

Contribuições para o entendimento da principal causa de morte em unidades de tratamento intensivo: a sepse

Gilberto Friedman¹

A sepse e suas seqüelas são a maior causa de morte em unidades de tratamento intensivo gerais. A sua incidência é crescente e os pacientes acometidos pela síndrome são cada vez mais complexos. O seu entendimento é ainda incompleto e, portanto, a sua terapia é limitada. A resposta inflamatória do hospedeiro a diferentes agressões por microorganismos ou pelos produtos destes é de tal complexidade que a torna o maior desafio no tratamento de pacientes críticos. As nove publicações aqui resumidas são contribuições para o estudo da sepse nos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e de tratamento.

Unitermos: Sepse; choque séptico; mortalidade; prognóstico; moléculas de adesão; óxido nítrico; interleucina.

Some thoughts on the main cause of death in intensive care units: sepsis

Sepsis and its sequels are the most frequent cause of death in general intensive care units. The incidence of sepsis is increasing, as is the complexity of affected patients. Our understanding of sepsis is still incomplete and, therefore, its therapy is limited. The inflammatory response of the host to different aggressions caused by microorganisms or by their products is of such complexity that it has become the greatest challenge in the treatment of critical patients. The nine works summarized here are contributions to the study of sepsis in its epidemiological, pathophysiological and treatment aspects.

Key-words: Sepsis; septic shock; mortality; prognostic; adhesion molecule; nitric oxide; interleukin.

Revista HCPA 1999;19(3):350-75

A sepse é ainda a causa líder de morte em unidades de terapia intensiva. Apesar dos progressos terapêuticos, a taxa de mortalidade do choque séptico permanece muito alta, como conseqüência do cuidado de pacientes mais graves que no passado. O artigo *Has the*

mortality of septic shock changed with time? analisa 131 artigos da literatura internacional sobre choque séptico em adultos de 1958 até 1997 numa tentativa de esclarecer alguns pontos da epidemiologia do choque séptico (1). As alterações hemodinâmicas estão

¹ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Coordenador, Programa de Residência Médica em Terapia Intensiva, Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Correspondência: Rua Fernandes Vieira, 181/601, 90035-091, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone/Fax: +55-51-311.6649. e-mail: gfried@portoweb.com.br

relacionadas ao prognóstico do choque séptico. No artigo *Early hemodynamic course of septic shock*, estudamos as contribuições das mudanças no tônus vascular e na função cardíaca para a recuperação hemodinâmica do choque séptico em 67 pacientes nas primeiras 24 horas (2). Os resultados deste estudo confirmam que uma melhora precoce na função ventricular esquerda é uma marca dos sobreviventes do choque séptico.

Experimentalmente, a hipóxia tecidual pode ser identificada pelo fenômeno de dependência do consumo de oxigênio (VO_2) no transporte de oxigênio (TO_2). No artigo *Oxygen supply dependency can characterize septic shock*, estudamos 10 pacientes sépticos nos quais a relação VO_2/TO_2 foi avaliada durante modificações na terapia, alterando o TO_2 durante um episódio de choque séptico (fase A) e após a recuperação (fase B) (3). Na fase A, as modificações do VO_2 acompanharam as mudanças no TO_2 . Na fase B, as modificações no TO_2 não foram associadas com mudanças no VO_2 . Nossos achados são consistentes com o conceito de que a dependência VO_2/TO_2 é uma marca de falência circulatória.

Tanto os níveis sanguíneos de lactato quanto o pH intramucoso (pHi) são valiosos marcadores de prognóstico em estudos clínicos. O artigo *Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis* compara o valor prognóstico dos níveis de lactato sanguíneo, pHi gástrico, e a sua combinação em 35 pacientes sépticos (4). Os níveis de lactato permaneceram elevados, e o pHi era mais baixo nos não-sobreviventes ao longo das primeiras 24 horas. A combinação de um lactato e um pHi anormais indicavam elevada mortalidade, sendo que, após 24 horas, todos os pacientes com um pHi baixo e lactato elevado faleceram. Os níveis de lactato e o pHi são indicadores prognósticos na sepse grave, e a sua combinação melhora a avaliação prognóstica destes pacientes.

O estudo da interleucina-10 (IL-10) recebe atenção por ela ser uma citocina anti-inflamatória. O artigo *Blood interleukin-10 levels parallel the severity of septic shock* investiga a relação entre os níveis de IL-10, fator de necrose tumoral (FNT) e a IL-6 em 11 pacientes

com choque séptico, e relaciona estes níveis ao desenvolvimento de falência orgânica (5). Os níveis de IL-10 estavam diretamente correlacionados com os níveis de FNT e IL-6 e com o grau de falência orgânica. Em outro artigo intitulado *Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock*, nós determinamos os níveis plasmáticos de IL-10 em 16 pacientes com choque séptico e em 11 com falência circulatória não-séptica (6). A produção de IL-10 foi maior nos pacientes sépticos e também esteve correlacionada com a gravidade do choque. Apesar da IL-10 ter um efeito inibitório na produção de citocinas, a sua produção em choque séptico correlaciona-se com a intensidade da resposta inflamatória.

O papel do óxido nítrico (ON) tem sido alvo de extensa investigação no choque séptico. O ON pode ser responsável por hipotensão, má distribuição do fluxo sanguíneo e depressão miocárdica. Contudo, outros estudos sugerem que o ON parece favorecer o fluxo sanguíneo para órgãos vitais e exerce efeitos anti-inflamatórios importantes. O bloqueio do ON em estudos experimentais, e mesmo clínicos, tem fortalecido a idéia de que o bloqueio completo de sua ação é deletério. No artigo, *Effects of nitric oxide donor SIN-1 On oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock*, nós avaliamos os efeitos de um doador de ON durante choque endotóxico (7). A administração do doador de ON aumentou o índice cardíaco e o fluxo mesentérico, sugerindo que o ON é essencial para a manutenção do fluxo sanguíneo. Em outro estudo, *Blockade of the action of nitric oxide in human septic shock increases systemic vascular resistance and has detrimental effects on pulmonary function after a short infusion of methylene blue*, a infusão de azul de metileno, bloqueador da guanilato ciclase, em pacientes com choque séptico aumentou a resistência vascular sistêmica, mas simultaneamente aumentou a resistência vascular pulmonar com deterioração da troca gasosa (8). Estes dois estudos em conjunto favorecem a atual tendência de não bloquear a ação do ON em estados sépticos.

A ativação e a emigração descontrolada dos leucócitos na sepse severa é uma potencial

causa de disfunção orgânica. Esta emigração é dependente de uma série de moléculas de adesão entre o leucócito e o endotélio. O artigo Administration of an antibody to E-selectin in patients with septic shock determina a segurança e a farmacocinética de um anticorpo para E-selectina, molécula de adesão endotelial, em nove pacientes com choque séptico (9). Os sinais de choque resolveram em todos os pacientes e as falências orgânicas reverteram em oito pacientes. Um efeito dose-dependente do anticorpo foi sugerido por um desmame precoce do suporte adrenérgico e uma resolução mais rápida da falência orgânica no grupo que recebeu a dose mais elevada. Este estudo piloto indica que este anticorpo para E-selectina parece ser seguro e pode representar uma forma promissora de terapia no choque séptico.

A mortalidade do choque séptico mudou com o tempo?

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, Silva E, Vincent JL. Crit Care Med 1998;26:2078-86).

A incidência do choque séptico aumentou como consequência dos desenvolvimentos em quimioterapia, terapia imunossupressiva, cirurgia, uso e abuso de antibióticos, procedimentos invasivos, melhor cuidado dos pacientes suscetíveis à sepse (idosos, diabéticos, cancerosos e imunodeprimidos) (10). Estes procedimentos contribuíram intensamente para o desenvolvimento de formas mais graves de sepse e muitas vezes a emergência de cepas de bactérias resistentes.

Não está claro, no entanto, se os desenvolvimentos em monitorização e terapia melhoraram as taxas de mortalidade. Recentemente, foi sugerido que a mortalidade de distresse respiratório diminuiu nos últimos 10 anos (11). Este estudo revisa a literatura dos últimos 40 anos a fim de descrever a evolução de algumas características clínicas básicas e investigar se existe evidência para uma redução na taxa de mortalidade do choque séptico.

Materiais e métodos

Os artigos em língua inglesa mencionando a mortalidade de choque séptico foram obtidos do banco de dados bibliográfico da *National Library of Medicine Medline* de 1966 até 1997. Os artigos adicionais desde o ano de 1958 foram identificados através das bibliografias dos outros artigos recuperados.

Todos os artigos foram escrutinados para determinar se eles relatavam a mortalidade do choque séptico adulto com grupos de, no mínimo, 20 pacientes. Os artigos foram também escrutinados para identificar diferentes publicações que usaram a mesma população de pacientes (apenas um artigo foi referido). Quando a taxa de mortalidade era definida em diferentes intervalos, arbitrariamente demos preferência para a taxa de mortalidade hospitalar. Como muitos artigos apresentaram a população como dois ou mais grupos para comparar prognóstico ou tratamento, estes pacientes foram reagrupados para determinar o prognóstico da população inteira.

Os artigos foram classificados como retrospectivos ou prospectivos. Quando a avaliação do seguimento era realizada para determinar o prognóstico a partir do momento do diagnóstico, o estudo era classificado como prospectivo. Quando os investigadores identificaram o prognóstico das notas médicas, o estudo era classificado como um coorte retrospectivo.

Para determinar a evolução como função da etiologia bacteriana, identificamos, para cada estudo, o tipo dominante de bactéria. As infecções eram caracterizadas como Gram positivo exclusiva, Gram negativo exclusiva ou outros (misto Gram positivo/negativo, organismo não-bacteriano ou ausência de crescimento).

Resultados

Nossa procura resultou na identificação de 131 publicações (12-127). Noventa e nove estudos eram prospectivos e 32 retrospectivos. Um número total de 10.694 pacientes foram incluídos. Dos 131 artigos, encontramos referência à idade dos pacientes em 75: a idade

média foi de 57 anos e estável ao longo dos anos. A maioria dos indivíduos estudados era do sexo masculino (63%, n=2.475). A mortalidade total foi de 49,7% nos 131 estudos. Em 100 artigos, a mortalidade variou entre 40 e 80%. Houve uma tendência significativa de redução da taxa de mortalidade ($r=0,49$; $P<0,05$). A taxa de mortalidade nos pacientes com bacteremia como critério de entrada foi maior que nos pacientes com critérios de entrada de sepse (52,1 versus 49,1%; $X^2=6,1$, $P<0,05$). O abdômen, como sítio da infecção, predominou até 1990 (24 de 44 artigos), enquanto o tórax predominou a partir de 1991 até 1997 (21 de 36 artigos).

O tipo de microorganismo implicado também se modificou ao longo dos anos, e as infecções Gram-negativo tornando-se, proporcionalmente, menos comuns. Infecções puras por Gram-negativo eram a causa de 90% das infecções entre 1958 e 1979, mas foram causa de infecção em apenas 69% das infecções entre 1980 e 1997.

Discussão

Uma revisão cobrindo um longo período de tempo sempre apresenta suas limitações. Além disso, é difícil comparar diferentes estudos usando grupos de pacientes, critérios de entrada e objetivos distintos. Apesar destas limitações, foi possível extrair informações valiosas dos artigos selecionados.

Com os avanços clínicos e de conhecimento da patogênese da sepse, poder-se-ia antecipar alguma redução na mortalidade. A nossa revisão identificou uma redução na mortalidade, ainda que limitada. Esta situação pode ser vista de dois aspectos. Primeiro, temos feito um progresso terapêutico limitado. Não há evidência de que as novas terapias para sepse ou a otimização da entrega de O_2 melhorem a sobrevida (106-108,114,126,128). Novos antibióticos podem não ter a efetividade esperada. As técnicas cirúrgicas para peritonite não se modificaram tecnicamente. É provável que muitos pacientes que teriam morrido precocemente sobrevivam mais hoje, embora acabem morrendo tardiamente de falência de múltiplos órgãos. Segundo, as características demográficas dos pacientes parecem ter se

modificado e podem ter mascarado o progresso nas taxas de mortalidade. Assim, houve progressos cirúrgicos e terapêuticos, mas estamos cuidando de pacientes muito mais doentes (transplantados de órgãos, imunossuprimidos, pacientes debilitados por doenças crônicas, idosos, pacientes cirúrgicos de alto risco, etc.).

