférica em pacientes com choque séptico. Além disso, confirmamos que o uso de um parâmetro de perfusão periférica para uma abordagem de monitoramento é fácil e eficaz para titular os efeitos benéficos da nitroglicerina na circulação periférica em pacientes com choque séptico após a ressuscitação inicial.

**REFERÊNCIAS DO ARTIGO**

1. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care*. 2014 Oct 11; 4:30. doi: 10.1186/s13613-014-0030-z. PMID: 25593746; PMCID: PMC4273696.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
3. 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 Sep;32(9):1825-1831. doi: 10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3f. PMID: 15343008.
4. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2004 Jan;147(1):91-99. doi: 10.1016/j.ahj.2003.07.006. PMID: 14691425.
5. Lima A, van Genderen ME, van Bommel J, Klijn E, Jansem T, Bakker J. Nitroglycerin reverts clinical manifestations of poor peripheral perfusion in patients with circulatory shock. *Crit Care*. 2014 Jun 19;18(3):R126. doi: 10.1186/cc13932. PMID: 24946777; PMCID: PMC4229779.
6. Corrêa TD, Filho RR, Assunção MS, Silva E, Lima A. Vasodilators in Septic Shock Resuscitation: A Clinical Perspective. *Shock*. 2017 Mar;47(3):269-275. doi: 10.1097/SHK.0000000000000777. PMID: 27787407.
7. 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 Sep;32(9):1825-1831. doi: 10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3f. PMID: 15343008.
8. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*. 2011 Jul 19;1(1):27. doi: 10.1186/2110-5820-1-27. PMID: 21906380; PMCID: PMC3224481.

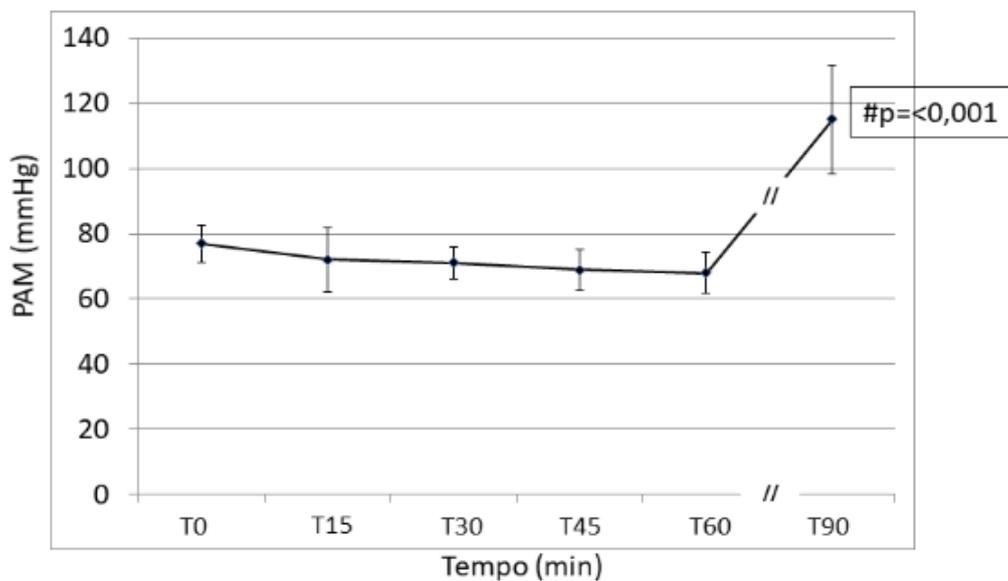
9. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) investigators. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008 Dec;34(12):2210-2217. doi: 10.1007/s00134-008-1193-6. Epub 2008 Jul 2. PMID: 18594793; PMCID: PMC2821162.
10. Bakker J, Zhang H, van Asbeck BS, Vincent JL: N-Acetylcysteine improves tissue oxygenation in a dog model of endotoxin shock. *Med Intensiva* 1993, 17: S30.
11. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Rogiers P, Bakker J, Vincent JL. Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock. *Eur Surg Res.* 1995;27(5):292-300. doi: 10.1159/000129412. PMID: 7589000.
12. Pastor CM, Losser MR, Payen D. Nitric oxide donor prevents hepatic and systemic perfusion decrease induced by endotoxin in anesthetized rabbits. *Hepatology.* 1995 Nov;22(5):1547-1553. doi.org/10.1002/hep.1840220530. PMID: 7590674
13. Zhang, H., P. Rogiers, N. Smail, A. Cabral, J. C. Preiser, M. O. Peny, et al. Effects of NO on blood flow distribution and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *J. Appl. Physiol.* 83:1164–1173. 1997.
14. Zhang H, Rogiers P, Friedman G, Preiser JC, Spapen H, Buurman WA, et al. Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Arch Surg.* 1996 Jul;131(7):767-774. doi: 10.1001/archsurg.1996.01430190089022. PMID: 8678780.
15. 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 Jul 1;166(1):98-104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc. PMID: 12091178.
16. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med.* 2013 Aug;39(8):1435-1443. doi: 10.1007/s00134-013-2982-0. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23740284.
17. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, Buter H, Bruins N, Egbers PH, Gerritsen RT, Koetsier PM, Kingma WP, et al.

- Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):93-100. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b02fc1. PMID: 19730258.
18. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010 Jan;55(1):40-46.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.08.014. Epub 2009 Oct 25. PMID: 19854541; PMCID: PMC2828585.
  19. Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014 Aug;14(4):287-301. doi: 10.1007/s40256-014-0072-5. PMID: 24664980.
  20. Goodman & Gilman: Manual de farmacología e terapêutica. 11<sup>a</sup> edição. Porto Alegre (RS):
  21. Vellinga NA, Ince C, Boerma EC. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: a hypothesis generating post hoc analysis. *BMC Anesthesiol.* 2013 Aug 7;13:17. doi: 10.1186/1471-2253-13-17. PMID: 23919272; PMCID: PMC3750825.
  22. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Lactate study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 15;182(6):752-761. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC. Epub 2010 May 12. PMID: 20463176.
  23. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Feb 19;321(7):654-664. doi: 10.1001/jama.2019.0071. PMID: 30772908; PMCID: PMC6439620.

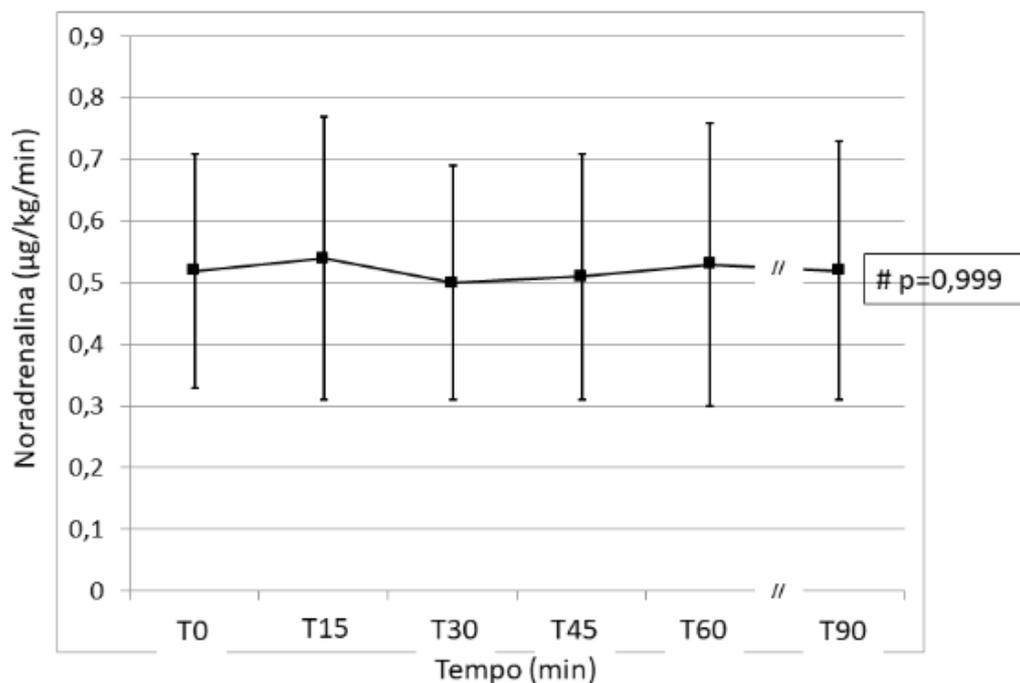
Tabela 1. Características dos pacientes

Número de pacientes	10
Idade (anos)	68±11
Gênero (M/F)	5/5
SAPS III	91±16
SOFA	12±4
Diagnóstico de admissão	
• Sepses Respiratória	5
• Sepses abdominal (pos-op)	4
• Sepses cutânea	1
Hemodinâmica/Parâmetros de Perfusão	
• PAM inicial (mmHg)	77±6
• PVC inicial (mmHg)	14,4±4,1
• Noradrenalina, dose inicial (µg/kg/min)	0,52±0,20
• TEC inicial (segundos)	6,5±0,7
• Lactato (mmol/L)	7,2±4,6
Ventilação Mecânica (n)	10
IRA (n)	10
Hemodiálise (n)	3
Sobrevivente/Não sobrevivente	1/9

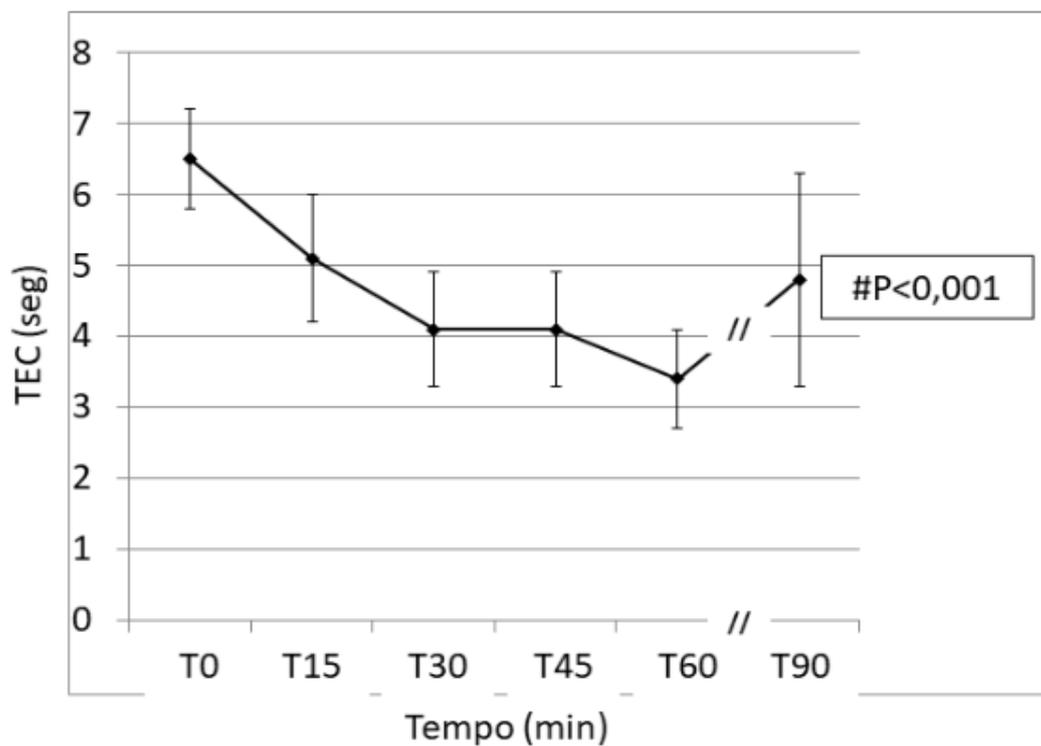
Os valores são expressos como media +/- desvio padrão SAPS III: Simplified Acute Physiology Score III; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PAM: pressão arterial média; PVC: Pressão Venosa Central; TEC: Tempo de enchimento capilar; IRA: Insuficiência Renal Aguda



