

Marcelo Park¹, André Loureiro Rosário¹, Guilherme de Paula Pinto Schettino¹, Luciano César Pontes Azevedo¹

Evolução de variáveis hemodinâmicas e perfusionais durante o choque séptico experimental tratado com ressuscitação volêmica guiada por metas

Hemodynamic and perfusion variables during experimental septic shock treated with goal-directed fluid resuscitation

1. Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivos: Apesar da ressuscitação volêmica guiada por saturação venosa central de oxigênio (SvO₂) ser considerada atualmente padrão ouro no tratamento da sepse, poucos estudos caracterizaram o perfil evolutivo de variáveis hemodinâmicas e perfusionais durante esta abordagem terapêutica. Este estudo teve por objetivo descrever evolutivamente estes parâmetros durante o choque séptico experimental sem ressuscitação e após 12 horas de ressuscitação guiada por metas.

Métodos: Treze porcos (35-45 kg) anestesiados foram submetidos a peritonite por inoculação fecal (0,75g/kg). Após desenvolverem hipotensão persistente, ambos os grupos receberam antibióticos e foram randomizados em dois grupos: controle (n=7), com suporte hemodinâmico otimizado para pressão venosa central entre 8-12mmHg, diurese acima de 0,5ml/kg/h e pressão arterial média maior que 65mmHg; e SvO₂ (n=6), com os objetivos acima e SvO₂ acima de 65%. As intervenções incluíram ringer lactato e noradrena-

lina nos 2 grupos e dobutamina no grupo SvO₂. Os animais foram tratados durante doze horas ou óbito.

Resultados: A sepse não tratada associou-se a uma significativa redução da SvO₂, PvO₂, débito cardíaco e pressão venosa central e aumento da diferença arterio-venosa da saturação de oxigênio e veno-arterial de CO₂. Após ressuscitação, esses parâmetros foram corrigidos em ambos os grupos. A ressuscitação guiada por metas associou-se a um melhor perfil hemodinâmico caracterizado por maiores SvO₂, débito cardíaco e pressão venosa central.

Conclusões: A sepse não ressuscitada apresenta um perfil hemodinâmico sugestivo de hipovolemia, com piora perfusional e hemodinâmica revertida após ressuscitação volêmica. A ressuscitação guiada por metas associa-se a uma significativa melhora dos parâmetros hemodinâmicos e perfusionais.

Descritores: Choque séptico; Oxigênio/sangue; Oximetria/métodos; Lactatos/sangue; Ressuscitação/métodos; Hemodinâmica/fisiologia; Porcos

Estudo realizado no Laboratório de Pesquisa em Medicina Intensiva e Anestesiologia do Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa, São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 2 de Agosto de 2011
Aceito em 6 de Setembro de 2011

Autor correspondente:

Marcelo Park
Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Sala 5023
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil.
Fone: (11) 3069-6457
E-mail: mpark@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A otimização hemodinâmica de um paciente crítico após uma lesão sistêmica, como cirurgia, trauma grave ou sepse tem sido submetida a um considerável escrutínio na literatura médica. A adequação da ressuscitação hemodinâmica utilizando parâmetros definidos, como lactato, saturação de oxigênio central / venosa mista ou déficit de base tem sido sugerida como sendo uma pedra angular da melhora da perfusão tecidual e oxigenação com consequente benefício na evolução clínica.⁽¹⁾

Na sepse, por exemplo, a abordagem de ressuscitação hemodinâmica tem sido constantemente avaliada durante a última década. Essencialmente, ela con-

siste em um protocolo de várias etapas, incluindo fluidos, agentes vasoativos, transfusão de sangue e inotrópicos com o objetivo de se atingir valores pré-determinados de parâmetros hemodinâmicos e metabólicos.^(2,3) O parâmetro mais usado para guiar a reanimação é a saturação de oxigênio venosa central (SvcO₂), já que sua manutenção em valores acima de 70% durante as primeiras seis horas de tratamento (“horas de ouro”) tem sido associada a benefícios de sobrevivência.⁽²⁾ Mais recentemente, as diretrizes de tratamento têm sugerido que valores de saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) acima de 65% podem ser um substituto para SvcO₂ durante as “horas de ouro”.^(2,3) Após a publicação destes estudos clínicos e das normatizações de tratamento, a ressuscitação volêmica guiada por metas incluindo a SvcO₂ como alvo passou a ser utilizada na prática clínica para tratamento da sepse em todo o mundo. Contudo, apesar de amplamente adotada durante a ressuscitação da sepse, poucos estudos avaliaram a evolução dos marcadores hemodinâmicos e de perfusão tecidual durante essa estratégia. Assim, este estudo teve por objetivo descrever a evolução temporal dos principais parâmetros perfusionais e hemodinâmicos durante um modelo de sepse experimental não ressuscitada clinicamente relevante. Do mesmo modo, objetivamos caracterizar o impacto da ressuscitação volêmica guiada por metas nestes parâmetros.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa em Medicina Intensiva e Anestesiologia do Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da instituição. Todos os procedimentos experimentais foram realizados em conformidade com as diretrizes do Instituto Nacional de Saúde para cuidados e uso de animais de laboratório. Este estudo baseia-se em um modelo experimental de peritonite fecal previamente descrito.⁽⁴⁾ Uma parte dos dados deste estudo com uma casuística diferente e parâmetros não reportados aqui foi aceita para publicação no periódico *Shock*.⁽⁵⁾