Esta revisão destaca mudanças epidemiológicas importantes. O sítio da infecção mudou e as infecções originárias no tórax indicam o aumento da incidência de pneumonias como consequência da ventilação mecânica e estada prolongada na UTI (10). Observamos, também, um crescimento proporcional notável das infecções Gram-positivo. Este aumento das infecções Gram-positivo já foi documentado em outros estudos e indica o crescimento de procedimentos invasivos, uso de antibioterapia de largo espectro, que geralmente cobre fortemente as bactérias Gram-negativo, e até o aumento da resistência aos antibióticos (10,129).

Em conclusão, a revisão mostra uma pequena melhora na sobrevida de choque séptico. Destacamos outros fatores importantes, incluindo o crescimento do tórax como sítio de infecção e das infecções por organismos Gram-positivo. Estes fatores podem ter contribuído para a melhora limitada da sobrevida em conjunto com o aumento da gravidade da sepse.

O curso hemodinâmico recente do choque séptico

(Resumido e modificado a partir de: Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, et al. Crit Care Med 1995;23:1971-5)

O choque séptico é caracterizado por uma pressão arterial e uma RVS baixas e uma extração de oxigênio pelos tecidos alterada. Apesar do fato de que o débito cardíaco é geralmente normal ou elevado, a redução da contractilidade miocárdica pode ocorrer precocemente (41,79,98). Vários estudos indicaram que os não-sobreviventes de choque séptico apresentam alterações mais profundas no tônus vascular e função miocárdica (35,41,57,79,98). Logo, pode-se esperar que

uma resposta favorável ao tratamento do choque séptico esteja associada a um aumento no tônus vascular e a uma melhora na função cardíaca. Contudo, a relativa importância destes dois fenômenos e seus cursos no tempo não foram adequadamente estudados.

Outra importante questão é se a sobrevida está relacionada a aumentos do TO_2 e VO_2 . Diversos investigadores sugeriram recentemente que perseguir uma terapia para obter valores supranormais de transporte e de VO_2 pode melhorar a sobrevida no choque séptico (74,97). Entretanto, outros investigadores não acharam uma relação significativa entre TO_2 e VO_2 e taxas de sobrevida (92).

Desta forma, o objetivo deste estudo clínico era definir prospectivamente as contribuições relativas das mudanças no tônus vascular e das mudanças na função cardíaca na melhora hemodinâmica durante as primeiras 24 horas do choque séptico. Nossa hipótese era que um aumento no tônus vascular e uma melhora na função cardíaca contribuem de maneira similar para a melhora hemodinâmica nos sobreviventes.

Materiais e métodos

Este estudo observacional incluiu 67 (24 sobreviventes) pacientes com idade mediana de 60 anos. Todos os pacientes tinham choque séptico definido por hipotensão prolongada associada com sinais de perfusão tecidual alterada (oligúria, estado mental alterado ou aumento dos níveis de lactato sanguíneo acima de 2 mmol/l), na presença de sinais de sepse e uma fonte suspeita de infecção ou bacteremia documentada. Cada paciente foi monitorizado com um cateter na artéria pulmonar e um cateter arterial. O tratamento do choque séptico incluiu, além da terapia com antibióticos e a remoção do foco de infecção, a infusão de líquidos, a terapia adrenérgica e suporte orgânico. A PAM era sempre mantida acima de 70 mmHg com o uso inicial de dopamina. Quando a hipotensão persistia, apesar da administração de 20 μ g/kg/min de dopamina, uma infusão de noradrenalina era iniciada. Assim que a hipotensão era controlada, uma infusão de dobutamina era iniciada a 5 μ g/kg/

min para aumentar o débito cardíaco, quando indicado.

Foram obtidas medidas hemodinâmicas, após a ressuscitação inicial, após 12 horas e após 24 horas. Registramos a PAM, pressões na artéria pulmonar, PAPO, pressão de átrio direito (PAD), IC, gases arterial e venoso misto com os níveis de hemoglobina (Hb) e níveis de lactato sanguíneos. A RVS, o volume de ejeção (SI), o índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (TSVEI), TO_2 , VO_2 e a extração de oxigênio (EO_2) foram calculados por fórmulas padrão.

Resultados

Inicialmente, não havia diferença significativa nos parâmetros medidos entre os 24 sobreviventes e os 43 não-sobreviventes. Contudo, durante o período de ressuscitação inicial, os sobreviventes demonstraram um aumento significativo na PAM (69 ± 17 versus 82 ± 18 mmHg; $P < 0,02$) e TSVEI ($25,2 \pm 11,0$ versus $35,5 \pm 19,4$ g.m/m²; $P < 0,05$). Os aumentos no IC e RVS foram maiores nos sobreviventes, mas não foram significativos. A relação entre o TSVEI e a PAPO, refletindo a pressão de enchimento do lado esquerdo, mostrou uma melhora significativa na função ventricular nos sobreviventes mas não nos não-sobreviventes. Os sobreviventes tinham uma PAM e um TSVEI maior que os não-sobreviventes. Eles tenderam a apresentar um IC e uma RVS maiores mas estas diferenças não atingiram significância estatística. Em torno de 12 horas, o curso hemodinâmico foi virtualmente paralelo nos dois grupos. Não houve diferença significativa no VO_2 ou TO_2 entre os dois grupos.

Discussão

O aumento na PAM foi a mudança hemodinâmica mais notável nos sobreviventes, e isto foi, aparentemente, devido à ocorrência, em ambos, de um aumento no tônus vascular e de uma melhora na função ventricular. Diversos estudos mostraram previamente que um aumento na PAM continua um importante indicador prognóstico no choque séptico (41,57,79,98). Este estudo destaca a melhora

na função ventricular para esta melhora hemodinâmica. O aumento no TSVEI ocorreu em paralelo com um aumento na RVS e, conseqüentemente, a melhora na função ventricular é provavelmente verdadeira. O curso hemodinâmico foi paralelo nos dois grupos, tanto na ressuscitação inicial como ao longo das 24 horas, enfatizando que a melhora cardiovascular aconteceu precocemente nos sobreviventes.

As variáveis oxigênio-derivadas não representaram um bom indicador prognóstico. Como o aumento no IC foi marginalmente maior nos sobreviventes que nos não-sobreviventes, talvez um número maior de pacientes pudesse mostrar tais diferenças. Entretanto, estas diferenças não são notáveis possivelmente porque os não-sobreviventes, os quais são usualmente mais sépticos, também tem uma demanda de oxigênio mais intensa. Os níveis de lactato sangüíneo, os quais não são relatados neste estudo, ou pH gástrico intramucoso podem representar um parâmetro mais informativo já que eles são considerados como reflexos do grau de desequilíbrio entre a demanda de oxigênio e o TO_2 (4,92).

Em conclusão, o presente estudo indica que um aumento no tônus vascular e uma melhora na função ventricular contribuem para o aumento na PAM observada nos sobreviventes do choque séptico. Adicionalmente, a pressão sangüínea e o trabalho do ventrículo esquerdo são melhores indicadores de sobrevivência do choque séptico que o IC, TO_2 ou VO_2 .

A dependência do suprimento de oxigênio pode caracterizar o choque séptico

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, De Backer D, Shahla M, et al. Intensive Care Med 1998;24:118-23).

Em condições fisiológicas, o consumo de oxigênio (VO_2) é determinado pelas necessidades metabólicas dos tecidos. Quando o transporte de oxigênio (TO_2) está alterado, o VO_2 continua relativamente constante porque os tecidos adaptam a extração de oxigênio de acordo. Este fenômeno

é chamado suprimento de oxigênio independente. Estudos experimentais têm demonstrado que, quando o TO_2 cai abaixo de um nível crítico, a EO_2 não é mais capaz de manter o VO_2 e a hipóxia tecidual ocorre, refletida pelo desenvolvimento de acidose láctica (130-132). Abaixo deste valor crítico de TO_2 , o VO_2 torna-se diretamente relacionado ao TO_2 (suprimento de oxigênio dependente). Na presença de sepse, o aumento da demanda de oxigênio, a alteração nas capacidades de extração de oxigênio e a depressão do miocárdio podem resultar em dependência patológica de VO_2 no TO_2 , mesmo quando o TO_2 não é significativamente reduzido (130).

A existência de tal dependência patológica de VO_2 no TO_2 em humanos tem sido contestada (133,134). Primeiro, os estudos nos quais o VO_2 era independentemente determinado dos gases expirados têm falhado em detectar uma dependência anormal do VO_2 no TO_2 (135). Estas observações levantam a possibilidade de um problema metodológico chamado "acoplamento matemático" entre VO_2 e TO_2 , quando os dois são calculados usando as mesmas determinações do débito cardíaco por termodiluição, concentração de hemoglobina e saturação arterial de oxigênio (136). Entretanto, estes estudos foram todos realizados em pacientes estáveis, de modo que as discrepâncias podem, ao menos, relacionar-se às diferenças nas populações estudadas. Uma segunda linha de argumentos está relacionada à falta de documentação de dependência e independência de VO_2 no TO_2 nos mesmos pacientes. Em pacientes para os quais o suporte cardiorrespiratório foi retirado, Ronco et al. puderam estudar a relação entre VO_2 e TO_2 , obtendo 10 pontos de observação por paciente (137). Eles observaram uma relação bifásica entre VO_2 e TO_2 , mas o valor crítico de TO_2 foi bastante baixo e semelhante em pacientes sépticos e não-sépticos, de modo que eles questionaram a existência da dependência patológica do VO_2 no TO_2 .

Para suportar a hipótese de que a dependência do VO_2 no TO_2 é uma marca de falência circulatória aguda, coletamos valores de VO_2 e TO_2 numa série de pacientes em choque séptico e após a recuperação deste episódio. A nossa hipótese é a de que o VO_2

pode ser dependente no TO_2 quando o paciente está instável, e independente quando estável.

Materiais e métodos

Estudamos retrospectivamente 10 pacientes nos quais a relação VO_2/TO_2 foi analisada durante mudanças na terapia alterando TO_2 : primeiro, durante um episódio de choque séptico (fase A) e, segundo, estabilização hemodinâmica (fase B). Choque séptico foi definido por hipotensão arterial necessitando suporte vasopressor associada com sinais de hipoperfusão orgânica (oligúria, estado mental alterado, lactato sanguíneo >2 mmol/l) na presença de uma fonte de infecção ou hemoculturas positivas. Estabilidade hemodinâmica foi definida por uma PAM >65 mmHg sem a necessidade de suporte vasopressor. Os pacientes foram incluídos somente se três critérios eram preenchidos: 1) cada mudança no TO_2 excedeu 10%; 2) o intervalo de tempo entre duas medidas sucessivas variou entre 20 e 90 min; 3) as medidas na fase B realizaram-se em menos de 72 horas após a fase A.

Cada paciente foi monitorizado com um cateter na artéria pulmonar e um cateter arterial para o registro de frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressões arteriais pulmonares, pressão na artéria pulmonar de oclusão (PAPO), pressão do átrio direito, débito cardíaco, sangue arterial e venoso misto para determinação dos gases sanguíneos, concentração e saturação da hemoglobina.

Resultados

O intervalo de tempo mediano entre as duas medidas sucessivas foi de 32 minutos (20-80 minutos) para a fase A, e 38 min (25-90 minutos) para a fase B. O intervalo de tempo mediano entre as duas sucessivas fases foi 39 horas (24-70 horas). A mudança aguda no TO_2 foi induzida pela administração de drogas vasoativas, líquidos, ou a aplicação de pressão positiva no final da expiração (PPFE).

O VO_2 variou com o TO_2 na fase A, mas não na fase B. Na fase A, as mudanças no VO_2 (121 ml/min/m² versus 165 ml/min/m²; $P<0,001$)

acompanharam as mudanças no TO_2 (415 ml/min/m² versus 607 ml/min/m²; $P<0,001$), mas EO_2 permaneceu estável (32% versus 30%; $P=NS$). Entretanto, na fase B, as mudanças no TO_2 (412 ml/min/m² versus 526 ml/min/m²; $P<0,001$) foram associadas com mudanças opostas na EO_2 (36,4 \pm 4,2% versus 28,9 \pm 4,9%; $P<0,01$) e VO_2 ficou inalterado (147 \pm 35 ml/min/m² versus 149 \pm 33 ml/min/m²; $P=NS$). A inclinação média da relação VO_2/TO_2 foi maior na fase A que na fase B (0,26 \pm 0,09 versus 0,08 \pm 0,08, $P<0,004$). Na fase A, a inclinação da relação VO_2/TO_2 excedeu 10% em cada paciente. A relação entre o IC e a EO_2 também mostrou um aumento no VO_2 na fase A, mas não na fase B. A EO_2 foi alterada na fase B, mas não na fase A. Os níveis de lactato sanguíneo eram maiores na fase A do que na fase B (3,1 \pm 1,8 mmol/l versus 1,6 \pm 0,6 mmol/l; $P<0,05$); eles estavam elevados em 8 pacientes na fase A, mas em apenas dois na fase B.

