

Glauco Adrieno Westphal<sup>1,2</sup>,  
Anderson R. Gonçalves<sup>1</sup>, Milton  
Caldeira Filho<sup>1,2</sup>, Eliezer Silva<sup>1,2</sup>,  
Reinaldo Salomão<sup>2,3</sup>, Wanderley  
Marques Bernardo<sup>4</sup>, Flávia Ribeiro  
Machado<sup>1,2</sup>

1. Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB – Brasil.
2. Instituto Latino Americano de Sepse – ILAS – Brasil.
3. Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI – Brasil.
4. Associação Médica Brasileira – AMB – Brasil.

Essa diretriz faz parte do projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira. Publicada previamente. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/59.pdf>.

**Final de elaboração:** Agosto de 2009.

**Revisada em:** Dezembro de 2010.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

**Autor correspondente:**

Glauco Adrieno Westphal  
Rua Oscar Schneider, 237 – Bairro  
Atiradores  
CEP: 89203-040 - Joinville (SC), Brasil.  
Fone: (47) 9964-2295  
E-mail: [glauco.w@brturbo.com.br](mailto:glauco.w@brturbo.com.br)

## Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico - avaliação da perfusão tecidual

*Guidelines for treatment of severe sepsis/septic shock – tissue perfusion assessment*

### RESUMO

A sepse tem alta incidência, alta letalidade e custos elevados, sendo a principal causa de mortalidade em unidades de terapia intensiva. Está claramente demonstrado que pacientes reconhecidos e tratados precocemente tem melhor prognóstico. A formulação de diretrizes de tratamento é funda-

mental para a adequação desse tratamento. Pacientes com claros sinais de hipoperfusão devem ser submetidos a otimização hemodinâmica. Assim, o reconhecimento dos sinais de hipoperfusão é um dos principais passos do tratamento. A presente diretriz aborda as evidências disponíveis na literatura em relação aos principais parâmetros hemodinâmicos utilizados atualmente.

### INTRODUÇÃO

O comprometimento da relação entre oferta e consumo de oxigênio é um dos principais mecanismos de disfunção orgânica na sepse. Assim, a detecção precoce de pacientes com sinais de hipoperfusão é prioritária para o adequado atendimento a esses pacientes. Os principais parâmetros hoje utilizados são a saturação venosa mista (SvO<sub>2</sub>) ou central (SvcO<sub>2</sub>) de oxigênio e o nível de lactato. Essas variáveis nos permitem avaliar a macrohemodinâmica, mas não a perfusão regional ou a microcirculação. Os questionamentos que se seguem buscam respostas devidamente embasadas a tópicos fundamentais da avaliação da perfusão do paciente com sepse grave e choque séptico.

### 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.

### 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.

### 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 hipóxia tecidual global que ocorre na sepse grave e choque séptico é decorrência da associação entre distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo microvascular, baixo fluxo sistêmico (hipóxia isquêmica) e falência no metabolismo celular (hipóxia 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 (**D**).<sup>(1)</sup> O valor prognóstico da mensuração seriada do lactato em pacientes graves está bem estabelecido (**D**)<sup>(1)</sup>(**B**).<sup>(2-5)</sup> Os níveis de lactato são superiores às variáveis derivadas de oxigênio na avaliação prognóstica (**B**)<sup>(6)</sup> 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 (**B**).<sup>(7)</sup>

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 ( $4,9 \pm 4,7$  mmol/l vs.  $4,3 \pm 4,2$  mmol/l;  $p \leq 0,01$ ) e 72 horas ( $3,0 \pm 4,4$  mmol/l vs.  $3,9 \pm 4,4$  mmol/litro;  $p \leq 0,02$ ) após o início do tratamento (**A**).<sup>(8)</sup>

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 indivíduos que apresentaram baixo clearance, maior probabilidade de ocorrência de plaquetopenia, de elevação do tempo de tromboplastina parcial, de uso de vasopressor e do escore *Acute Physiologic Chronic Health Evaluation* II (APACHE II) mais elevado em 12, 24 e 36 horas (**B**).<sup>(9)</sup> Além disso, houve decréscimo de 11% na probabilidade de morte a cada 10% de incremento no cle-

arance do lactato. Após 6 horas de ressuscitação, o clearance do lactato < 10% teve sensibilidade de 44,7% e especificidade de 84,4% em prever mortalidade hospitalar (**B**).<sup>(9)</sup> Estes dados são reforçados pelos achados demonstrando que a não obtenção do clearance do lactato > 10% resulta em pior prognóstico (**B**).<sup>(10)</sup>

Mais recentemente, um ensaio clínico randomizado comparou dois protocolos de ressuscitação precoce (1 as seis horas) em paciente com sepse grave (**B**).<sup>(11)</sup> O “grupo ScvO<sub>2</sub>” (n = 150) foi tratado buscando a normalização da PVC, da PAM e da SvcO<sub>2</sub> 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 ScvO<sub>2</sub>” foi de 23% (95% CI, 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% to 15%). Estes resultados demonstram a não inferioridade do uso depuração de lactato como alvo terapêutico em relação à SvcO<sub>2</sub>. Entretanto, trata-se de estudo clínico em que a grande parte dos pacientes tinha lactato e SvcO<sub>2</sub> normais, o que dificulta a validação externa dos achados.