Preparação dos animais

Treze porcos machos da raça Agrocetes pesando em torno de 40 Kg foram mantidos em jejum por 18 horas com livre acesso à água. Os animais foram pré-anestesiados por via intramuscular com midazolam e acepromazina. A seguir, foram sedados com tiopental, submetidos à intubação orotraqueal, mantidos com infusão contínua de tiopental (10 mg/kg/h) e fentanil (10 mcg/kg/h) e sob paralisia muscular com pancurônio (dose inicial de 0,15 mg/kg seguida de infusão contínua de 0,25 mg/kg/h) durante o procedimento cirúrgico. Após a estabilização, foram mantidos apenas com

tiopental e pancurônio nas doses já descritas. Os animais foram então conectados a um ventilador mecânico (Evita XL, Dräger Medical, Lübeck, Alemanha), com uma pressão expiratória final positiva (PEEP) fixa de 5 cm H₂O e FiO₂ de 30%, mantidos com um volume corrente em torno de 8 ml/kg e frequência respiratória ajustada para uma PaCO₂ em torno de 35 a 45 mmHg. Em casos de redução significativa da saturação arterial e/ou PaO₂ durante o estudo, a FiO₂ foi elevada para o mínimo necessário para manter uma saturação arterial acima de 92%. A monitorização multiparamétrica foi realizada para as variáveis de frequência cardíaca, saturação arterial e curvas de pressão venosa central e artéria pulmonar após passagem do cateter de artéria pulmonar (DX2020, Dixtal Biomédica, Manaus, Brasil).

A dissecação dos acessos vasculares foi a etapa seguinte. Através da veia jugular externa direita, foi introduzido por visualização das curvas pressóricas um cateter de artéria pulmonar com mensurações contínuas de débito cardíaco e saturação venosa de oxigênio, bem como de volume diastólico final de ventrículo direito e fração de ejeção de ventrículo direito (Vigilance VD®, Edwards Lifesciences LLC, Irvine, California, Estados Unidos). Através da artéria femoral direita foi introduzido um cateter para monitorização da pressão arterial invasiva e coleta de amostras de sangue arterial. A veia femoral direita foi cateterizada para infusão endovenosa de fluidos e medicamentos e coleta de sangue venoso. Através de uma cistostomia foi inserido um cateter para monitorização do débito urinário.

Imediatamente após a monitorização os animais foram submetidos a laparotomia mediana por uma incisão de cerca de 4 cm. O cólon descendente do animal foi visualizado, foi realizada uma incisão de 2 cm e 0,75 g/kg de fezes foram retiradas, sendo o intestino posteriormente suturado. Foram inseridos dois cateteres de grosso calibre na cavidade peritoneal na altura de goteiras parietocólicas bilaterais e a incisão foi então fechada. Após 60 minutos de estabilização, uma quantidade equivalente a 0,75 g/kg de fezes foi diluída em 200 ml de SF a 37°C e introduzida na cavidade peritoneal através dos cateteres. Após o início da ressuscitação volêmica, todos os animais do estudo receberam por via endovenosa amicacina (250 mg a cada 12 horas) e metronidazol (500 mg a cada 8 horas) durante toda a duração do experimento.

Imediatamente antes da indução da peritonite e a cada 60 minutos após, foram mensurados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, débito cardíaco por termodiluição, pressão venosa central (PVC), pressão capilar pulmonar, pressão de artéria pulmonar (PAP), pressão arterial média (PAM), SvO₂, temperatura central e diurese. Foram mensuradas em um analisador de gases sanguíneos (ABL 700

Radiometer, Copenhagen, Dinamarca) as concentrações de gases arteriais e venosos, lactato arterial e hemoglobina/hematócrito antes da indução da sepse e a cada 3 horas até o término do experimento ou óbito.