Discussão

Parte da controvérsia que circunda a existência de uma dependência patológica do VO_2 no TO_2 em uma extensão ampla de valores de TO_2 em alguns pacientes com sepse ou SARA, pode ser devida às diferentes populações estudadas. Estudos demonstrando uma relação patológica incluíram pacientes que estavam hemodinamicamente instáveis, enquanto os estudos desafiando este conceito incluíram pacientes em um estágio seguindo ressuscitação, quando a estabilização hemodinâmica tinha sido atingida (55,56,63,134). A determinação de uma relação bifásica entre TO_2 e VO_2 necessita medida de diversos pontos acima e abaixo do valor crítico de TO_2 , e isto não pode ser obtido em pacientes, exceto na situação particular de descontinuação do suporte à vida em pacientes moribundos (137). No presente estudo, como em outros, conseguimos coletar apenas dois pontos em cada fase, mas observamos inclinações significativamente diferentes durante e após o episódio de falência circulatória aguda. Documentamos que as mudanças do VO_2 foram associadas com significativas mudanças no TO_2 somente quando os pacientes tinham sinais de falência

circulatória aguda. Quando estes pacientes eram estabilizados, a independência do VO_2 no TO_2 era novamente observada.

Um argumento contra a dependência patológica do VO_2 no TO_2 é a existência do "acoplamento matemático". Este problema metodológico dificilmente pode explicar a existência da dependência VO_2/TO_2 somente em alguns subgrupos de pacientes ou em diferentes momentos como no presente estudo (55,56). Além disso, para se evitar este problema, estudamos também a relação entre o IC e a EO_2 , porque não são variáveis compartilhadas (55,56,138). Na presença de dependência VO_2/TO_2 , pode-se esperar que as mudanças nas capacidades de extração de oxigênio possuam magnitude limitada. Na maioria dos pacientes com falência circulatória aguda, não ocorreu mudança na EO_2 .

A presença de altos níveis de lactato na fase A, mas não na fase B, mostra que o VO_2 é dependente de suprimento na presença de hiperlactatemia (55,56). Nossos achados são diferentes de estudos prévios que relatam independência VO_2/TO_2 mesmo na presença de hiperlactatemia (135,139). Entretanto, estes estudos incluíram apenas pacientes hemodinamicamente estáveis, nos quais os níveis de lactato podiam estar refletindo as alterações celulares prévias, e não as do momento. No presente estudo, dois pacientes apresentaram níveis de lactato pouco aumentados na fase B.

O presente estudo é limitado pela heterogeneidade da população estudada. Também usamos diferentes métodos para alterar o TO_2 , mas não detectamos diferenças importantes entre as diferentes intervenções. Mesmo a dobutamina, a qual tem efeitos termogênicos em voluntários sãos, não aumentou significativamente o VO_2 em pacientes estáveis (135).

Em resumo, o nosso estudo indicou que dependência e independência de suprimento de O_2 pode ser achada em diferentes momentos nos mesmos pacientes. Propomos que o fenômeno de dependência VO_2/TO_2 é um marcador de choque séptico, e que intervenções para aumentar TO_2 são justificadas quando tal fenômeno está presente.

Medidas combinadas das concentrações sanguíneas de lactato e pH gástrico intramucosa em pacientes com sepse grave

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, Berlot G, Kahn RC, et al. Crit Care Med 1995;23:1184-93).

Os níveis sanguíneos de lactato e pH gástrico intramucoso (pHi) têm sido propostos como ferramentas válidas de monitorização no manejo de pacientes criticamente sépticos. Apesar dos níveis de lactato avaliarem alterações globais, e o pHi alterações regionais na perfusão tecidual, ambas medidas refletem a hipóxia celular e o desenvolvimento de acidose tecidual (79,140,141). Os níveis de lactato estão aumentados na presença de choque (92,99,142,143). Além disso, os níveis sanguíneos de lactato têm sido relacionados à mortalidade por choque, incluindo o choque séptico. Contudo, as determinações de lactato têm suas limitações, especialmente em condições sépticas onde as alterações metabólicas podem ser complexas (glicólise acelerada, inativação da piruvato desidrogenase, alterações na depuração de lactato) (144-147). Finalmente, as concentrações de lactato não fornecem informação sobre a distribuição regional do fluxo sanguíneo e, portanto, a presença de hipóxia regional.

O tonômetro gástrico foi desenvolvido para avaliar o grau de perfusão da mucosa intestinal. O método tonométrico utiliza a medida da PCO_2 de solução salina – retirada do balão após tempo suficiente para que haja equilíbrio com a PCO_2 da mucosa gástrica/intestinal ($PCO_{2,i}$) – e o bicarbonato arterial, para calcular o pHi através da equação modificada de Hendersson-Hasselbach. Estudos experimentais tem mostrado que medidas de pHi podem refletir a presença de hipoperfusão intestinal (141,148). Diversos estudos clínicos têm relacionado o pHi à mortalidade e à morbidade de pacientes criticamente enfermos (99,142,143,149).

Contudo, o pHi tem também suas limitações. Assume-se que a $PCO_{2,i}$ reflete a PCO_2 da mucosa gástrica e que não é

influenciada pela PCO_2 sistêmica ou pela produção intraluminal do CO_2 (150). Uma outra suposição é que o bicarbonato arterial é idêntico no sangue e na mucosa gástrica, mas as mudanças regionais na perfusão podem alterar esta relação (148).

Considerando que as medidas de lactato e pH intramucoso têm suas vantagens e limitações, poderia ser útil combiná-las. Conseqüentemente, este estudo investigou prospectivamente o valor da combinação das medidas do lactato sangüíneo com o pHi em um grupo de pacientes gravemente sépticos. Testamos: a) a habilidade de cada variável sozinha e a sua combinação para predizer o prognóstico, b) o grau de influência da acidose metabólica no pH intramucoso, c) a relação de ambas as variáveis com os parâmetros derivados do oxigênio.

Materiais e métodos

Trinta e cinco pacientes tratados para sepse grave foram incluídos no estudo. Sepse grave foi definida por 1) temperatura $>38,3^\circ C$ ou $<35,5^\circ C$, 2) frequência cardíaca >100 btm/min, 3) ventilação mecânica ou taquipnéia (>20 mov/min), 4) número de leucócitos >10 ou $<6 \times 10^9$ cels/l, hemoculturas positivas e/ou evidência de uma fonte de infecção, (6) pressão arterial sistólica <90 mmHg ou pressão arterial média <70 mmHg necessitando a infusão de vasopressores após reposição hídrica, (7) sinais de hipoperfusão, tais como oligúria (<20 ml/h) ou alteração do estado mental.

Todos os pacientes necessitaram uma infusão de vasopressores para correção da hipotensão e 14 pacientes receberam dobutamina para aumentar o IC. Todos os pacientes receberam ranitidina a uma dose de 50 mg IV três vezes ao dia. Cada paciente era monitorizado com um cateter de artéria pulmonar e um cateter arterial. As variáveis derivadas do oxigênio e hemodinâmicas foram obtidas na admissão ao estudo e após 24 horas. O consumo (VO_2) e o transporte (TO_2) foram calculados através de fórmulas padrão.

O lactato sangüíneo e o pHi eram simultaneamente obtidos na admissão ao estudo, 4 horas e 24 horas mais tarde. Um tonômetro gástrico (TRIP, Tonometrics,

Worcester, MA) era posicionado no estômago. Após uma hora de tempo de equilíbrio entre o CO_2 do lume gástrico e da solução salina, eram obtidas amostras da solução salina do balão, para medir a PCO_2 , e de sangue, para medir a concentração de bicarbonato arterial. O pHi foi calculado usando a equação de Hendersson-Hasselbach (148). Um pHi $< 7,32$ era considerado baixo. Nos últimos 30 pacientes, os gases sangüíneos arteriais eram coletados para calcular a diferença de pH (pHa-pHi) e diferença de PCO_2 (PCO_{2i} - $PaCO_2$) na admissão ao estudo, 4 horas e 24 horas mais tarde. A concentração de lactato sangüíneo foi medida enzimaticamente. Um valor maior que 2 mmol/l foi considerado como anormal.

Resultados

Dezesseis dos 35 pacientes (46%) faleceram. Na admissão ao estudo, 23 (66%) pacientes tinham uma concentração elevada de lactato sangüíneo. Naquele momento, as diferenças no lactato entre não-sobreviventes e sobreviventes ($3,2 \pm 1,5$ versus $2,8 \pm 2,3$ mmol/l) não alcançou significância. Contudo, os níveis de lactato sangüíneo permaneceram altos nos não-sobreviventes e diminuíram nos sobreviventes após 4 horas ($3,3 \pm 1,1$ versus $2,2 \pm 0,9$ mmol/l, $P < 0,01$) e após 24 horas ($3,5 \pm 2,0$ versus $1,9 \pm 1,1$ mmol/l, $P < 0,05$). Na admissão ao estudo, 26 (74%) pacientes tinham um pHi baixo. O pHi era menor nos não-sobreviventes que nos sobreviventes inicialmente ($7,19 \pm 0,15$ versus $7,30 \pm 0,14$, $P < 0,05$), após 4 horas ($7,18 \pm 0,17$ versus $7,29 \pm 0,13$, $P = 0,06$), e após 24 horas ($7,09 \pm 0,31$ versus $7,30 \pm 0,17$, $P < 0,05$).

Na admissão ao estudo, de 23 pacientes com um valor de lactato elevado, 20 tinham também um pHi baixo; destes, 12 pacientes morreram (60%). Entretanto, apenas um de três pacientes com pHi normal morreu ($P = 0,052$). A taxa de mortalidade foi 60% quando ambas as variáveis eram anormais, 30% (3/10) quando uma delas era anormal e 20% (1/5) quando ambas eram normais (diferenças $P < 0,01$). Vinte e quatro horas após a admissão ao estudo, 14 (40%) pacientes tinham um lactato elevado. Onze destes pacientes morreram, incluindo todos os nove pacientes

com um pHi baixo e dois dos cinco pacientes com pHi normal ($P<0,01$). Assim, a taxa de mortalidade foi 100% quando ambas variáveis eram anormais, 40% quando uma era anormal e apenas 9% quando ambas eram normais ($P<0,01$). Conseqüentemente, na admissão ao estudo, tanto o lactato elevado quanto o pHi baixo tinham uma alta sensibilidade, mas uma especificidade baixa. Após 24 horas, a sensibilidade de um pHi baixo permaneceu alta (81%) e a especificidade do nível de lactato aumentou para 84%. A combinação dos parâmetros alcançou uma especificidade de 100%.

A análise das curvas ROC (*receiving operating curve*) revelou que a área abaixo da curva de lactato era um pouco maior que a área para o pHi e que ambas eram maiores que as áreas para APACHE II, excesso de base, bicarbonato arterial e VO_2 ou TO_2 . VO_2 e o TO_2 não foram diferentes entre não-sobreviventes e sobreviventes.

O grau de influência do estado ácido-base sistêmico no pHi foi estudado nos últimos 30 pacientes. Quando comparados aos pacientes com níveis normais de lactato, aqueles pacientes com níveis elevados de lactato tinham pH arterial idêntico, mas uma $PaCO_2$ mais baixa ($34,2\pm 5,3$ versus $38,6\pm 6,0$ mmHg, $P<0,01$), refletindo a compensação para a acidose metabólica. Estes pacientes tinham também um pHi ($7,15\pm 0,24$ versus $7,27\pm 0,10$, $P<0,05$) e uma PCO_{2i} mais baixa ($55,2\pm 3,6$ versus $40,3\pm 7,6$ mmHg, $P<0,05$), uma diferença de pH maior ($0,22\pm 0,22$ versus $0,07\pm 0,13$, $P<0,05$) e uma forte diferença de PCO_2 ($21,0\pm 0,33$ versus $1,80\pm 9,8$ mmHg, $P<0,01$). Além disso, o pHi correlacionou-se melhor com a PCO_{2i} do que com o excesso de base ou bicarbonato.