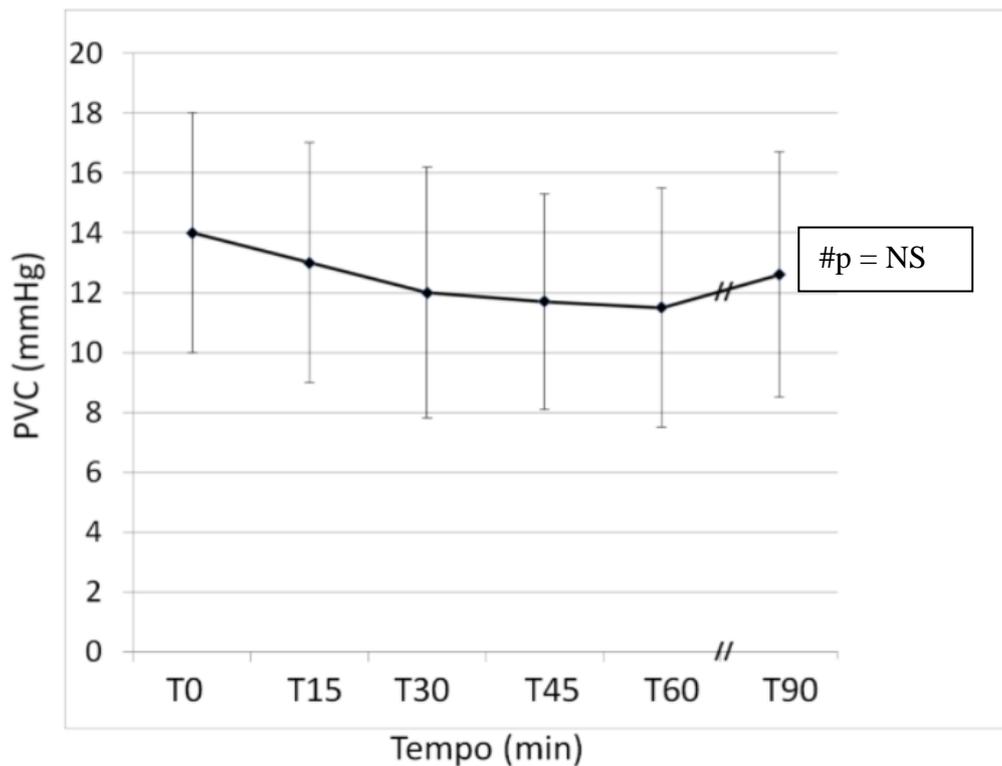
**Figura 1: Evolução temporal da pressão arterial média (PAM) durante a infusão de nitroglicerina.** Os pontos de tempos são definidos como antes do início da infusão de nitroglicerina (T0)), T15, T30, T45 (a cada 15 minutos de aumento infusão de nitroglicerina), T60 dose máxima de nitroglicerina (16mg/h), e após 30 minutos do término da infusão de nitroglicerina (T90). ANOVA para medidas repetidas, #p<0,001 vs valor inicial (tukey)



**Figura 2: Evolução temporal da dose de noradrenalina durante o protocolo do estudo.** Os pontos de tempos são definidos como antes do início da infusão de nitroglicerina (T0), T15, T30, T45 (a cada 15 minutos de aumento infusão de nitroglicerina), T60 dose máxima de nitroglicerina (16mg/h), e após 30 minutos do término da infusão de nitroglicerina (T90). ANOVA para medidas repetidas, #p=0,99 vs valor inicial (tukey)



**Figura 3: Evolução temporal do tempo de enchimento capilar durante o protocolo do estudo.** Os pontos de tempos são definidos como antes do início da infusão de nitroglicerina (T0), T15, T30, T45 (a cada 15 minutos de aumento infusão de nitroglicerina), T60 dose máxima de nitroglicerina (16mg/h), e após 30 minutos do término da infusão de nitroglicerina (T90). ANOVA para medidas repetidas #p<0,001 vs valor inicial (tukey)



**Figura 4: Evolução temporal da pressão venosa central durante o protocolo do estudo.** Os pontos de tempos são definidos como antes do início da infusão de nitroglicerina (T0)), T15, T30, T45 (a cada 15 minutos de aumento infusão de nitroglicerina), T60 dose máxima de nitroglicerina (16mg/h), e após 30 minutos do término da infusão de nitroglicerina (T90) . ANOVA para medidas repetidas #p<0,001 vs valor inicial (tukey).

