Sepse: Avaliação da Perfusão Tecidual

Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Sociedade Brasileira de Infectologia
Instituto Latino Americano de Sepse

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Westphal GA, Gonçalves ARR, Caldeira Filho M, Silva E, Salomão R, Machado FR, Bernardo WM

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A fonte primária de consulta foi a base de dados Medline por meio de acesso ao serviço PubMed de Pesquisa Bibliográfica em Publicações Médicas. Pela interface MeSH (*Medical Subject Heading*), inseriu-se os descritores da seguinte forma: *(severe sepsis OR septic shock AND central venous oxygen saturation OR venous oximetry AND outcome), (severe sepsis OR septic shock AND lactate OR lactic acid AND outcome) (severe sepsis OR septic shock OR circulatory failure OR shock AND central venous oxygen saturation AND mixed venous oxygen saturation).* As fontes secundárias consultadas foram as bases de dados Cochrane, Ovid e Trip Database. As buscas foram direcionadas para atender perguntas estruturadas na metodologia P.I.C.O. (População, Intervenção, Comparação e *Outcome* ou Desfecho).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fornecer orientações mínimas, aplicáveis à realidade brasileira, sobre a utilização de marcadores da perfusão tissular durante a ressuscitação hemodinâmica do paciente com sepse grave.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

1. A avaliação da perfusão sistêmica, por meio da dosagem do lactato, pode resultar em melhor prognóstico em pacientes com sepse grave e choque séptico?

A hipoxia tecidual global que ocorre na sepse grave e choque séptico é decorrência da associação entre distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo microvascular, baixo fluxo sistêmico (hipoxia isquêmica) e falência no metabolismo celular (hipoxia citopática). Consequentemente, há anaerobiose e aumento dos níveis de lactato sérico, sendo este último decorrente de múltiplos fatores. Ainda, o aumento do lactato é muito rápido, proporcional ao defeito oxidativo do metabolismo e à gravidade do choque[1](**D**). O valor prognóstico da mensuração seriada do lactato em pacientes graves está bem estabelecido[1](**D**)[2-5](**B**). Os níveis de lactato são superiores às variáveis derivadas de oxigênio na avaliação prognóstica[6](**B**) e demonstrou-se que o *"lactime"* (o tempo em que o lactato permanece acima de 2 mmol/litro), é preditivo de desenvolvimento de disfunção orgânica e de mortalidade na sepse[7](**B**).

Os pacientes sépticos que integraram o grupo da Terapia Precoce Guiada por Metas apresentaram níveis de lactato sérico significativamente inferiores aos do grupo controle, 6 horas (4,9 ± 4,7 mmol/l vs. 4,3 ± 4,2 mmol/l; $p \leq 0,01$) e 72 horas (3,0 ± 4,4 mmol/l vs. 3,9 ± 4,4 mmol/litro; $p \leq 0,02$) após o início do tratamento[8](**A**).

Observou-se que, além dos níveis iniciais do lactato sérico serem superiores entre não-sobreviventes quando comparados aos sobreviventes (8 mmol/l vs. 6 mmol/l, $p = 0,01$), o *clearance* do lactato era inferior entre os não sobreviventes (12% vs. 38%, $p = 0,005$). Ao se comparar pacientes com baixo *clearance* de lactato (<10%) com os de alto *clearance* (>15%), observou-se entre os primeiros maior probabilidade de ocorrência de plaquetopenia, de elevação do tempo de tromboplastina parcial, de uso de vasopressor e do escore *Acute Physiologic Chronic Heatlh Evaluation* II (APACHE II) mais elevado em 12, 24 e 36 horas[9](**B**). Além disso, houve

decréscimo de 11% na probabilidade de morte a cada 10% de incremento no *clearance* do lactato. Após 6 horas de ressuscitação, o *clearance* do lactato < 10% prediz mortalidade, com sensibilidade de 44,7% e especificidade de 84,4% em predizer mortalidade hospitalar[9](**B**). Estes dados são reforçados pelos achados demonstrando que a não obtenção do *clearance* do lactato > 10% resulta em pior prognóstico[10](**B**).