Ressuscitação volêmica

Durante toda a duração do estudo, os animais receberam, a cada 24 horas, uma infusão de manutenção de 1000 ml de solução de glicose a 10% contendo cloreto de potássio 25 mEq e cloreto de sódio 75 mEq, com o objetivo de manter os valores de glicemia, potássio e sódio em níveis próximos ao normal.

Durante o tempo cirúrgico e o período de estabilização os animais receberam infusão de solução de ringer lactato de tal forma que o protocolo se iniciou com PVC acima de 8 mmHg e saturação venosa de oxigênio acima de 70%. Após a indução de peritonite, os animais não receberam nenhum tipo de solução para reposição volêmica. Uma vez que a pressão arterial média (PAM) atingisse um valor mantido abaixo de 65 mmHg por 30 minutos os animais foram divididos em dois grupos:

a) Grupo controle: Neste grupo foi iniciada reposição volêmica com bolus de 500 ml de ringer lactato a cada 30 minutos, com o objetivo de se atingir e manter os seguintes parâmetros de volemia: PAM acima de 65 mmHg, PVC de 8 a 12 mmHg e diurese acima de 0,5 ml/kg/h. Noradrenalina foi acrescentada após 30 minutos de hipotensão caso a reposição volêmica fosse considerada insatisfatória inicialmente a 0,05 mcg/kg/min e aumentada em 0,025 mcg/kg/min a cada 15 minutos, caso necessário, para manutenção de PAM acima de 65 mmHg.

b) Grupo ressuscitação guiada por SvO₂: Nesse grupo, a ressuscitação volêmica foi baseada no valor da saturação venosa mista de oxigênio obtido pelo cateter de artéria pulmonar com saturação venosa contínua, além dos mesmos objetivos hemodinâmicos citados acima. Assim, os critérios para ressuscitação adequada foram os seguintes: PAM maior que 65 mmHg, diurese acima de 0,5 ml/kg/h, PVC de 8-12 mmHg e SvO₂ acima de 65%. Esses objetivos hemodinâmicos foram mantidos durante 12 horas ou até o óbito. Inicialmente esses animais receberam bolus de 500 ml de ringer lactato a cada 30 minutos até atingir valores de PVC acima de 8 mmHg. Naqueles animais nos quais a SvO₂ se manteve ainda abaixo de 65%, foi iniciada dobutamina com início da infusão em 2,5 mcg/kg/min e incrementos de 2,5 mcg/kg/min a cada 30 minutos até dose máxima de 20 mcg/kg/min. Se durante a infusão de dobutamina ocorresse queda da PVC, novos bolus de cristalóide foram administrados até atingir os valores de PVC já descritos. O incremento da infusão de dobutamina foi limitado por ta-

quicardia acima de 180 bpm. Nesse ínterim, em caso de necessidade, foi utilizada noradrenalina conforme descrito anteriormente.

Os animais foram mantidos com esses parâmetros até o óbito ou durante 12 horas (contadas a partir do momento em que a ressuscitação foi iniciada), findas as quais foram sacrificados com overdose de cloreto de potássio após aprofundamento da anestesia.

Análise estatística

Os dados foram testados para normalidade com o teste de Shapiro-Wilk, e são demonstrados como média \pm desvio padrão. Para avaliar a evolução temporal até o momento do choque, os dois grupos foram unidos e a significância estatística foi avaliada através da análise de variância para medidas repetitivas (ANOVA-MR). Após o momento do choque e a randomização, com dois grupos distintos, as comparações foram feitas com a análise de variância de duas vias (ANOVA two-way). As análises “*post-hoc*” para os ANOVAs foram realizadas com o teste de Tukey “Honest Significant Differences” (HSD). As análises de correlação foram realizadas com o teste de Pearson. O software usado para as análises estatísticas e para a construção dos gráficos foi o “R free source statistical package” (Viena, Áustria, 2009).

RESULTADOS

Foram estudados 13 animais, sendo 6 animais no grupo SvO₂ e 7 animais no grupo controle. A mediana de tempo para desenvolver hipotensão após indução da sepse foi de 11 (7-21) horas.

A figura 1 (painéis A a D) mostra a evolução de variáveis hemodinâmicas e perfusionais durante a sepse não ressuscitada e durante o tratamento. A peritonite associou-se a uma significativa piora dos parâmetros perfusionais e hemodinâmicos durante a observação, tais como redução da SvO₂ e PvO₂ e aumento do gradiente arteriovenoso de saturação de oxigênio e veno-arterial de CO₂. A tabela 1 identifica algumas variáveis hemodinâmicas e perfusionais relacionadas ao estudo, bem como o efeito da ressuscitação volêmica sobre estes parâmetros. A sepse não ressuscitada caracteriza-se por redução significativa do débito cardíaco e índice sistólico, assim como da PVC e PAM. Após a ressuscitação, esses parâmetros melhoraram de forma significativa, contudo o grupo ressuscitado de acordo com a SvO₂ apresenta melhores parâmetros perfusionais e hemodinâmicos, como débito cardíaco, PVC, PAM, SvO₂, PvO₂ e gradiente arteriovenoso de saturação de oxigênio.