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir do trabalho realizado, pode-se observar que a infusão contínua de dose crescente de nitroglicerina é segura em pacientes com choque séptico e foi eficaz em normalizar a perfusão periférica avaliada pelo tempo de enchimento capilar. Em se tratando de um estudo fisiológico e pequeno, além da curta duração de infusão de nitroglicerina, não é possível afirmar categoricamente que a nitroglicerina tem eficácia comprovada em pacientes com choque séptico, não sendo recomendado seu uso na prática clínica diária. Pela diversidade dos estudos, é necessário realizar futuros estudos com metodologia adequada, visando avaliar desfecho clínico. Apesar de ter demonstrado sua segurança, a infusão de nitroglicerina em pacientes com choque séptico ainda é um tema aberto e que necessita ser melhor estudado.

## 8. ANEXO 1

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **ESTUDO DE VIABILIDADE DE UMA INFUSÃO CONTÍNUA DE NITROGLICERINA EM CHOQUE SÉPTICO**

Prezado Senhor (a), Estamos realizando um estudo que visa determinar se a aplicação intravenosa de uma medicação chamada nitroglicerina pode ajudar pacientes acometidos de choque por infecção que é o mesmo problema do seu familiar. Este estudo chama-se “ESTUDO DE VIABILIDADE DE UMA INFUSÃO CONTÍNUA DE NITROGLICERINA EM CHOQUE SÉPTICO ”, e é de nossa responsabilidade.

Sendo assim, o senhor (a) está sendo convidado a autorizar a participação de seu familiar no estudo. O seu familiar receberá uma infusão intravenosa desse medicamento por um máximo de 60 minutos. No término da infusão serão coletadas amostras de sangue para examinar a oxigenação venosa e o lactato sanguíneo. Durante todo o estudo estaremos avaliando a pressão arterial, a frequência cardíaca e a qualidade da respiração pulmonar.

Com este estudo poderemos saber se a nitroglicerina pode melhorar a oxigenação dos órgãos de seu familiar. A aplicação dessa medicação não acarreta desconforto adicional ao seu familiar e não altera o tratamento. O estudo tem um risco mínimo, associado à eventual diminuição da pressão arterial. A alteração da pressão arterial é facilmente controlada simplesmente parando de aplicar a medicação. Em caso de alguma alteração, o seu familiar sempre receberá todo o cuidado necessário por parte equipe médica e de nós pesquisadores e sem qualquer custo adicional.

Além disso, asseguramos o direito de desistir de participar do estudo em qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer prejuízo à continuidade do tratamento do seu familiar, bastando solicitar a qualquer um dos pesquisadores deste estudo.

Asseguramos que qualquer pergunta a respeito do estudo (riscos, benefícios, etc) será respondida por um dos pesquisadores. Além disso, os dados estarão à disposição do médico do seu familiar se assim o desejar.

Os dados obtidos durante este trabalho de pesquisa serão mantidos guardados por 5

(cinco) anos e, após este período, serão inutilizados. Os mesmos dados serão exclusivamente utilizados para fins científicos e a identidade do seu familiar será mantida em sigilo.

---

Rubrica do participante/responsável

---

Rubrica do pesquisador

Uma via será entregue ao Sr.(a) e outra será arquivada pela equipe de pesquisadores.

**Contatos:**

**Dr Thiago Lisboa**, UTI Hospital Santa Rita do Complexo Hospitalar Santa Casa, Fone: 051 32148012/8412. Email: tlisboa@hotmail.com Dr. **Vinicius Brenner Felice**, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS -- Fone: (51) 32148012/8412. E-mail: viniciusfelice@hotmail.com Prof. Dr. **Gilberto Friedman**, UTI Central do Complexo Hospitalar Santa Casa; Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS – Fone: 051-32148012/8013. Email: gfriedman@hcpa.edu.br.

Para casos de eventos adversos ou dúvidas; **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Divina Providência** -telefone 3320-6000 - de segunda à sexta, em horário comercial.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a participação de meu familiar neste projeto de pesquisa de forma voluntária, e confirmo que li as afirmações contidas neste termo de consentimento, que foram explicados os passos do estudo, que tive a oportunidade de fazer perguntas, que estou satisfeito com as explicações fornecidas.

---

Nome do Sujeito de Pesquisa

Data

---

Assinatura do Sujeito de Pesquisa

---

Rubrica do participante/responsável

---

Rubrica do pesquisador

---

Nome do Representante Legal

Data

---

Assinatura do Representante Legal

---

Nome do Pesquisador

Data

---

Assinatura do Pesquisador