Mais recentemente, um ensaio clínico aleatorizado comparou dois protocolos de ressuscitação precoce (primeiras seis horas) em paciente com sepse grave[11](**B**). O "grupo $SvcO_2$" (n = 150) foi tratado buscando a normalização da PVC, da PAM e da $SvcO_2$ como alvos terapêuticos. O "grupo *clearance* de lactato" (n = 150) teve como alvo a normalização da PVC e da PAM, bem como a obtenção de um *clearance* de lactato > 10%. Não houve diferença nas medidas terapêuticas utilizadas nos dois grupos. A mortalidade hospitalar observada no "grupo $SvcO_2$" foi de 23% (95% IC, 17%-30%), enquanto a mortalidade no "grupo *clearance* de lactato" foi de 17% (95% IC, 11%-24%), diferença que não alcançou o limite pré-definido de -10% na análise de "intenção para tratar" (95% IC para a diferença de 6%, -3% a 15%). Estes resultados demonstram a não inferioridade do uso depuração de lactato como alvo terapêutico em relação à $SvcO_2$. Entretanto, trata-se de estudo clínico em que a grande parte dos pacientes tinha lactato e $SvcO_2$ normais, o que dificulta a validação externa dos achados.

Em outro estudo aleatorizado, publicado em 2010, os pacientes do grupo lactato foram tratados com o objetivo de se obter um *clearance* de lactato ≥ 20% por duas horas, durante as primeiras 8 horas de permanência na UTI[12](**B**). Estes pacientes receberam mais líquidos e vasodilatadores que o grupo controle, além de apresentarem interrupção mais precoce de inotrópicos, retirada mais precoce da ventilação mecânica e menor tempo de permanência na UTI. Na análise de "intenção para tratar", a mortalidade hospitalar do grupo controle foi de 43,5% (77/177) comparada aos 33,9% (58/171) do grupo lactato (P = 0,067). Aplicando-se ajustes de fatores de risco pré-definidos no estudo, a mortalidade hospitalar foi significativamente menor no grupo *clearance* de lactato (*hazard ratio*, 0,61; 95% IC, 0,43–0,87; P = 0,006). Entretanto, esse estudo analisou outras formas de choque, não se restringindo a pacientes sépticos, novamente dificultando a validação externa.

Recomendações

- A avaliação inicial do lactato tem evidente implicação prognóstica, devendo o mesmo ser medido sempre que houver suspeita de sepse[6,7](**B**).

- A obtenção de *clearance* de lactato > 10% nas primeiras 6 horas da ressuscitação hemodinâmica está relacionada a melhor prognóstico. A aferição seriada do lactato durante a ressuscitação hemodinâmica tem maior importância prognóstica do que medidas isoladas[9](**B**).

2. A AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO SISTÊMICA POR MEIO DE DOSAGEM DE SATURAÇÃO VENOSA DE OXIGÊNIO PODE RESULTAR EM MELHOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO?

A saturação venosa de oxigênio (SvO_2) ou a saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$) refletem a relação entre oferta e demanda de oxigênio e vêm sendo utilizadas como índices de oxigenação tecidual global durante o tratamento de pacientes graves[13](**B**). Baixos valores de $SvcO_2$ sinalizam baixo débito cardíaco (DC) no infarto agudo do miocárdio[14](**C**), e estão associados a mais complicações pós-operatórias[15](**B**), além de implicarem em maior mortalidade quando presentes à admissão na UTI[16](**B**).

No início da sepse, o baixo DC secundário à hipovolemia e/ou disfunção miocárdica (hipoxia ou isquemia) resulta em queda da $SvcO_2$[17](**D**). A $SvcO_2$ pode permanecer baixa e o lactato manter-se alto, apesar da estabilização da pressão arterial média (PAM) em seus valores normais, demonstrando que a normalização da pressórica não implica em restauração do metabolismo celular de oxigênio[18](**B**).