A figura 2 demonstra a correlação entre diversas variáveis

perfusionais e o débito cardíaco. De todos os parâmetros analisados, aquele cujo coeficiente de correlação é melhor para esta variável hemodinâmica é o gradiente veno-arterial de CO₂, como demonstrado no painel A. O lactato, por

seu turno, não apresenta correlação significativa com o débito (painel B), ao passo que as variáveis dependentes do oxigênio têm correlação significativa, porém com coeficiente de correlação ruim (painéis C e D).

Tabela 1 - Características hemodinâmicas dos animais durante o estudo

	Sepse não-ressuscitada				Ressuscitação da sepse			
	Basal	3 horas	Choque	Valor de p	Grupo	1 hora	Final	Valor de p
DC (L/min)	6,9 ± 1,4	4,5 ± 0,8 #	2,9 ± 0,9 #	< 0,001	SvO ₂	6,8 ± 1,1 §	7,4 ± 1,7 §	0,489 †
					Controle	4,5 ± 1,6	5,2 ± 1,5	< 0,001 &
FC (bat/min)	126 ± 21	151 ± 32	185 ± 32 #	< 0,001	SvO ₂	194 ± 23	177 ± 28	0,965 †
					Controle	175 ± 40	172 ± 46	0,428 &
VS (mL/bat.)	55 ± 12	31 ± 7 #	16 ± 4 #	< 0,001	SvO ₂	36 8	42 9	0,425 †
					Controle	26 9	32 13	< 0,001
PAPm (mmHg)	28 ± 6	27 ± 7	27 ± 6	0,886	SvO ₂	33 ± 7	32 ± 8	0,138 †
					Controle	31 ± 4	27 ± 4	0,231 &
PAM (mmHg)	113 ± 20	98 ± 12 #	58 ± 7 #	< 0,001	SvO ₂	78 ± 13	84 ± 10 §	0,355 †
					Controle	70 ± 6	76 ± 5	< 0,001 &
PVC (mmHg)	9 ± 1	7 ± 3	5 ± 1 #	0,001	SvO ₂	9 ± 2	10 ± 2 §	0,131 †
					Controle	7 ± 1	8 ± 2	< 0,001 &
RVS (Dinas/s/cm ⁵ /kg)	1280 ± 390	1675 ± 412 #	1547 ± 424	< 0,001	SvO ₂	859 ± 207	795 ± 106 §	0,622 †
					Controle	1260 ± 494	1087 ± 294	0,002 &
Diurese (mL / h)	142 ± 105	51 ± 47 #	15 ± 22 #	< 0,001	SvO ₂	238 ± 424 §	327 ± 206 §	0,086 †
					Controle	54 ± 70	106 ± 86	0,002 &
Lactato (mEq/L)	2,0 ± 1,2	1,8 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,818	SvO ₂	3,9 ± 3,1	2,9 ± 1,7	0,873 †
					Controle	5,8 ± 2,1	3,8 ± 2,3	0,389 &
Noradrenalina (mcg/kg/min)	0	0	0	-----	SvO ₂	0,42 ± 0,51	0,33 ± 0,29	0,716 †
					Controle	0,54 ± 0,18	0,87 ± 1,14	0,242 &
Dobutamina (mcg/kg/min)	0	0	0	-----	SvO ₂	2,0 ± 1,0	5,0 ± 2,0	-----
					Controle	0	0	-----
Volume extra	0	0	0	-----	SvO ₂	1458 ± 332	1000 ± 316 §	< 0,001 †
					Controle	1357 ± 377	428 ± 120 *	< 0,001 &

DC - débito cardíaco; FC - frequência cardíaca; VC - volume sistólico; PAM - pressão arterial média sistêmica; PVC - pressão venosa central; PAPm - pressão média de artéria pulmonar; RVS - resistência vascular sistêmica. ANOVA duas vias intra-grupo & ANOVA duas vias inter-grupo. Não existe interação fator-tempo. # Análise *post-hoc* Tukey HSD p < 0,05 vs basal. § Análise *post-hoc* Tukey HSD p < 0,05 vs grupo controle. *Análise *post-hoc* Tukey HSD p < 0,05 vs 1 hora.