Discussão

Neste estudo, não houve diferença significativa nos valores de lactato sangüíneo entre sobreviventes e não-sobreviventes na entrada do estudo, mas as diferenças tornaram-se significativas 4 horas mais tarde. Esta observação espessa que uma análise de tendência dos níveis de lactato sangüíneo pode ser mais informativa do que um valor isolado

(92). Contudo, os níveis de pHi eram significativamente mais baixos nos não-sobreviventes na admissão ao estudo. Estas observações destacam que a isquemia da mucosa intestinal pode ser um fenômeno mais precoce do que a elevação dos níveis de lactato, os quais refletem metabolismo global (99,142,143,149). O curso no tempo do pHi mostra que a mortalidade entre aqueles pacientes com um pHi baixo era de 52% na admissão ao estudo, mas de 68% 24 horas mais tarde.

A análise das curvas ROC mostraram que o lactato e o pHi tinham um valor preditivo melhor que as outras variáveis, incluindo o escore APACHE II. Além disso, a combinação de lactato e pHi melhoraram a predição do prognóstico. Na admissão ao estudo, a taxa de mortalidade era 60% quando as duas variáveis eram anormais, 30% quando uma era anormal e apenas 20% quando as duas eram normais. Após 24 horas, todos os nove pacientes com ambas as variáveis anormais morreram, mas quando as duas variáveis eram normais apenas um de 11 pacientes morreu.

Considerando que o pHi era algo mais sensível, mas menos específico do que os níveis de lactato em predição da mortalidade, nós poderíamos ter baseado nossa análise primeiro no pHi e após adicionar a informação obtida dos níveis de lactato. Preferimos basear nossa análise primeiro nos níveis de lactato porque estes são mais facilmente obtidos que o pHi. Apesar das medidas de pHi serem relativamente simples, elas necessitam a colocação de uma sonda nasogástrica especial e da retirada de amostra do sangue e da solução salina do balo.

A combinação das medidas de lactato e de pHi minimiza os problemas relacionados às duas técnicas. Em pacientes sépticos, nos quais os níveis elevados de lactato são relacionados a outros mecanismos que não a hipóxia ou a redução da depuração relacionada à disfunção hepática, pode-se esperar que o pHi permaneça normal. Apesar disso, os níveis de lactato eram algo mais específicos que o pHi, especialmente após 24 horas, sugerindo que as medidas do pHi podem ser, algumas vezes, muito sensíveis em pacientes sépticos. Uma possibilidade é que um pHi baixo

realmente reflita a presença de algum grau de isquemia esplâncnica, enquanto outros órgãos estão ainda bem perfundidos, mas que isto não tenha nenhuma implicação prognóstica particular. A outra possibilidade é que um pHi pode algumas vezes ser baixo na ausência de isquemia intestinal.

Para calcular o pHi assume-se que o bicarbonato tecidual seja igual ao bicarbonato arterial, mas ele pode ser maior e, assim, o pHi por tonometria pode subestimar o pH tecidual. Neste estudo, diversos argumentos suportam a idéia de que um pHi reflete primariamente a presença de isquemia regional. Primeiro, em contraste ao pHi, o bicarbonato e o déficit/excesso de base não puderam distinguir entre sobreviventes e não-sobreviventes, tanto na admissão ao estudo como 24 horas mais tarde. Segundo, o pHi correlacionou-se melhor com a $PCO_{2,i}$ do que com o excesso/déficit de base ou bicarbonato. Terceiro, os pacientes com lactato sangüíneo elevado tinham uma $PCO_{2,i}$ e uma diferença de pH elevados, indicando que um pHi baixo refletia acidose gástrica mais do que sistêmica.

A medida da $PCO_{2,i}$ sozinha tem as vantagens de eliminar a necessidade da retirada de sangue arterial simultânea para a medida do bicarbonato, logo a monitorização da $PCO_{2,i}$, ao invés da do pHi. Contudo, permanece a importante questão quanto a $PaCO_2$ poder influenciar significativamente a $PCO_{2,i}$. Neste estudo, os pacientes com níveis de lactato elevados tinham uma $PCO_{2,i}$ maior, apesar de terem uma $PaCO_2$ levemente menor, que provavelmente refletia um moderado grau de hiperventilação. Assim, a $PCO_{2,i}$ aumentada era primariamente relacionada a um aumento da produção de CO_2 na mucosa gástrica. Estes achados estão de acordo com diversos estudos mostrando um aumento na diferença sistêmica arteriovenosa de PCO_2 nos pacientes com choque séptico (81,151).

Em conclusão, a combinação dos níveis de lactato e do pHi pode ter um excelente valor prognóstico nos pacientes com sepse grave. O pHi é uma variável mais sensível mas menos específica que o nível de lactato; a $PCO_{2,i}$ é uma variável mais específica mas menos sensível que o pHi. Ambos, o lactato e o pHi, são testes praticamente não-invasivos, e o

lactato sangüíneo pode ser determinado simultaneamente com o bicarbonato arterial necessário para calcular o pHi. Os dois são melhores indicadores prognósticos do que os parâmetros oxigênio-derivados nestes pacientes. A normalização destas variáveis durante o curso da sepse grave indica um prognóstico favorável.

Os níveis de interleucina-10 são correlacionados com a falência orgânica após o choque séptico

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, Jankowsky S, Marchant A, et al. J Crit Care Med 1997;12:183-7).

O choque séptico é uma síndrome clínica com altas taxas de morbidade e mortalidade. O desenvolvimento do choque séptico é, atualmente, atribuído a uma excessiva resposta do hospedeiro aos microorganismos invasores ou a seus produtos, os quais ativam a liberação de uma cascata de mediadores inflamatórios endógenos. As citocinas pró-inflamatórias, como o FNT-alfa ou a IL-6, têm sido incriminadas como mediadoras chaves na patogênese da sepse em animais e humanos. Níveis circulantes de FNT, IL-6 ou IL-8 estão relacionados à gravidade do choque séptico e a suas seqüelas (94,152,153). Diversas respostas anti-inflamatórias foram identificadas, incluindo antagonista dos receptores da IL-1 ou receptores para o FNT, e a magnitude da resposta anti-inflamatória foi também relacionada à gravidade da sepse (154).

A IL-10 é uma citocina com potentes efeitos inibitórios sobre monócitos e macrófagos, e, *in vitro*, inibe a produção de FNT, IL-1, IL-6 e IL-8 (155,156). Além disso, a IL-10 inibe a atividade procoagulante dependente do fator tecidual, a liberação de radicais livres de oxigênio e de óxido nítrico (157). *In vivo*, pode reduzir a letalidade em ratos, quando administrada juntamente com um desafio de endotoxina (158).

A presença de altas concentrações sangüíneas de IL-10 foram relatadas em pacientes septicêmicos e, especialmente, na presença de choque (154). Entretanto, o significado clínico destes níveis elevados de IL-

10 no sangue ainda não foi definido. Em um grupo de pacientes com choque séptico, estudamos a relação entre os níveis de IL-10, FNT e IL-6 e relacionamos estes níveis de citocinas com o subsequente desenvolvimento de falência orgânica.

Materiais e métodos

Após a aprovação pelo comitê de ética, estudamos 11 pacientes com choque séptico de início recente. Todos os pacientes tinham evidência de sepse definida pela presença da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) na presença de uma infecção (hemoculturas positivas ou fonte documentada de infecção). Todos os pacientes tinham hipotensão sustentada definida por uma pressão sanguínea sistólica <90 mmHg necessitando suporte vasopressor e evidência de disfunção orgânica, definida pela presença de três ou mais dos seguintes critérios: lactato sanguíneo elevado (>2 mmol/L), hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ mmHg), oligúria (débito urinário <0.5 mmHg), anormalidade da coagulação recente (tempo de protrombina ou tempo parcial de tromboplastina ou uma contagem de plaquetas <100.000/dl), alteração aguda do sensorio.

A gravidade da doença foi avaliada através do escore APACHE II. O grau de falência orgânica foi avaliado através de um escore utilizando os piores valores de cada sistema orgânico que falhava nas 48 horas seguintes (respiratório, renal, hepático). Assim que o choque séptico fosse reconhecido, amostras sanguíneas eram retiradas para as determinações de FNT, IL-6 e IL-10 por um método imunoenzimático (Medgenix, Fleurus, Bélgica).

Resultados

Foram estudados 11 pacientes com idade mediana de 68 anos. O escore APACHE II foi 21 ± 4 . Três pacientes morreram. Sete pacientes tiveram hemoculturas positivas para *Pseudomonas aeruginosa* (3), *Escherichia coli* (2), *Enterobacter aerogenes* (3), *Streptococcus pneumoniae* (1).

Os níveis médios de IL-10 foram 122 ± 39

pg/ml. Os níveis de FNT e IL-6 foram 98 ± 35 pg/ml e 12.203 ± 16.334 pg/ml, respectivamente. Os níveis de IL-10 eram diretamente correlacionados com os níveis de FNT ($r=0,73$, $P<0,05$) e de IL-6 ($r=0,67$, $P<0,05$). Estes níveis eram inversamente correlacionados com o C3 total ($r=-0,73$, $P<0,05$) e CH50 ($r=-0,68$, $P<0,05$).

Tanto os níveis de IL-10 como os de FNT estiveram significativamente correlacionados com o escore de falência orgânica ($r=0,68$ e $r=0,75$; $P<0,05$). Os níveis de IL-10 estiveram também correlacionados com a concentração de uréia ($r=0,65$, $P<0,05$). A resposta das citocinas não foi relacionada à fonte de infecção ou ao tipo de microorganismos.

Os seis pacientes com concentração de IL-10 acima de 60 pg/ml apresentaram escore de falência orgânica maior ($5,7 \pm 0,8$ versus $3,8 \pm 1,3$ pg/ml, $P<0,05$) e uma contagem de plaquetas (46 ± 25 versus 186 ± 135 10³/mm³, $P<0,05$) mais baixa do que os cinco pacientes com níveis de IL-10 baixos. Todos os seis pacientes com níveis elevados de IL-10 e apenas um de cinco com níveis baixos tiveram coagulação intravascular disseminada (CIVD) ($P<0,05$).

Discussão

IL-10 é uma citocina liberada durante endotoxemia experimental em pacientes com sepse ou lesão pulmonar aguda (154,159). IL-10 possui potentes efeitos anti-inflamatórios, inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias *in vitro* e *in vivo* (155,158,160). Assim, a IL-10 pode ter um papel na inflamação sistêmica: enquanto sua administração pode reduzir a mortalidade, o tratamento anti-IL-10 pode aumentá-la, de acordo com estudos feitos com animais (158,161,162).

Nosso estudo confirmou que a IL-10 é parte de uma resposta inflamatória aguda em pacientes com choque séptico e mostrou ainda que os níveis sanguíneos de IL-10 estão diretamente correlacionados com os níveis de FNT e de IL-6. A relação inversa entre IL-10 e os fatores do complemento indicam que a liberação foi diretamente proporcional à intensidade da resposta inflamatória, já que a redução nos fatores de complemento secundária à ativação do complemento foi

descrita em infecções graves, especialmente quando em prognóstico pobre (75,163).

Os níveis de IL-10 e os de FNT estiveram correlacionados com o desenvolvimento de falência orgânica durante as 48 horas seguintes. Os pacientes com elevados níveis de IL-10 desenvolveram um grau maior de falência orgânica e, em particular, CIVD. O grau de falência orgânica foi avaliado somente para os sistemas respiratório, hepático, renal e coagulação, já que é difícil definir uma avaliação confiável para outros tipos de falência orgânica. O grupo de estudo era muito pequeno para estabelecermos uma correlação com mortalidade.

A liberação de IL-10 durante choque séptico parece ser uma resposta anti-inflamatória natural, controlando a produção de citocinas. A liberação de IL-10 ocorre simultaneamente com outras citocinas, sugerindo que seja uma reação moduladora da resposta imune.

Em conclusão, IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, liberada com FNT e IL-6 em pacientes com choque séptico. Os níveis sanguíneos de IL-10 estão diretamente relacionados à gravidade da inflamação e ao desenvolvimento de falência orgânica no choque séptico. O valor de medidas seriadas de IL-10, da mesma forma que FNT e IL-6, pode ser de alguma valia se demonstrado em estudos futuros (94,152).