Foi demonstrado, em pacientes com sepse grave e choque séptico com lactato duas vezes o valor normal ou hipotensos, que, além da normalização da pressão venosa central (PVC) mantida entre 8 a 12 mmHg, da PAM (> 65 mmHg) e do débito urinário (> 0,5 ml/kg/hora), a obtenção da $SvcO_2$ > 70% nas primeiras 6 horas de ressuscitação hemodinâmica resulta em redução absoluta da mortalidade em 16%, enfatizando a importância da restauração precoce da oferta de oxigênio aos tecidos[8](**A**).

Recomendação

Em pacientes com hiperlactatemia (lactato > 2 vezes o valor normal), a orientação terapêutica baseada na normalização precoce da $SvcO_2$ resulta em redução significativa da mortalidade[8](**A**).

3. A saturação venosa central ($SvcO_2$) pode substituir a saturação venosa mista (SvO_2) de oxigênio?

As alterações da SvO_2 refletem o balanço entre oferta (DO_2) e consumo (VO_2) globais de oxigênio, configurando um índice de oxigenação tecidual mesmo sem a determinação do DC ou DO_2 e VO_2[19](**D**). Os valores de DO_2 e VO_2 obtidos com a monitorização do DC são similares aos obtidos com a terapia guiada pela SvO_2[20](**A**). A aferição da SvO_2 tem valor diagnóstico, prognóstico e terapêutico em pacientes com infarto do miocárdio[21](**B**), em cirurgias de grande porte[15](**B**), em unidades de terapia intensiva (UTIs) clínicas[22](**C**), no pós-operatório de cirurgia cardíaca[23](**A**) e vascular[24](**B**), transplante pulmonar[25](**C**), trauma[26](**B**)[27](**C**)[28](**D**), choque cardiogênico[29,30](**B**) e choque séptico[31,32](**B**).

No entanto, o uso do cateter da artéria pulmonar (CAP) não é isento de risco de complicações. Por outro lado, a inserção de cateteres venosos centrais (veia cava superior) está associada a menor custo e risco de complicações, os quais são utilizados rotineiramente nos pacientes graves.

Dessa forma, $SvcO_2$ vem sendo encarada como alternativa mais simples para detecção e orientação terapêutica da hipoxia tecidual global. Assim como a SvO_2, a $SvcO_2$ também reflete o balanço entre DO_2 e VO_2, podendo ser utilizada como indicador sequencial da DO_2 e para guiar a terapia hemodinâmica[13](**B**).

No entanto, alguns estudos demonstraram claramente que não há equivalência numérica entre SvO_2 e $SvcO_2$[19](D)[33-36](B). Observou-se que os valores absolutos da $SvcO_2$ não eram suficientemente semelhantes aos da SvO_2 para calcular-se a extração tecidual de oxigênio[20](A). Observaram, ainda, que os valores de $SvcO_2$ são (na média) 5% maiores que os valores da SvO_2, o que deve ser contribuição do sangue desoxigenado que provém do seio coronário[33](B). Mais recentemente, também se demonstrou que os valores absolutos de SvO_2 e $SvcO_2$ não têm equivalência [34-36](B).

Apesar dos valores isolados de SvO_2 e $SvcO_2$ não serem intercambiáveis, observou-se um paralelismo consistente na análise sequencial (tendências) entre SvO_2 e $SvcO_2$ em situações clínicas distintas[19](D). Da mesma forma, observou-se que, para basear decisões terapêuticas, a análise das tendências da SvO_2 pode ser substituída pela avaliação de tendências da $SvcO_2$[34](B).

Recomendações

- Valores absolutos da $SvcO_2$ não equivalem aos valores da SvO_2[33-36](B).