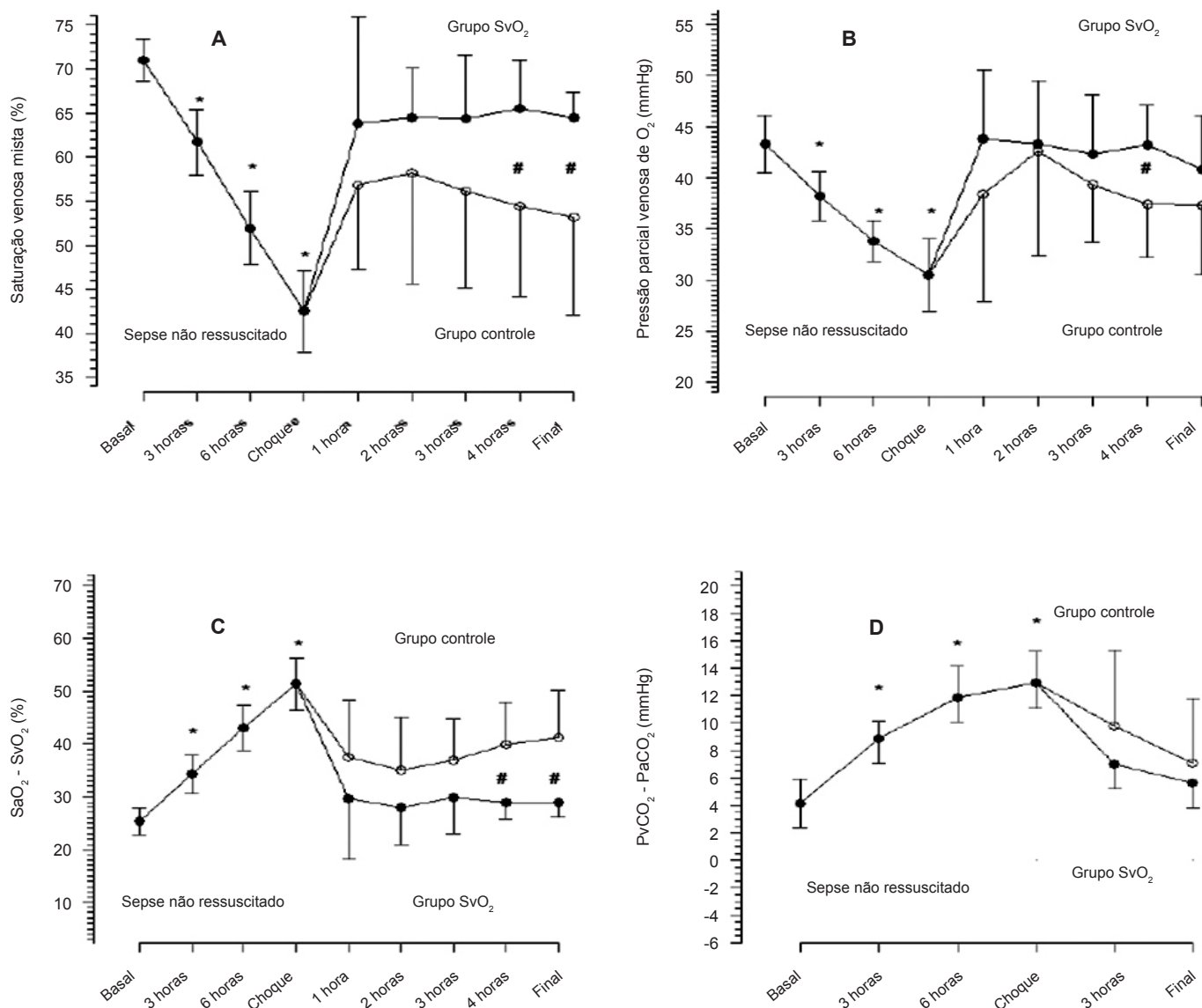


Figura 1 – Evolução das variáveis avaliadas durante a sepse não ressuscitada e após ressuscitação dos grupos SvO₂ e controle. A) evolução da SvO₂ (ANOVA-MR uma via para os dados da sepse não-ressuscitada p < 0,001, ANOVA duas vias para os dados comparando SvO₂ e controle, comparação intra-grupo p = 0,973, inter grupo p < 0,001 e interação fator-tempo p = 0,951). B) pressão parcial venosa de oxigênio (ANOVA-MR uma via para os dados da sepse não-ressuscitada p < 0,001, ANOVA duas vias para os dados comparando SvO₂ e controle, comparação intra-grupo p = 0,726, inter grupo p = 0,048 e interação fator-tempo p = 0,914). C) diferença entre a saturação de oxigênio arterial e venosa mista (ANOVA-MR uma via para os dados da sepse não-ressuscitada p < 0,001, ANOVA duas vias para os dados