Significado clínico e biológico dos níveis plasmáticos de interleucina-10 em pacientes com choque séptico

(Resumido e modificado a partir de: Marchant A, Alegre ML, Hakim A, et al. J Clin Immunol 1995;15:266-73).

A interleucina-10 (IL-10) é uma citocina macrófago-desativante potente que inibe a produção de FNT (155,156,164). Recentemente, foi demonstrado que a IL-10 é produzida em pacientes com septicemia e que atinge níveis elevados em pacientes com choque séptico, mas não com choque não-séptico (154). Como uma forma de avaliar o significado funcional da produção de IL-10 em pacientes com choque séptico, nós estudamos

os efeitos de anticorpos para IL-10 na produção de citocina induzida por endotoxina *in vitro*.

Materiais e métodos

Após aprovação do comitê de ética, estudamos prospectivamente 27 pacientes com choque circulatório. Choque foi definido como uma pressão sistólica <90 mmHg ou uma redução de 50 mmHg do valor basal associada com sinais de hipoperfusão (oligúria, diminuição da consciência, lactato >2 mEq/l). Dezesesseis pacientes tinham choque séptico, seis choque hemorrágico e cinco choque cardiogênico. Os diagnósticos de exclusão incluíam imunossupressão, uso de citocinas ou anti-citocinas, circulação extracorpórea, gravidez, idade inferior a 18 anos e participação em outro estudo clínico. O grau de disfunção orgânica foi avaliado através do escore de Bruxelas.

Em 10 pacientes com sepse, houve coleta de sangue durante os primeiros cinco dias de UTI. Amostra de sangue controle foi obtida de 15 voluntários. Os níveis plasmáticos de FNT, IL-6 e IL-10 foram medidos por um método de ELISA (Medgenix, Fleurus, Bélgica). Estas amostras de sangue foram incubadas com endotoxina, com ou sem a adição de anticorpo para IL-10. FNT, IL-6 e IL-10 foram medidas após 1, 3, e 9 horas de incubação.

Resultados

Os pacientes com choque séptico apresentaram níveis de IL-10 mais elevados que os não-sépticos (valor de pico mediano: 48 versus 17 pg/ml). Os níveis de IL-10 foram máximos no dia da admissão e diminuíram progressivamente. Nos pacientes com choque não-séptico, a IL-10 foi detectada apenas nos primeiros dois dias. Entre os pacientes que sobreviveram aos três primeiros dias, observou-se que os níveis de FNT e IL-6 eram maiores do que nos pacientes sépticos.

Entre os pacientes com choque séptico, os níveis de IL-10 correlacionaram-se positivamente com os níveis de FNT ($r=0,8$, $P<0,05$), com parâmetros de gravidade do choque, como os níveis de lactato ($r=0,56$, $P<0,05$), e, negativamente, com a contagem de plaquetas ($r=-0,65$, $P<0,05$). Houve uma

tendência à correlação entre os níveis de todas as citocinas e o escore de disfunção orgânica. Os níveis de IL-10 foram maiores nos não-sobreviventes de choque séptico. Entre os pacientes com choque não-séptico, não houve correlação entre IL-10 e outras citocinas ou com o escore de disfunção orgânica. Os níveis de IL-10 foram maiores nos não-sobreviventes.

A indução de liberação de FNT, IL-6 e IL-10 em sangue incubado com endotoxina dos pacientes sépticos esteve muito diminuída em comparação com o sangue de voluntários sãos. Esta alteração não foi influenciada pela neutralização da IL-10 com um anticorpo.

Discussão

Este estudo confirma que a IL-10 é produzida em pacientes sépticos (154) e se correlaciona com os níveis de FNT. Os níveis de IL-10, assim como de FNT e IL-6, correlacionaram-se com a gravidade do choque séptico. Além disso, os níveis de IL-10 foram mais elevados nos não-sobreviventes. Estes achados indicam que a produção de uma citocina anti-inflamatória é proporcional à resposta inflamatória.

Como em outro estudo, a diminuição da produção de citocinas nos monócitos dos pacientes com choque sépticos foi confirmada (165). A desativação dos monócitos também afetou a produção de IL-10. A neutralização *in vitro* da IL-10 falhou em restaurar a produção de FNT e IL-6, sugerindo que sinais supressivos já haviam sido enviados aos monócitos *in vivo* ou que outros mediadores possuem um papel na desativação dos monócitos. Uma outra possibilidade é a tolerância à reestimulação dos monócitos pela endotoxina que já ocorreu *in vivo* (166).

Nós demonstramos que os níveis de FNT, IL-6 e IL-10 estavam elevados em pacientes com choque não-séptico, mas muito menores que nos pacientes sépticos. Estes achados estão de acordo com outros estudos em pacientes com choque hemorrágico, trauma ou insuficiência cardíaca grave (167,168). Os mecanismos envolvidos na produção de citocinas durante choque não-séptico incluem lesão por isquemia-reperfusão ou translocação intestinal (169,170).

Em conclusão, a IL-10 é produzida em choque séptico e não-séptico, e os níveis plasmáticos desta citocina estão correlacionados com a intensidade da resposta inflamatória.

Administração de um anticorpo para E-selectina em pacientes com choque séptico: um estudo piloto

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, Jankowsky S, Shahla M, et al. Crit Care Med 1996;24:229-33).

As células endoteliais possuem um papel importante na reação inflamatória à infecção. Estas células apresentam uma série de moléculas de adesão que podem interagir com os leucócitos circulantes, sob a influência de diferentes mediadores (171,172). A interação entre as células endoteliais e os leucócitos pode resultar na liberação de radicais livres de oxigênio, proteases e metabólicos do ácido aracdônico, os quais são essenciais para a defesa do hospedeiro contra os microorganismos e para a reparação tecidual, mas podem também resultar em alterações da permeabilidade e lesão orgânica (171-173).

A inibição da adesão leucocitária pode representar uma nova estratégia no tratamento do choque séptico. Anticorpos para o complexo glicoprotéico CD11b/CD18, um membro da família das integrinas, têm demonstrado ser protetores em alguns modelos de sepse (173-175). Entretanto, estudos com animais têm mostrado que estes anticorpos podem agravar a resposta séptica (176). Além disso, alguns indivíduos que não expressam estas integrinas são mais predispostos para desenvolver infecções graves, devido a um recrutamento reduzido dos neutrófilos polimorfonucleares ao local da infecção e/ou a uma habilidade impedida para fagocitar bactéria e endotoxina (177).

A molécula de adesão leucocitária endotelial (E-selectina), um membro da família das selectinas, é uma das moléculas induzíveis e expressa na superfície do endotélio, seguindo à indução por citocinas e toxinas bacterianas (171,178,179). A expressão de E-selectina também tem sido documentada durante sepse

grave em humanos (180,181). Considerando que a E-selectina é restrita às células endoteliais, um anticorpo para E-selectina poderia preservar a habilidade para fagocitar bactéria e seus produtos. O propósito deste estudo piloto aberto era investigar a segurança de um anticorpo monoclonal murino anti-E-selectina recentemente desenvolvido (CY1787, Cytel, San Diego, CA, EUA) em nove pacientes com choque séptico, usando três doses crescentes (0,1 mg/kg, 0,33 mg/kg e 1 mg/kg).

Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética. Um consentimento informado era fornecido pelo paciente ou pessoa mais íntima. Foram incluídos nove pacientes adultos (18-75 anos) com choque séptico recente, definido pelo seguintes critérios: a) evidência de infecção (hemoculturas positivas ou fonte documentada de infecção); b) temperatura central $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$; c) leucocitose (>12.000 cels/ mm^3); d) taquicardia (>90 bat/min); e) taquipnéia (>20 mov/min) ou ventilação mecânica; f) pressão sangüínea sistólica <90 mmHg ou pressão arterial média <70 mmHg ou suporte vasopressor dentro das três horas anteriores à administração da droga; g) evidência de disfunção orgânica, definida pela presença de três ou mais dos seguintes: 1) nível de lactato sangüíneo elevado (>2 mmol/l), 2) hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <250$ mmHg), 3) oligúria (débito urinário $<0,5$ ml/kg/h por pelo menos 1 hora), 4) anormalidade da coagulação (tempo de protrombina ou tempo de tromboplastina parcial elevados ou contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, 5) alteração aguda do sensorio).

Os seguintes pacientes não eram considerados para o estudo: imunossuprimidos, doentes terminais, grandes queimados, pacientes com choque não-séptico, pacientes que haviam recebido qualquer outra forma de terapia investigacional ou anticorpo murino no passado, ou quando a hipótese de gravidez não podia ser excluída. A gravidade da doença foi avaliada pelo escore APACHE II. A falência orgânica foi avaliada de acordo com os seguintes critérios: a) renal: creatinina $>2,5$ mg/dl ou uréia >100 mg/dl; b)

respiratória: ventilação mecânica ou $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <200$ mmHg; c) hepática: bilirrubina $>3,5$ mg/dl; d) hematológica: coagulação intravascular disseminada (tempo de protrombina $<60\%$, tempo de tromboplastina parcial >50 seg e contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$).

Pacientes eram designados a receber doses crescentes de um bolo endovenoso único do anticorpo (0,1, 0,33 e 1,0 mg/kg) em 5 minutos. O manejo do choque séptico seguiu um protocolo terapêutico estabelecido de rotina. Os pacientes foram observados por 28 dias ou até o falecimento. Amostras de sangue eram obtidas para a determinação dos níveis de citocinas (FNT-alfa e IL-6), por ELISA (Medgenix Diagnostics, Fleurus, Bélgica), dentro da 1 hora prévia à infusão da droga e então 1, 1,5, 2, 3, 6, 12 e 24 horas pós-infusão. Determinações sangüíneas do anticorpo foram obtidas a 0, 5, 15, 30, 45, 90, 180, 360, 720 e 1440 minutos e 2, 5 e 7 dias pós-infusão. Amostras sangüíneas foram obtidas a 0, 7, 14 e 28 dias após a infusão para determinar a presença de anticorpos humanos anti-rato (HAMA).

Resultados

A idade mediana era 67 (28-78) anos. Todos o pacientes exceto um, no grupo-dose 0,33 mg/kg, necessitaram ventilação mecânica. Todos os nove pacientes no estudo sobreviveram aos 28 dias de seguimento. A reversão do choque (ausência de tratamento vasopressor) ocorreu nos nove pacientes tratados. Todos os pacientes no grupo-dose 1,0 mg/kg, dois no grupo-dose 0,33 mg/kg, mas nenhum no grupo-dose 0,1 mg/kg teve interrompida a administração de drogas vasoativas três dias após a infusão ($P<0,05$). A falência orgânica foi resolvida em todos pacientes no grupo de estudo, exceto um. A administração de CY1787 foi associada com um aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($P<0,001$) de 146 ± 38 mmHg para 205 ± 58 mmHg após 2 horas, e 250 ± 58 mmHg após 12 horas. Apesar dos pacientes que receberam a mais alta dose (1,0 mg/kg) terem apresentado um número maior de falências orgânicas no início do estudo ($P<0,05$), todos eles resolveram suas falências orgânicas no fim do seguimento e tiveram o uso

de catecolamina mais precocemente interrompido.

O anticorpo foi bem tolerado em todos os pacientes e nenhuma complicação pode ser atribuída ao anticorpo. Oito pacientes desenvolveram uma resposta HAMA positiva, mas ela foi usualmente transitória.

Níveis sanguíneos de FNT foram detectados em seis pacientes e de IL-6 em todos os pacientes. Durante as primeiras 24 horas, os níveis de FNT diminuíram de 96 ± 43 para 33 ± 13 pg/ml ($P < 0,01$) e os níveis de IL-6 diminuíram de 14.656 ± 5.738 para 4.480 ± 2.250 pg/ml ($P < 0,01$). Estas mudanças não foram relacionadas ao tratamento.