- A análise das tendências de SvO_2 pode ser substituída pela avaliação das tendências da $SvcO_2$ durante a ressuscitação hemodinâmica[34](B). Recomenda-se a manutenção da $SvO_2 \geq 65\%$ ou da $SvcO_2 \geq 70\%$ nas primeiras 6 horas da ressuscitação de pacientes com sepse grave ou choque séptico[37](D).

4. A avaliação contínua da SvO_2 é mais vantajosa que a intermitente?

É razoável imaginar que variações da SvO_2 possam refletir a relação entre oferta e consumo de oxigênio em tempo real. Variações da SvO_2 podem refletir variações do DC e permitir a instituição imediata de manobras terapêuticas. A monitorização contínua da $SvcO_2$ foi utilizada, objetivando valores $\geq$ 70%, nas primeiras 6 horas de abordagem de pacientes com sepse grave ou choque séptico, com redução significativa de mortalidade[8](A). Em pacientes pediátricos e adolescentes com choque séptico, o uso da monitorização contínua da $SvcO_2$ foi determinante para melhora do prognóstico[38](A). Não há informação disponível comparando o uso da mensuração da SvO_2 ou da $SvcO_2$ de forma contínua ou intermitente, ou utilizando a SvO_2 ou a $SvcO_2$ mensuradas intermitentemente como avaliação terapêutica com implicação prognóstica. Dessa forma, não é possível afirmar se a monitorização intermitente é equivalente ou inferior.

Recomendações

- A avaliação da $SvcO_2$ nas primeiras 6 horas do manuseio de pacientes com sepse grave ou choque séptico pode orientar a terapêutica e resultar em redução significativa da mortalidade[8](A).

- Não há dados que permitam concluir que a mensuração contínua seja superior à intermitente, embora a primeira permita que se atinja o alvo terapêutico (otimização em 6 horas) com maior facilidade.

5. A mensuração do lactato a intervalos regulares tem implicação prognóstica nos pacientes em sepse grave? Com que frequência deve-se solicitar esse exame?

É bem definido que a elevação do lactato plasmático está associada a pior prognóstico

em pacientes com choque séptico, bem como a duração dessa elevação[2,7](B). Foi mensurada a lactatemia na admissão (tempo zero) e após 6 horas de manuseio clínico, e verificou-se que o grupo de sobreviventes apresentou *clearance* de lactato de 38,1 ± 34,6% contra apenas 12,0 ± 51,6% no grupo não sobrevivente (p =0,005)[10](B). Também foi verificada, após 6 horas de tratamento de pacientes com sepse grave ou choque séptico, redução maior da lactatemia nos sobreviventes e no grupo com a instituição precoce da Terapia Precoce Guiada por Metas[8](A).

Recomendações

- A aferição seriada do lactato no tempo zero e após 6 horas de ressuscitação hemodinâmica tem importância prognóstica e deve ser realizada[8](A).

- Dosagens subsequentes de lactato, em intervalos de 6 horas, podem ser necessárias para eventual adequação terapêutica.

6. A utilização de aparelhos que permitam a avaliação da perfusão regional, como a tonometria gástrica, tem implicação no prognóstico dos pacientes?

É muito antigo o conceito que os fluidos dentro das vísceras ocas têm tensão de O_2 e CO_2 próxima àquela dos tecidos que compõem tais vísceras[39](D). Em situações de hipoxia tissular, há acúmulo do CO_2 nos tecidos devido a dois mecanismos principais: estagnação do fluxo sanguíneo, não "lavando" o CO_2 da periferia; e tamponamento com bicarbonato, presente em abundância nos fluidos tissulares, dos íons [H+] gerados pela lise do ATP na anaerobiose. Neste contexto, a tonometria gástrica, técnica que utiliza sondas gástricas com balão de materiais permeáveis ao CO_2 na extremidade distal, nos dá o valor do CO_2 intraluminal, que pode ser comparado diretamente ao CO_2 arterial (CO_2 *gap*), ou utilizado para calcular o pH intramucoso (pHi), por meio da equação de Henderson-Hasselbalch. Este balão distal, normalmente de silicone, pode ser preenchido com solução salina ou com ar, sendo neste caso a medida do CO_2 realizada de modo automatizado, por meio de aparelho específico para tal tarefa, dispensando o envio da amostra de solução salina para o laboratório.