comparando SvO₂ e controle, comparação intra-grupo p = 0,858, inter grupo p < 0,001 e interação fator-tempo p = 0,907). D) gradiente veno-arterial de CO₂ (ANOVA-MR uma via para os dados da sepse não-ressuscitada p < 0,013, ANOVA duas vias para os dados comparando SvO₂ e controle, comparação intra-grupo p = 0,452, inter grupo p = 0,465 e interação fator-tempo p = 0,716). *Análise *post-hoc* Tukey HSD p < 0,05 vs basal. # Análise *post-hoc* Tukey HSD p < 0,05 entre os grupos.

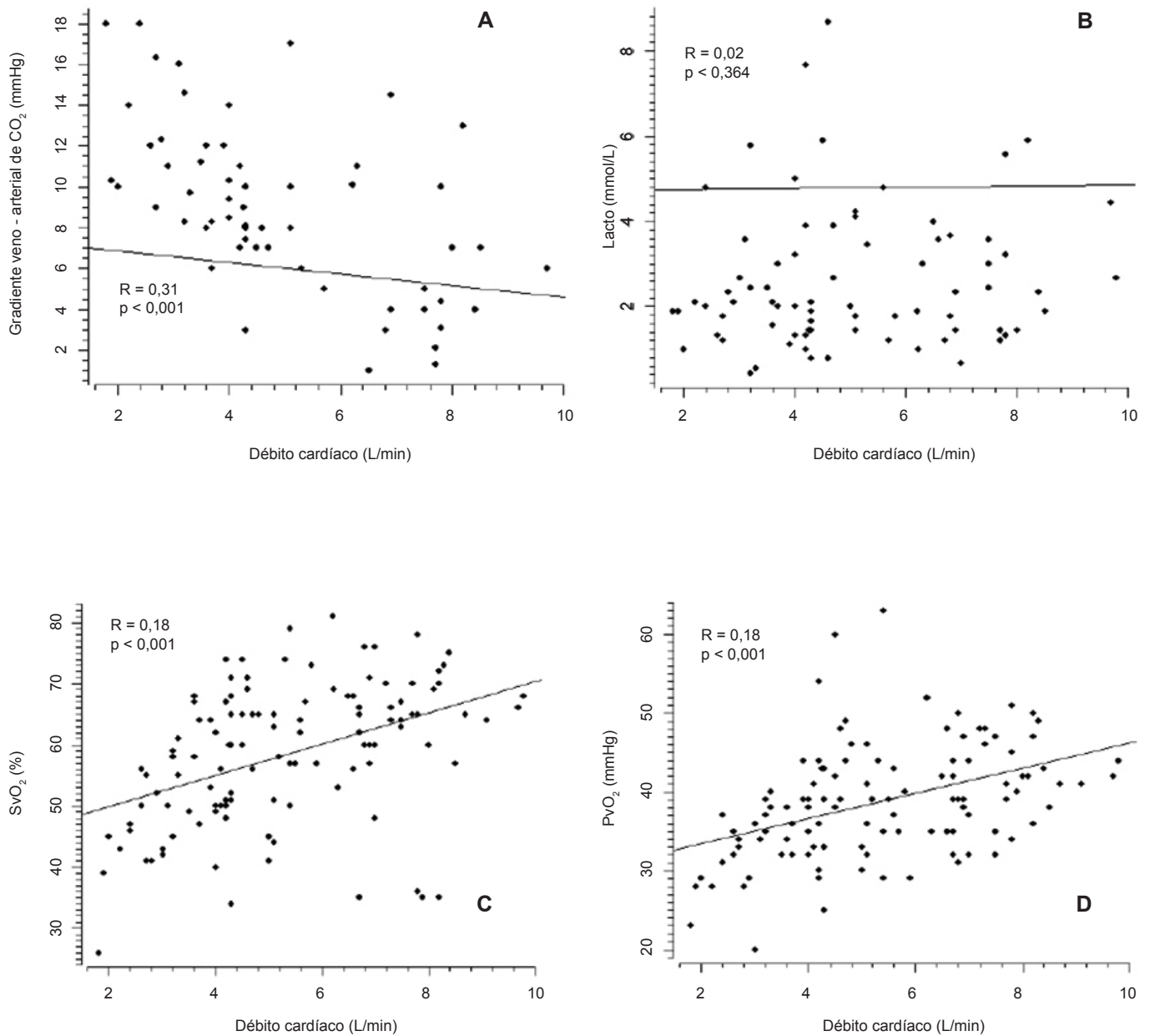


Figura 2 – Correlação entre parâmetros perfusionais e o débito cardíaco. A) correlação entre o gradiente veno-arterial de CO₂ e o débito cardíaco. B) correlação entre o lactato arterial e o débito cardíaco. C) correlação entre a SvO₂ e o débito cardíaco. D) correlação entre a PvO₂ e o débito cardíaco.