Discussão

A ativação leucocitária tem sido largamente implicada no desenvolvimento de lesão tecidual levando à síndrome de falência múltipla orgânica (174,175,182). A adesão endotelial e a infiltração de leucócitos polimorfonucleares para os sítios de lesão é dependente nas células de adesão (173,183). A E-selectina é expressa somente nas células endoteliais sob a influência de endotoxina e citocinas (179,184). Sua expressão é considerada como uma evidência confiável da ativação do endotélio (183). O uso de anticorpos contra as moléculas de adesão pode prevenir dano tecidual induzido pelos leucócitos. A principal preocupação sobre o uso de anticorpos para o complexo CD11/CD18 é a interferência na habilidade do leucócito de fagocitar bactéria e endotoxina (176,185). O uso de um anticorpo para E-selectina é particularmente atrativo por duas razões. A primeira, é que as E-selectinas são expressas constitutivamente. A segunda, é que o anticorpo pode deixar a função do leucócito polimorfonuclear intacta.

O estudo mostra que um anticorpo murino anti-E-selectina foi bem tolerado em pacientes com choque séptico. Nossas observações sugerem ainda que o anticorpo teve uma influência dose-dependente na resolução do choque e na falência orgânica subsequente. Entretanto, o número muito pequeno de pacientes e a ausência de grupo controle neste estudo piloto não permite

nenhuma conclusão firme sobre efeitos no prognóstico. O anticorpo provou ser seguro já que o desenvolvimento de resposta HAMA foi transitória em oito pacientes sem nenhum aparente efeito adverso clínico.

Em resumo, este estudo piloto indica que a administração precoce de um anticorpo para E-selectina no choque séptico é bem tolerada e representa uma promissora forma de terapia. Estudos futuros com séries maiores de pacientes serão necessárias para examinar temas como efeitos secundários, aumento da suscetibilidade à infecção e redução de morbidade e mortalidade.

Efeitos do doador de óxido nítrico SIN-1 na disponibilidade de oxigênio e fluxo sanguíneo regional durante choque endotóxico

(Resumido e modificado a partir de: Zhang H, Rogiers P, Friedman G, et al. Arch Surg 1996;131:767-74).

Em choque séptico, endotoxina e citocinas estimulam a indução da óxido nítrico sintetase (ONs) em várias células (186). O aumento da produção de ON pode exercer efeitos deletérios, incluindo hipotensão arterial, má-distribuição de fluxo sanguíneo e depressão miocárdica (187). Inibidores da ONs demonstraram reverter a hipotensão, mas seus efeitos na função orgânica e sobrevida não foram demonstrados (188). Pelo contrário, alguns estudos demonstraram que o bloqueio do ON pode prejudicar o fluxo sanguíneo para órgãos ou aumentar a mortalidade em estudos experimentais (188,189).

Alguns estudos têm sugerido que o aumento da disponibilidade de ON em choque séptico pode ser benéfico (190). É, portanto, interessante testar a hipótese de que componentes liberadores de ON podem ter efeitos benéficos na microcirculação em choque séptico. Nós estudamos a efetividade de *3-morpholinonydnimine* (SIN-1), o metabólico ativo da molsidomide, como um doador de ON. Através de seus efeitos vasodilatadores e anti-plaquetários, SIN-1 pode aumentar o fluxo sanguíneo. SIN-1 pode exercer efeitos anti-inflamatórios e inibir a produção de

FNT, radicais livres de oxigênio e tromboxane A₂ (191,192). Nós estudamos os efeitos de SIN-1 em várias doses no fluxo sanguíneo e disponibilidade de oxigênio nos leitos mesentéricos, renal e femoral após endotoxemia.

Materiais e métodos

Quatorze cães foram anestesiados e mecanicamente ventilados. Uma monitorização hemodinâmica global e sondas ultra-sônicas de fluxo foram instaladas em torno das artérias mesentérica superior, renal esquerda e femoral esquerda para medidas simultâneas do fluxo sanguíneo regional. Todos os cães receberam endotoxina de *Escherichia coli*, 2 mg/kg. O grupo controle (n=7) recebeu a administração de solução salina a 20 ml/kg/h. O grupo SIN-1 recebeu a administração de uma combinação de salina com SIN-1 a doses sucessivas de 1, 2 e 4 g/kg/min. Ao final dos experimentos, apenas o grupo SIN-1 recebeu uma infusão de azul de metileno (AM) na dose de 5mg/kg por 30 minutos.

Resultados

Para o grupo inteiro, a administração de endotoxina foi seguida de hipotensão, queda das pressões de enchimento e do débito cardíaco, seguidas de aumento das resistências vasculares sistêmica e pulmonar. Diminuição do fluxo sanguíneo regional foi similar para todos os leitos estudados. No grupo controle, a administração de líquidos reverteu parcialmente estas mudanças. A administração de SIN-1 com líquidos não influenciou a pressão arterial e pulmonar, mas aumentou o índice cardíaco, volume sistólico e o trabalho ventricular esquerdo. Contudo, estes efeitos desapareceram com a dose mais alta. As resistências vasculares periférica e pulmonar diminuíram. O fluxo sanguíneo aumentou dramaticamente para o leito mesentérico, e retornou a valores iniciais sem influenciar o fluxo renal ou diminuir o fluxo femoral na dose mais elevada. A administração de AM aumentou as pressões e as resistências vasculares arterial e pulmonar, mas diminuiu o índice cardíaco e o fluxo sanguíneo regional.

Discussão

Um número grande de estudos recentes têm destacado os efeitos deletérios do bloqueio do ON em choque séptico. Os inibidores da ONs podem exacerbar a vasoconstrição orgânica e isquemia e aumentar a mortalidade (187-189). Este estudo mostra que um doador de ON é bem tolerado e pode exercer vários efeitos benéficos, incluindo um aumento do índice cardíaco, melhora da função cardíaca e aumento do fluxo sanguíneo mesentérico. Os efeitos vasodilatadores não foram deletérios porque a pressão arterial foi mantida. O trabalho ventricular esquerdo foi maior no grupo SIN-1, apesar das pressões de enchimento serem semelhantes nos dois grupos, indicando um melhora no desempenho cardíaco após a administração de SIN-1. Esta observação foi inesperada, pois os nitratos não melhoram a função cardíaca, e a liberação de ON está implicada na depressão miocárdica (193). Alguns estudos mostram que SIN-1 pode proteger da lesão miocárdica após isquemia-reperfusão. Estas ações podem não ser mediadas apenas pela vasodilatação mas também pela preservação da função endotelial, atenuação dos radicais livres de oxigênio e preservação do controle do Ca²⁺ citosólico na célula reperfundida por mecanismos independentes do ON (194,195).

A dose e o tempo de administração podem ter importância. Os efeitos benéficos de SIN-1 foram evidentes com a menor dose (1 µg/kg/min). Isto pode indicar que os efeitos benéficos podem estar presentes apenas no curso precoce do choque séptico. SIN-1 foi administrado apenas 1 hora após a endotoxina porque alguns investigadores mostraram que inibidores da ONs exacerbam a função de barreira do intestino quando administrados nas primeiras três horas de endotoxemia (196). A atividade da ONs constitutiva pode estar deprimida na fase precoce do choque, prejudicando a vasodilatação até que a ONs induzida seja expressa após algumas horas.

A meia vida de SIN-1 é muito longa e por isso administramos AM para bloquear seus efeitos. A administração de AM aumentou as resistências vasculares sistêmica e pulmonar e reverteu os efeitos do SIN-1 no índice cardíaco

e no fluxo sangüíneo regional.

Em conclusão, a administração de dose baixas a moderadas do doador de ON SIN-1, pode aumentar o índice cardíaco e o fluxo sangüíneo da artéria mesentérica superior, sem efeitos deletérios na pressão arterial, neste modelo de choque endotóxico. Este estudo suporta a hipótese de que o ON é essencial para manter o fluxo sangüíneo orgânico, ao menos na fase precoce de choque endotóxico.

Bloqueio da ação do óxido nítrico em choque séptico humano aumenta a resistência vascular sistêmica e tem efeitos nocivos na função pulmonar após uma curta infusão de azul de metileno

(Resumido e modificado a partir de: Weingartner R, Oliveira E, Oliveira EO, et al. Braz J Med Biol Res 1999;32:1505-13).

A taxa de mortalidade do choque séptico continua muito elevada. O choque séptico humano caracteriza-se por uma profunda vasodilatação, por uma reatividade a catecolaminas diminuída e por depressão miocárdica (2). A falha em restaurar a pressão arterial após ressuscitação líquida e o uso de drogas vasoativas nas primeiras 24 horas estão relacionados a um pior prognóstico (2,79). Vários estudos sugerem que um excesso na liberação de óxido nítrico está implicado nestas alterações hemodinâmicas (197-199). A inibição da ONs previne ou corrige a hipotensão (199-202), mas esta inibição pode ser deletéria. O débito cardíaco pode diminuir por um excesso de vasoconstrição, e o aumento da pressão arterial pulmonar pode precipitar a falência ventricular direita (202,203). A piora do estado hemodinâmico aumentou a mortalidade em estudos com animais (197,198).

Por outro lado, o azul de metileno, um inibidor da guanilato ciclase, poderia ser uma opção mais segura, pelo bloqueio da ação do óxido nítrico. Experimentalmente, o azul de metileno atenua a vasodilatação e a disfunção miocárdica e aumenta o fluxo sangüíneo mesentérico (191,204,205). Três estudos utilizaram o azul de metileno em pacientes sépticos com efeitos sobre as resistências

vasculares previsíveis (191,206,207). Contudo, em um estudo houve deterioração da troca gasosa e, estes achados, levantam uma preocupação sobre a segurança do azul de metileno em pacientes com lesão pulmonar aguda (206).

O objetivo deste estudo é examinar os efeitos do azul de metileno sobre a performance cardiovascular e troca gasosa em choque séptico humano.

Materiais e métodos

Após a obtenção de consentimento informado, nós estudamos 10 pacientes com choque séptico grave e ventilados mecanicamente. As variáveis hemodinâmicas usuais, obtidas através dos cateteres arterial periférico e arterial pulmonar, hemoglobina, metahemoglobina e gases arterial e venoso misto foram registradas antes, 20, 40, 60 e 120 minutos após o início de uma infusão de 4 mg/kg de azul de metileno de 1 hora.

Resultados

A administração do azul de metileno aumentou progressivamente a pressão arterial (60[55-70] a 70[65-100] mmHg, mediana [percentil 25-75%], $P<0,05$), a resistência vascular sistêmica (649[479-1.084] a 1.066[585-1.356] $\text{dines}^{-1}\text{cm}^{-5}\text{m}^{-2}$) e o trabalho ventricular esquerdo (35[27-47] a 38[32-56] $\text{g m}^{-1}\text{m}^{-2}$, $P<0,05$), do início até 60 minutos. A resistência vascular pulmonar aumentou após 20 minutos (150[83-207] a 186[121-367] $\text{dines}^{-1}\text{cm}^{-5}\text{m}^{-2}$) e a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ diminuiu após 40 minutos (168[131-215] a 132[109-156] mmHg, $P<0,05$). A frequência cardíaca, as pressões de enchimento, o débito cardíaco, o consumo e a entrega de oxigênio não se alteraram. Os níveis sangüíneos de lactato reduziram após 60 minutos (5,1 \pm 2,9 a 4,5 \pm 2,1 mmol/l, média \pm desvio padrão).

Discussão

O principal achado deste estudo é que uma infusão de azul de metileno em pacientes com choque séptico e insuficiência respiratória graves tem efeitos sistêmicos benéficos mas

deletérios sobre a hemodinâmica pulmonar e a troca gasosa. O efeito anti-vasodilatador não foi seguido de redução do débito cardíaco visto com inibidores da ONs (203,208,209). O aumento do trabalho ventricular esquerdo concomitante a pressões de enchimento inalteradas, apesar do aumento na resistência vascular sistêmica, sugere uma melhora na função miocárdica e está de acordo com outros estudos (207,210). A redução das concentrações de lactato sanguíneo sugerem que o azul de metileno não foi deletério para a perfusão tecidual. Contudo, uma melhora na perfusão tecidual global é improvável, pois não houve alteração no transporte e consumo de oxigênio.

Os efeitos do azul de metileno podem ser diferentes dos inibidores da ONs nos sistemas orgânicos individuais. Em cães endotoxêmicos, baixas doses de azul de metileno aumentam o fluxo sanguíneo esplâncnico (191). Contudo, outros investigadores observaram que os inibidores da ONs causam uma redução dose-dependente no fluxo sanguíneo renal e mesentérico (197,198,211). Em outro estudo, nós estudamos um doador de ON (SIN-1) e observamos um aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico (7). Estes achados indicam que o ON é essencial para a manutenção de fluxo sanguíneo regional. Neste estudo, a adição de azul de metileno reverteu os efeitos do SIN-1.