Foram avaliados 260 pacientes admitidos nas suas UTIs com escore APACHE II entre 15 e 20[40](A), sendo que em todos foram inseridos tonômetros gástricos, comparando-se o manuseio hemodinâmico de maneira usual (grupo controle) ou conforme protocolo dirigido por quedas no pHi (grupo protocolo). Naqueles pacientes do grupo protocolo, em que houve queda de pHi superior que 0,10 unidades ou pHi < 7,35, foram realizadas manobras para aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos por meio de infusão hídrica com solução salina fisiológica e/ou adição de dobutamina. Os achados foram: para os pacientes admitidos com pHi < 7,35, a sobrevida foi igual nos grupos protocolo e controle (37% vs. 36%), enquanto que naqueles pacientes admitidos com pHi normal, a sobrevida foi significativamente maior quando comparados o protocolo com o grupo controle (58% vs. 42%; p < 0,01).

No entanto, ao se comparar, em 210 pacientes com escore APACHE II médio de 24, uma vez

atingido pHi < 7,35, o tratamento hemodinâmico de maneira usual ou de acordo com intervenções por meio da infusão de coloide e dobutamina, encontrou-se a mesma mortalidade após 30 dias nos dois grupos (43,7% no grupo usual *versus* 40,2 no grupo intervenção)[41](**A**).

A acidose gástrica intramucosa (pHi diminuído) e a hipercarbia gástrica intramucosa (CO_2 *gap* alargado) são marcadores da disoxia da mucosa gástrica, sendo preditores de morbidade e de mortalidade em pacientes críticos[42-45](**B**). A PCO_2 da mucosa gástrica foi medida com tonômetro de ar em 95 pacientes no momento inicial da internação e 24 horas após, sendo que o pHi foi significativamente maior tanto na internação quanto nas 24 horas, comparando-se os sobreviventes àqueles que vieram a falecer[45](**B**).

Recomendação

Não é recomendada a utilização da tonometria gástrica para guia terapêutico. Pacientes nos quais não há normalização do pHi ou do CO_2 *gap* têm prognóstico reservado.

7. A utilização de aparelhos que permitam a avaliação da perfusão em nível da microcirculação tem implicação no prognóstico dos pacientes?

Alterações marcantes na distribuição do fluxo sanguíneo capilar são parte integral da fisiopatologia da sepse grave e na disfunção de múltiplos órgãos associada. Utilizando-se a técnica de polarização ortogonal espectral (OPS) para visualização da microcirculação sublingual, comparou-se os achados de 50 pacientes com sepse grave a uma coorte de voluntários saudáveis e pacientes sem infecção internados em UTI[46](**B**). Por meio de análise semi-quantitativa da microcirculação, verificou-se diminuição significativa da densidade vascular e da proporção dos pequenos vasos (< 20μm) perfundidos de 90% para 48%, comparando os voluntários e pacientes não sépticos àqueles com sepse grave. Estas alterações da perfusão eram mais notáveis nos pacientes que não sobreviveriam.

Utilizando-se esta mesma técnica, foi observado prospectivamente um grupo de 49 pacientes com choque séptico, nos quais foram realizadas análises a cada 24 horas, até resolução do choque. As alterações microcirculatórias rapidamente melhoravam nos sobreviventes, e persistiam naqueles que viriam a falecer com disfunção de múltiplos órgãos[47](**B**).

Recomendação

O prognóstico dos pacientes com sepse grave é pior quando persistem as alterações da microcirculação. Não há atualmente protocolo de tratamento específico para estas alterações.

Referências

1. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. Crit Care Med 1992;20:80-93.

2. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. JAMA 1993;270:1724-30.

3. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJ, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital. Crit Care 2008;12:R160.

4. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2007;35:2016-24.

5. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med 2009;37:96-104.

6. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. Chest 1991;99:956-62.

7. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. Am J Surg 1996;171:221-6.

8 . Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.

9. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:1637-42.

10. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multi-center study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. Shock 2008 Dec 22. [Epub ahead of print].

11. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinial trial. JAMA 2010;303:739-46.

12. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J. Respir Crit Care Med 2010;182:752-61.

13. Yazigi A, Abou-Zeid H, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G, Jabbour K. Correlation between central venous oxygen saturation and oxygen delivery changes following fluid therapy. Acta Anaesthesiol Scand 2008;52:1213-7.

14. Goldman RH, Klughaupt M, Metcalf T, Spivack AP, Harrison DC. Measurement of central venous oxygen saturation in patients with myocardial infarction. Circulation 1968;38:941-6.

15. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. Crit Care 2005;9:R694-9.

16. Bracht H, Hänggi M, Jeker B, Wegmüller N, Porta F, Tüller D, et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. Crit Care 2007;11:R2.

17. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence based review. Crit Care Med 2004;32(11 Suppl):S451-4.

18. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. Am J Emerg Med 1996;14:218-25.

19. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. Chest 1989;95:1216-21.

20. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy incritically ill patients. SvO_2 Collaborative Group. N Engl J Med 1995;333:1025-32.

21. Muir AL, Kirby BJ, King AJ, Miller HC. Mixed venous oxygen saturation in relation to cardiac output in myocardial infarction. Br Med J 1970;4:276-8.

22. Birman H, Haq A, Hew E, Aberman A. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in hemodynamically unstable patients. Chest 1984;86:753-6.

23. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. Anesth Analg 2000;90:1052-9.

24. Powelson JA, Maini BS, Bishop RL, Sottile FD. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation during aortic operations. Crit Care Med 1992;20:332-6.

25. Conacher ID, Paes ML. Mixed venous oxygen saturation during lung transplantation. J Cardiothorac Vasc Anesth 1994;8:671-4.

26. Kremzar B, Spec-Marn A, Kompan L, Cerovi O. Normal values of SvO_2 as therapeutic goal in patients with multiple injuries. Intensive Care Med 1997;23:65-70.

27. Kazarian KK, Del Guercio LR. The use of mixed venous blood gas determinations in traumatic shock. Ann Emerg Med 1980;9:179-82.

28. Rady MY. Patterns of oxygen transport in trauma and their relationship to outcome. Am J Emerg Med 1994;12:107-12.

29. Edwards JD. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. Crit Care Med 1991;19:658-63.

30. Creamer JE, Edwards JD, Nightingale P. Hemodynamic and oxygen transport variables in cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction, and response to treatment. Am J Cardiol 1990;65:1297-300.

31. Heiselman D, Jones J, Cannon L. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in septic shock. J Clin Monit 1986;2:237-45.

32. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, Klimscha W, Hammerle AF. Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. The role of defined events. Chest 1993;103:900-6.

33. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. Chest 2004;126:1891-6.

34. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. Anesthesiology 2005;103:249-57.

35. Varpula M, Karlson S, Ruokonen E, Petillä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. Intensive Care Med 2006;32:1336-43.

36. Ho KM, Harding R, Chamberlain J. The impact of arterial oxygen tension on venous oxygen saturation in circulatory failure. Shock 2008;29:3-6.

37. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.

38. Oliveira CF, Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. Intensive Care Med 2008;34:1065-75.

39. Dawson AM, Trenchard D, Guz A. Small bowel tonometry assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man. Nature 1965;206:943-4.

40. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992;339:195-9.

41. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. Crit Care Med 2000;28:607-14.

42. 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.

43. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJ. Tissue-arterial PCO_2 difference is a better marker of ischemia than intramucosal pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. J Crit Care 1996;11:51-6.

44. Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. JAMA 1993;270:1203-10.

45. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2003;31:474-80.

46. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:98-104.

47. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. Crit Care Med 2004;32:1825-31.