DISCUSSÃO

A caracterização da tendência evolutiva de parâmetros hemodinâmicos e perfusionais durante a sepse não ressuscitada tem sido objetivo de relativamente poucos estudos na literatura. Neste estudo, nós demonstramos que o perfil hemodinâmico da sepse não ressuscitada caracteriza-se fundamentalmente por um perfil de hipovolemia, com uma

possível disfunção miocárdica associada. Este perfil tem um significativo impacto nos principais parâmetros de perfusão comumente mensurados na UTI. O tratamento com fluidos, antibióticos e drogas vasoativas melhora significativamente esses parâmetros.

As alterações hemodinâmicas e inflamatórias induzida pela sepse no presente estudo foram significantes. O perfil hemodinâmico precoce na sepse humana sem ressuscita-

ção tem sido descrito como característico da hipovolemia secundária à diminuição da ingestão oral e aumento das perdas insensíveis por vômitos, diarreia ou sudorese. Nesses pacientes, venodilatação e extravasamento de líquido no espaço intersticial devido ao aumento da permeabilidade capilar endotelial podem resultar em diminuição da pré-carga cardíaca, diminuição do débito cardíaco e oferta de oxigênio sistêmica inadequada. Após reposição volêmica, aumenta o débito cardíaco e a resistência vascular sistêmica diminui, caracterizando assim o padrão hiperdinâmico comumente associado ao choque séptico reanimado.^(6,7) Os achados clínicos de hipovolemia foram reproduzidos no presente estudo, como demonstra a significativa hipotensão, taquicardia e diminuição da variáveis de desempenho cardíaco após sepse (Figura 1 e Tabela 1). Após a reanimação, os dados hemodinâmicos e perfusionais foram mais semelhantes ao perfil hiperdinâmico habitualmente descrito.

A hipóxia tecidual global tem sido descrita como uma das principais características do perfil hemodinâmico precoce da sepse. A mesma se desenvolve quando a oferta sistêmica de oxigênio é insuficiente para atender às demandas de oxigênio dos tecidos. Nesse sentido, uma SvO_2 (<65%) ou $ScvO_2$ (<70%) baixa e uma maior concentração de lactato sérico sugerem a presença de hipóxia tecidual global porque um maior percentual de oxigênio fornecido está sendo extraído pelos tecidos, resultando em menos oxigênio venoso a ser medido distalmente a essa extração. Esta característica, reproduzida no atual estudo, é considerada como um estágio inicial da doença ou sepse hipodinâmica.⁽⁸⁻¹¹⁾ Do mesmo modo, a correlação de elevadas SvO_2 e débito cardíaco elevado já foi estabelecida.⁽¹²⁾ Como esperado, em nosso estudo a ressuscitação guiada por metas associou-se a melhores valores de SvO_2 , às custas de reposição volêmica mais acentuada e uso de inotrópicos.

O gradiente veno-arterial de CO_2 tem sido descrito como um potencial parâmetro hemodinâmico para a ressuscitação da sepse. Embora comumente citado como um marcador de hipóxia tecidual, estudos mais recentes tem sugerido que tal parâmetro associa-se mais a mudanças de fluxo, como por exemplo, débito cardíaco.⁽¹³⁻¹⁷⁾ Tal aumento do gradiente em condições de baixo débito cardíaco pode ser explicado pelo princípio da estagnação do CO_2 . Tal postulado discute que, em virtude do aumento do tempo de trânsito, qualquer aumento maior que o normal nas concentrações de CO_2 nos microvasos eferentes pode levar a hipercapnia no sangue venoso.⁽¹⁴⁾ Em nosso estudo, demonstrou-se claramente a elevação do gradiente de CO_2 durante a sepse não ressuscitada, bem como sua redução após o tratamento. Isto pode ser explicado pelo baixo débito cardíaco e sinais de hipovolemia desenvolvidos pelos animais durante a fase não

tratada. Não houve diferença significativa quanto ao tipo de ressuscitação volêmica nesta variável.