Estudos que examinaram os efeitos de bloqueadores não seletivos do óxido nítrico na lesão pulmonar são controversos. Contudo, muitos estudos experimentais de sepse mostram uma piora da lesão pulmonar através de uma vasoconstrição pulmonar excessiva, com piora da inflamação e/ou isquemia pulmonar (198,212). Nós também observamos alteração significativa nos gases sanguíneos, com piora da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e aumento da PaCO_2 (206,210). É possível especular que houve uma vasoconstrição arterial pulmonar com piora da relação ventilação/perfusão e troca gasosa.

Em conclusão, o azul de metileno aumenta o tônus vascular sistêmico e pode melhorar a função miocárdica. Os efeitos do bloqueio do ON parecem ser deletérios para o tônus vascular pulmonar e para a regulação da troca gasosa durante choque séptico em

humanos. Estudos adicionais são necessários para demonstrar se um bloqueio do óxido nítrico com azul de metileno pode ser seguro, em especial para a função pulmonar, em pacientes com choque séptico.

Referências

1. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
2. Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, et al. The early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1971-75.
3. Friedman G, De Backer D, Shahla M, et al. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 1998;24:118-23.
4. Friedman G, Berlot G, Kahn RC, et al. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184-93.
5. Friedman G, Jankowsky S, Marchant A, et al. Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care* 1997;12:183-7.
6. Marchant A, Alegre ML, Hakim A, et al. Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J Clin Immunol* 1995;15:266-73.
7. Zhang H, Rogiers P, Friedman G, et al. Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Arch Surg* 1996;131:767-74.
8. Weingartner R, Oliveira E, Oliveira EO, et al. Blockade of the action of nitric oxide in human septic shock increases systemic vascular resistance and has detrimental effects on pulmonary function after a short infusion of methylene blue. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:1505-13.
9. Friedman G, Jankowsky S, Shahla M, et al. Administration of an antibody to E-selectin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996;24:229-33.
10. Vincent JL, Bihari D, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe-The results of the EPIC study. *JAMA* 1995;274:639-44.
11. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9.
12. Weil MH, Spink WW. The shock syndrome associated with bacteremia due to gram negative bacilli. *Arch*

- Intern Med 1958;101:184-93.
13. Altemeir WA, Todd JC, Inge WW. Gram-negative septicemia: a growing threat. *Ann Surg* 1967;166:530.
 14. Spink WW. Endotoxin shock. *Ann Intern Med* 1962;57:538-52.
 15. Weil MH, Shubin H, Biddle M. Shock caused by gram-negative microorganisms. *Ann Intern Med* 1964;60:384-400.
 16. Wilson RF, Thal AP, Kindling PH, et al. Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch Surg* 1965;91:121-9.
 17. Loeb HS, Cruz A, Teng CY, et al. Haemodynamic studies in shock associated with infection. *Br Heart J* 1967;29:883-94.
 18. Cavanagh D, Clark PJ, McLeod AGW. Septic shock of endotoxin type. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:13-20.
 19. Skjoldborg H. Phenoxybenzamine in the treatment of septic shock. *Acta Chir Scand* 1968;134:85-91.
 20. Ramirez-Soto E, Gonzalez-Loya JP, Valenzuela-Lopez S, et al. Treatment of bacteremic shock. *Obstet Gynecol* 1969;33:409-17.
 21. McLaughlin JS, Suddhimondala C, Mech K, et al. Pulmonary Gas Exchange in shock in humans. *Ann Surg* 1969;169:42-56.
 22. Duff JH, Groves AC, McLean APH, et al. Defective oxygen consumption in septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1969;128:1051-60.
 23. Chalmers JP, Tiller DJ. Effects of treatment on the mortality rate in septicaemia. *Br Med J* 1969;2:338-41.
 24. Neely WA, Berry DW, Rushton FW, et al. Septic shock: clinical, physiological, and pathological survey of 244 patients. *N Engl J Med* 1971;173:657-66.
 25. Loeb HS, Winslow EBJ, Rahimtoola MB, et al. Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation* 1971;44:163-73.
 26. Wilson RF, Sarver EJ, Rizzo J. Hemodynamic changes, treatment, and prognosis in clinical shock. *Arch Surg* 1971;102:21-4.
 27. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973;54:421-32.
 28. Nishijima H, Weil MH, Herbert S, et al. Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram negative bacteremia. *Medicine* 1973;52:287-94.
 29. McCabe WR. Serum complement levels in bacteremia due to gram-negative organisms. *N Engl J Med* 1973;288:21-3.
 30. Milligan GF, MacDonald JAE, Mellon A, et al. Pulmonary and hematologic disturbances during septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:43-9.
 31. Chang P, Affi AA, Liu VY, et al. Prognostic indices for assessment of patients with Gram-negative bacteremia and shock. An evaluation of hemodynamic, respiratory and metabolic parameters. In: Urbaschek B, Urbaschek R, Neter E, editors. *Gram negative bacterial infections and mode of endotoxin actions-pathophysiological, immunological, and clinical aspects*. New York: Springer-Verlag; 1975. p. 237-47.
 32. McArdle CS, MacDonald JAC, Ledingham McA. A three year retrospective analysis of septic shock in a general hospital. *Scot Med J* 1975;20:79-84.
 33. Degaute JP, Thys JP, Cornil A. Le choc toxi-infectieux. *Acta Chir Belg* 1975;3:245-65.
 34. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333-9.
 35. Weisel R, Vito L, Dennis R, et al. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg* 1977;133:510-21.
 36. Ledingham IMcA, McArdle CS. Prospective study of the treatment of septic shock. *Lancet* 1978;1:1194-7.
 37. Shatney CH, Lillehei RC. Septic shock associated with operations for colorectal disease. *Dis Col Rect* 1978;21:480-6.
 38. Wilson RF, Gibson D. The use of arterial-central venous oxygen differences to calculate cardiac output and oxygen consumption in critically ill surgical patients. *Surgery* 1978;84:362-9.
 39. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. *Am J Med* 1980;68:344-55.
 40. Lucie NP, Browing DM, Smillie DM, et al. Platelet count and other haematological measurements in septic shock. *J Clin Pathol* 1980;33:890.
 41. Vincent JL, Weil MH, Puri V, et al. Circulatory shock associated with purulent peritonitis. *Am J Surg* 1981;142:262-70.
 42. Shoemaker WC, Appel P, Kram H. Clinical trial of an algorithm for outcome prediction in acute circulatory failure. *Crit Care Med* 1982;10:390.
 43. M'Belepe R, Mouton Y, Beaucaire G, et al. A propos de cent quarante-cinq cas de pneumococcémie. *Sem Hop Paris* 1982;58:310-15.
 44. Banks JG, Foulis AK, Ledingham IMcA, et al. Liver function in septic shock. *J Clin Pathol* 1982;35:1249-52.
 45. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia Coli*. *N Engl J Med* 1982;307:1225-30.
 46. Pine WP, Wertz MJ, Lennard SE, et al. Determinations of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1983;118:242-9.
 47. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, et al. The clinical

- significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.
48. Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, et al. Prognosis in generalized peritonitis. *Arch Surg* 1983;118:285-90.
 49. Baumgartner JD, Vaney C, Perret C. An extreme form of the hyperdynamic syndrome in septic shock. *Intensive Care Med* 1984;10:245-9.
 50. Sinanan M, Maier RV, Carrico CJ. Laparotomy for intra-abdominal sepsis in patients in a intensive care unit. *Arch Surg* 1984;119:652-8.
 51. Abraham E, Bland R, Cobo J. Sequential cardiorespiratory patterns associated with outcome in septic shock. *Chest* 1984;85:75-81.
 52. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 1984;311:1137-434.
 53. Lachman E, Pitsoe SB, Gaffin SL. Anti-lipoplysaccharide immunotherapy in management of septic shock of obstetric and gynecological origin. *Lancet* 1984;1:981-3.
 54. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 1985;110:402-9.
 55. Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW. Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;31:912-6.
 56. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, et al. The effect of fluid loading, blood transfusion and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:873-8.
 57. Groeneveld AB, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986;99:140-52.
 58. Azimi G, Vincent JL. Ultimate survival from septic shock. *Resuscitation* 1986;14:245-53.
 59. Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D. An analysis of community and hospital-acquired bacteraemia in a large teaching hospital in the united kingdom. *Q J Med* 1987;241:427-40.
 60. Groeneveld ABJ, Kester ADM, Nauta JJP. Relation of arterial blood lactate to oxygen delivery and hemodynamic variables in human shock states. *Circ Shock* 1987;22:35-53.
 61. Bone RC, Fisher C, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;17:653-58.
 62. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987;15:923-9.
 63. Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B, et al. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1988;16:655-8.
 64. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:62-8.
 65. Reynolds HN, Haupt MT, Thill-Baharozian MC, et al. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. *JAMA* 1988;260:3446-50.
 66. Rayner BL, Willcox PA. Community-acquired bacteraemia; a prospective survey of 239 cases. *Q J Med* 1988;69:907-19.
 67. Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, et al. Treatment of gram-negative septic shock with human IgG antibody to *Escherichia coli* J5: a prospective, double-blind, randomized trial. *J Infect Dis* 1988;158:312-9.
 68. Groeneveld AB, Nauta JJ, Thijs LG. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med* 1988;14:141-7.
 69. Tuchschildt J, Fried J, Swinney R, et al. Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:719-23.
 70. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17:389-93.
 71. Damas P, Reuter A, Gysen P, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989;17:975-9.
 72. Desjars Ph, Pinaud M, Bugnon D, et al. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:426-9.
 73. Pralong G, Calandra T, Glauser MP, et al. Plasminogen activator inhibitor 1: a new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* 1989;61:459-62.
 74. Edwards JD, Brown GCS, Nightingale P, et al. Use of survivors' cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:1098-1103.
 75. Hack CE, Nuijens JH, Felt-Bersma R, et al. Elevated plasma levels of anaphylatoxins C3a and C4a are associated with a fatal outcome in sepsis. *Am J Med* 1989;86:20-6.
 76. Safani M, Blair J, Ross D, et al. Prospective, controlled, randomized trial of naloxone infusion in early

- hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 1989;7:1004-9.
77. Vincent JL, Frank RN, Contempre B, et al. Right ventricular dysfunction in septic shock: Assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:34-8.
 78. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126-31.
 79. D'Orio V, Mendes P, Saad G, et al. Accuracy in early prediction of prognosis of patients with septic shock by analysis of simple indices: Prospective study. *Crit Care Med* 1990;18:1339-45.
 80. Offner F, Philippe J, Vogelaers DP, et al. Serum tumor necrosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock. *J Lab Clin Med* 1990;116:100-5.
 81. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, et al. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1990;18:585-9.
 82. Schein RM, Sprung CL, Marcial E, et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:259-63.
 83. Marks JD, Marks CB, Luce JM, et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:94-7.
 84. Martin C, Saux P, Eon B, et al. Septic shock: a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:413-7.
 85. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, et al. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial [see comments]. *Crit Care Med* 1991;19:1104-13.
 86. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Med* 1991;19:1146-51.
 87. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991;324:429-36.
 88. Ahmed AJ, Kruse JA, Haupt MT, et al. Hemodynamic responses to gram-positive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit Care Med* 1991;19:1520-25.
 89. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, et al. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group [see comments]. *Crit Care Med* 1991;19:1339-47.
 90. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991;266:1097-1102.
 91. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, et al. Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991;99:169-75.
 92. Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-62.
 93. Arregui LM, Moyes DG, Lipman J, et al. Comparison of disease severity scoring systems in septic shock. *Crit Care Med* 1991;19:1165-71.
 94. Calandra T, Gerain J, Heumann D, et al. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: Evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 1991;91:23-9.
 95. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-3.
 96. Dofferhoff AS, Bom VJ, de Vries Hospers HG, et al. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992;20:185-92.
 97. Tuchschild J, Fried J, Astiz M, et al. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
 98. Vincent JL, Gris P, Coffernils M, et al. Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992;111:660-7.
 99. Marik PE. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 1993;104:225-9.
 100. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, et al. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. *Arch Intern Med* 1993;153:2241-7.
 101. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Sequence of physiologic patterns in surgical septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1876-89.
 102. Martin C, Saux P, Mege JL, et al. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:272-7.
 103. Froom AH, Bemelmans MH, Greve JW, et al. Increased plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in sepsis syndrome: correlation with plasma creatinine values. *Crit Care Med* 1994;22:803-9.
 104. Mathru M, Rooney MW, Dries DJ, et al. Urine hydrogen peroxide during adult respiratory distress syndrome in