Este estudo tem alguns pontos fortes que merecem destaque. Primeiro, nosso modelo apresenta vários aspectos de semelhança com a sepse humana, tais como o perfil hemodinâmico da sepse antes do tratamento, a administração de antibióticos, o uso de drogas vasoativas guiada por parâmetros de perfusão (incomum em estudos experimentais de sepse) e um algoritmo de tratamento hemodinâmico semelhante ao utilizado na prática clínica. Por outro lado, as limitações deste estudo incluem a possibilidade de erros de tipo II na análise, devido à amostra relativamente pequena e à heterogeneidade da doença. Estes fatores podem ter influenciado os resultados.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que a sepse não ressuscitada apresenta perfil hemodinâmico sugestivo de hipovolemia, com baixo débito cardíaco, baixas PVC, reduções na SvO_2 e PvO_2 e aumento da diferença veno-arterial de CO_2 . O tratamento da sepse com antibióticos, fluidos, inotrópicos e vasopressores melhora esses parâmetros de forma importante. A ressuscitação volêmica precoce guiada por metas associa-se a melhores parâmetros hemodinâmicos quando comparada a um grupo não ressuscitado utilizando-se esta abordagem.

Agradecimentos: Este trabalho obteve suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e do Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa.

ABSTRACT

Objectives: Although fluid resuscitation guided by central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) is currently considered the gold standard in sepsis therapy, few studies have described hemodynamic and perfusion parameters during this procedure. This study aims to describe these parameters during septic shock without resuscitation and after 12 hours of goal-directed resuscitation.

Methods: Thirteen anesthetized pigs (35-45 kg) had peritonitis caused by fecal inoculation (0.75 g/kg). After developing persistent hypotension, both groups were given antibiotics and randomized either to the control group (n=7) or the experimental group (n=6). In the control group, hemodynamic control was optimized to maintain a central venous pressure of 8-12 mmHg, a urinary output above 0.5 mL/kg/hour and a mean arterial blood pressure above 65 mmHg. The experimental group received the above target therapy in addition to maintaining a SvO_2 above 65%. The interventions included lactated Ringer's solution and

norepinephrine for both groups and dobutamine in the SvO₂ group. The animals were treated for 12 hours or until death.

Results: Untreated sepsis was associated with significant reductions in SvO₂, PvO₂, cardiac output and central venous pressure in addition to increased arteriovenous oxygen saturation and veno-arterial CO₂ differences. Following resuscitation, these parameters were corrected in both groups. Goal-directed resuscitation was associated with a better hemodynamic profile, characterized by higher SvO₂, cardiac output and central venous pressure.

Conclusions: Non-resuscitated sepsis showed a hemodynamic profile suggesting hypovolemia, with worsened perfusion and hemodynamics, which is reversed upon fluid resuscitation. Goal-directed resuscitation is associated with significantly improved hemodynamic and perfusion parameters.

Keywords: Shock, septic/blood; Oxygen/blood; Oximetry/methods; Lactates/blood; Resuscitation/methods; Hemodynamics/physiology; Pigs

REFERÊNCIAS

1. da Silva Ramos FJ, Azevedo LC. Hemodynamic and perfusion endpoints for volemic resuscitation in sepsis. *Shock*. 2010;34 Suppl 1:34-9. Review.
2. 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.
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in *Crit Care Med*. 2008;36(4):1394-6.
4. de Azevedo LC, Park M, Noritomi DT, Maciel AT, Brunialti MK, Salomão R. Characterization of an animal model of severe sepsis associated with respiratory dysfunction. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(4):491-8.
5. Rosario AL, Park M, Brunialti M, Mendes M, Raposo M, Fernandes D, Salomão R, Laurindo FR, Schettino GP, Azevedo LC. SvO₂-guided resuscitation for experimental septic shock: effects of fluid infusion and dobutamine on hemodynamics, inflammatory response and cardiovascular oxidative stress. *Shock*, In press 2011.
6. Rivers EP, Coba V, Visbal A, Whitmill M, Amponsah D. Management of sepsis: early resuscitation. *Clin Chest Med*. 2008;29(4):689-704, ix-x.
7. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med*. 1996;14(2):218-25.
8. Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B, Falk JL, Weil MH. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 1988;16(7):655-8.
9. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ*. 2005;173(9):1054-65.
10. Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM. Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(6):529-38. Review.
11. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaijeski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*. 2006;130(5):1579-95.
12. Perner A, Haase N, Wiis J, White JO, Delaney A. Central venous oxygen saturation for the diagnosis of low cardiac output in septic shock patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(1):98-102.
13. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med*. 1990;18(6):585-9.
14. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(6):597-604.
15. Ho KM, Harding R, Chamberlain J. A comparison of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient in circulatory failure. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(5):695-701.
16. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO(2) difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2000;89(4):1317-21.
17. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005;31(6):818-22.