- patients with and without sepsis. *Chest* 1994;105:232-6.
105. Matamis D, Tsagourias M, Koletsos K, et al. Influence of continuous haemofiltration-related hypothermia on haemodynamic variables and gas exchange in septic patients. *Intensive Care Med* 1994;20:431-6.
 106. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
 107. Fisher CJJ, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group [see comments]. *JAMA* 1994;271:1836-43.
 108. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, et al. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHESSTrial Study Group [see comments]. *Ann Intern Med* 1994;121:1-5.
 109. Guidet B, Barakett V, Vassal T, et al. Endotoxemia and bacteremia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest* 1994;106:1194-201.
 110. Spies CD, Reinhart K, Witt I, et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: Results from a prospective, randomized, double blind study. *Crit Care Med* 1994;22:1738-46.
 111. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57-62.
 112. Hannemann J, Reinhart K, Witt I, et al. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-70.
 113. Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, et al. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: Safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody to cytokine concentrations in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1461-9.
 114. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA* 1995;273:117-2.
 115. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
 116. Soni A, Pepper GM, Wyrwinsky PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-71.
 117. Mentrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, et al. The early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1971-5.
 118. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: An international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:1431-40.
 119. Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N-acetyl-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996;24:1302-10.
 120. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, et al. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-9.
 121. Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
 122. Staudinger T, Prestler E, Graninger W, et al. Influence of pentoxifyline on cytokine levels and inflammatory parameters in septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:888-93.
 123. Stegmayr BG. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif* 1996;14:94-101.
 124. Krafft P, Fridrich P, Fitzgerald RD, et al. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 1996;109:486-93.
 125. Damas P, Canivet JL, De Groote D, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997;25:405-12.
 126. Abraham E, Glauser MP, Butler T, et al. p55 tumor necrosis receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 1997;19:1531-8.
 127. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-7.
 128. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
 129. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):86-9.
 130. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, et al. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 1987;63:1487-92.

131. Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, et al. Pathological supply dependency of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988;64:2410-9.
132. Zhang H, Vincent JL. Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock* 1993;40:168-76.
133. Vermeij CG, Feenstra BWA, Bruining HA. Oxygen delivery and oxygen uptake in postoperative and septic patients. *Chest* 1990;98:415-20.
134. Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, et al. Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1267-73.
135. Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, et al. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:25-31.
136. Archie J. Mathematic coupling of data: A common source of error. *Ann Surg* 1981;193:296-303.
137. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-30.
138. Silance PG, Simon C, Vincent JL. The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 1994;105:1190-7.
139. Gutierrez G, Clark C, Brown SD. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:324.
140. Bakker J, Vincent JL. The oxygen supply dependency phenomenon is associated with increased blood lactate levels. *J Crit Care* 1991;6:152-9.
141. Grum CM, Fiddian Green RG, Pittenger GL, et al. Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. *J Appl Physiol* 1984;56:1065-9.
142. Gutierrez G, Bismar H, Dantzer DR, et al. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992;20:451-7.
143. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203-10.
144. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, et al. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986;250:E634-E40.
145. Curtis SE, Cain SM. Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic endotoxin treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:348-54.
146. Widnell CC, Baldwin SA, Davies A, et al. Cellular stress induces a redistribution of the glucose transporter. *FASEB J* 1990;4:1634-7.
147. Woll PJ, Record CO. Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur J Clin Invest* 1979;9:397-404.
148. Antonsson JB, Boyle CC, Kruihoff KL, et al. Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol* 1990;259:G519-G23.
149. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients [see comments]. *Crit Care Med* 1991;19:1037-40.
150. Heard SO, Helsmoortel CM, Kent JC, et al. Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH. *Crit Care Med* 1991;19:271-4.
151. Bakker J, Vincent JL, Gris P, et al. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 1992;101:509-15.
152. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock: Relation to multiple-systems organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-75.
153. Marty C, Misset B, Tamion F, et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994;22:673-9.
154. Marchant A, Deviere J, Byl B, et al. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994;707-8.
155. de Waal MR, Abrahams J, Bennet B, et al. Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-20.
156. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991;147:3815-22.
157. Cunha FQ, Moncada S, Liew FY. Interleukin-10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:1155-9.
158. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:547-50.
159. Parsons PE, Moss M, Vannice JL, et al. Circulating IL-1ra and IL-10 levels are increased but do not predict the development of acute respiratory distress syndrome at risk patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1469-73.

160. Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, et al. Interleukin-10 controls interferon- γ and tumor necrosis factor production during experimental endotoxemia. *Eur J Immunol* 1994;24:1167-71.
161. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, et al. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:1205-8.
162. Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, et al. Neutralization of endogenous IL-10 enhances LPS toxicity. *Eur J Immunol* 1994;24:1171-6.
163. Sprung CL, Schultz DR, Marcial E, et al. Complement activation in septic shock patients. *Crit Care Med* 1986;14:525-8.
164. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin 10. *J Exp Med* 1991;174:1549-55.
165. Ertel W, Jarrar D, Jochum M, et al. Enhanced release of elastase is not concomitant with increased secretion of granulocyte-activating cytokines in whole blood from patients with sepsis. *Arch Surg* 1994;129:90-7.
166. Mathison JC, Virca GD, Wolfson E, et al. Adaptation to bacterial lipopolysaccharide controls lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in rabbit macrophages. *J Clin Invest* 1990;85:1108-18.
167. Roumen RMH, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Cytokines patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. *Ann Surg* 1993;218:769-76.
168. Basha MA, Meyer GS, Kunkel SL, et al. Presence of tumor necrosis factor in humans undergoing cardiopulmonary resuscitation with return of spontaneous circulation. *J Crit Care* 1991;6:185-9.
169. Colletti LM, Remick DG, Burch GD, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Clin Invest* 1990;85:1936-43.
170. Sori AJ, Rush BJ, Lysz TW, et al. The gut as a source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1988;155:187-92.
171. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, et al. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985;76:2003-11.
172. Doherty DE, Zagarella L, Henson PM, et al. Lipopolysaccharide stimulates monocyte adherence by effects on both the monocyte and the endothelial cell. *J Immunol* 1989;143:3673-9.
173. Albelda SM, Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB* 1990;4:2868-80.
174. Eichacker PQ, Farese A, Hoffman WD, et al. Leukocyte CD11b/18 antigen-directed monoclonal antibody improves early survival and decreases hypoxemia in dogs challenged with tumor necrosis factor. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1023-9.
175. Walsh CJ, Carey PD, Cook DJ, et al. Anti-CD18 antibody attenuates neutropenia and alveolar capillary-membrane injury during gram-negative sepsis. *Surgery* 1991;110:205-12.
176. Eichacker PQ, Hoffman WD, Farese A, et al. Leukocyte CD18 monoclonal antibody worsens endotoxemia and cardiovascular injury in canines with septic shock. *J Appl Physiol* 1993;74:1885-92.
177. Todd RF, Freyer DR. The CD11/CD18 leukocyte glycoprotein deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988;2:13-31.
178. Redl H, Dinges HP, Buurman WA, et al. Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in septic but not traumatic/hypovolemic shock in the baboon. *Am J Pathol* 1991;139:461-6.
179. Graber N, Gopal TV, Wilson D, et al. T cells bind to cytokine-activated endothelial cells via a novel, inducible sialoglycoprotein and endothelial leukocyte adhesion molecule-1. *J Immunol* 1990;145:819-30.
180. Engelberts I, Van Hoof SCJ, Samyo SK, et al. Generalized Inflammation during peritonitis evidenced by intracutaneous E-selectin expression. *Clin Immunol Immunopath* 1992;65:330-4.
181. Newman W, Beall LD, Carson CW, et al. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol* 1993;150:644-54.
182. Engelberts I, Samyo SK, Leeuwenberg JFM, et al. A role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF during septic shock. *J Surg Res* 1992;53:136-44.
183. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993;91:379-87.
184. Carlos T, Kovach N, Schwartz B, et al. Human monocytes bind to two cytokine-induced adhesive ligands on cultured human endothelial cells: endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. *Blood* 1991;77:2266-71.
185. Anderson DC, Schmalsteig FC, Arnaout MA. Abnormalities of polymorphonuclear leukocyte function associated with a heritable deficiency of high molecular weight surface glycoproteins (GP138): Common relationship to diminished cell adherence. *J Clin Invest* 1989;74:536-51.
186. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide:

- Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
187. Szabo C, Mitchell JA, Thiemermann C, et al. Nitric oxide-mediated hyporeactivity to noradrenaline precedes the induction of nitric oxide synthase in endotoxin shock. *Br J Pharmacol* 1993;108:786-92.
 188. Cobb JP, Natanson C, Hoffman WD, et al. N-amino-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, raises vascular resistance but increases mortality rates in awake canines challenged with endotoxin. *J Exp Med* 1992;176:1175-82.
 189. Minnard EA, Shou J, Naama H, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis is detrimental during endotoxemia. *Arch Surg* 1994;129:142-8.
 190. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, et al. Protective effects of N-acetylcysteine in endotoxemia. *Am J Physiol* 1994;266:H1746-H54.
 191. Zhang H, Rogiers P, Preiser JC, et al. Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1711-21.
 192. Moilanen E, Vuorinen P, Kankaanranta H, et al. Inhibition by nitric oxide-donors of human leukocyte functions. *Br J Pharmacol* 1993;109:852-8.
 193. Schulz R, Nava E, Moncada S. Induction and potential biological relevance of a Ca²⁺-independent nitric oxide synthase in the myocardium. *Br J Pharmacol* 1992;105:575-80.
 194. Kurose I, Wolf R, Grisham MB. Modulation of ischemia-reperfusion induced microvascular dysfunction by nitric oxide. *Circ Res* 1994;74:376-82.
 195. Schluter KD, Weber M, Schraven E, et al. NO donor SIN-1 protects against reoxygenation-induced cardiomyocyte injury by a dual action. *Am J Physiol* 1994;267:H1461-H6.
 196. Laszlo F, Whittle BJ, Moncada S. Time-dependent enhancement or inhibition of endotoxin-induced vascular injury in rat intestine by nitric oxide synthesis inhibitors. *Br J Pharmacol* 1994;111:1309-15.
 197. Wright CH, Rees DD, Moncada S. Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992;26:48-57.
 198. Robertson FM, Offner PJ, Ciceri DP, et al. Detrimental hemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition in septic shock. *Arch Surg* 1994;129:149-156, 1994.
 199. Thiemermann C, Vane J. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1990;182:591-5.
 200. Evans T, Carpenter A, Kinderman H, et al. Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ Shock* 1993;41:77-81.
 201. Schneider F, Lutun P, Couchot A, et al. Plasma cyclic guanosine 3'-5' monophosphate concentrations and low vascular resistance in human septic shock. *Intensive Care Med* 1993;19:99-104.
 202. Meyer J, Lentz CW, Stothert JC, et al. Effects of nitric oxide synthesis inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Crit Care Med* 1994;22:306-12.
 203. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, et al. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:1287-95.
 204. Brady AJ, Warren JB, Poole-Wilson PA, et al. Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol* 1993;265:H176-H82.
 205. Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I, et al. Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990;259:H1038-H43.
 206. Gachot B, Bédos JP, Veber B, et al. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:1027-31.
 207. Daeman-Gubbels CRGH, Groeneveld PHP, Groeneveld ABJ, et al. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1363-70.
 208. Petros A, Lamb G, Leone A, et al. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994;28:34-9.
 209. Schilling J, Cakmakci M, Battig U, et al. A new approach in the treatment of hypotension in human septic shock by NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of the nitric oxide synthetase. *Intensive Care Med* 1993;19:227-31.
 210. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, et al. Methylene blue administration in septic shock: A clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:259-64.
 211. Loeb AL, Longnecker DE. Inhibition of endothelium-derived relaxing factor-dependent circulatory control in intact rats. *Am J Physiol* 1992;262:H1494-H500.
 212. Berisha H, Pakbaz H, Absood A, et al. Nitric oxide mediates oxidant tissue injury caused by paraquat and xanthine oxidase. *Ann N Y Acad Sci* 1994;723:422-5.