Em outro estudo randomizado, publicado em 2010, os pacientes do grupo lactato foram tratados com o objetivo de se obter um clearance de lactato  $\geq 20\%$  por duas horas, durante as primeiras 8 horas de permanência na UTI (**B**).<sup>(12)</sup> 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 ser medido sempre que houver suspeita de sepse (**B**).<sup>(6,7)</sup>

- A obtenção de clearance de lactato > 10% nas primeiras 6 horas da ressuscitação hemodinâmica está relacionado ao melhor prognóstico. A aferição seriada do lactato duran-

te a ressuscitação hemodinâmica tem maior importância prognóstica do que medidas isoladas (B).<sup>(9,10)</sup>

## 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<sub>2</sub>) ou a saturação venosa central de oxigênio (SvcO<sub>2</sub>) refletem a relação entre oferta e demanda de oxigênio e vem sendo utilizadas como índices de oxigenação tecidual global durante o tratamento de pacientes graves (B).<sup>(13)</sup> Baixos valores de SvcO<sub>2</sub> sinalizam baixo débito cardíaco (DC) no infarto agudo do miocárdio (C),<sup>(14)</sup> e estão associadas a mais complicações pós-operatórias (B),<sup>(15)</sup> além de implicarem em maior mortalidade quando presentes à admissão na UTI (B).<sup>(16)</sup>

No início da sepse, o baixo DC secundário à hipovolêmia e/ou disfunção miocárdica (hipóxia isquêmica) resulta em queda da SvcO<sub>2</sub> (D).<sup>(17)</sup> A SvcO<sub>2</sub> 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 macro hemodinâmica não implica em restauração do metabolismo celular de oxigênio (B).<sup>(18)</sup>

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<sub>2</sub> > 70% nas primeiras 6 horas de ressuscitação hemodinâmica resulta em redução absoluta da mortalidade em 15%, enfatizando a importância da restauração precoce da oferta de oxigênio aos tecidos (A).<sup>(8)</sup>

### Recomendação

- Em pacientes com hiperlactatemia (lactato > 2 vezes o valor normal), a orientação terapêutica baseada na normalização precoce da SvcO<sub>2</sub> resulta em redução significativa da mortalidade (A).<sup>(8)</sup>

## 3. A saturação venosa central (SvCO<sub>2</sub>) pode substituir a saturação venosa mista (SvO<sub>2</sub>) de oxigênio?

As alterações da SvO<sub>2</sub> refletem o balanço entre oferta (DO<sub>2</sub>) e consumo (VO<sub>2</sub>) globais de oxigênio, configurando um índice de oxigenação tecidual mesmo sem a determinação do débito cardíaco (DC) ou DO<sub>2</sub> e VO<sub>2</sub> (D).<sup>(19)</sup> Os valores de DO<sub>2</sub> e VO<sub>2</sub> obtidos com a monitorização do DC são similares aos valores obtidos com a terapia guiada pela SvO<sub>2</sub> (A).<sup>(20)</sup> A aferição da SvO<sub>2</sub> tem valor diagnóstico, prognóstico e terapêutico em pacientes com infarto do miocárdio (B),<sup>(21)</sup> em cirurgias de grande porte (B),<sup>(15)</sup> em unidades de terapia

intensiva (UTIs) clínicas (C),<sup>(22)</sup> no pós-operatório de cirurgia cardíaca (A)<sup>(23)</sup> e vascular (B),<sup>(24)</sup> transplante pulmonar (C),<sup>(25)</sup> trauma (B)<sup>(26)</sup> (C)<sup>(27)</sup> (D),<sup>(28)</sup> choque cardiogênico (B)<sup>(29,30)</sup> e choque séptico (B).<sup>(31,32)</sup>

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 à menor custo e risco de complicações e são utilizados rotineiramente nos pacientes graves.

Desta forma SvcO<sub>2</sub> vem sendo encarada como alternativa mais simples para detecção e orientação terapêutica da hipóxia tecidual global. Assim como a SvO<sub>2</sub>, a SvcO<sub>2</sub> também reflete o balanço entre DO<sub>2</sub> e VO<sub>2</sub>, podendo ser utilizado como indicador sequencial da DO<sub>2</sub> e para guiar a terapia hemodinâmica (B).<sup>(11)</sup>

No entanto, alguns estudos demonstraram claramente que não há equivalência numérica entre SvO<sub>2</sub> e SvcO<sub>2</sub> (D).<sup>(17)</sup> (B).<sup>(33-35)</sup> Observou-se que os valores absolutos da SvcO<sub>2</sub> não eram suficientemente semelhantes aos da SvO<sub>2</sub> para calcular-se a extração tecidual de oxigênio (A).<sup>(20)</sup> Observaram ainda que os valores de SvcO<sub>2</sub> são (na média) 5% maiores que os valores da SvO<sub>2</sub>, o que deve ser contribuição do sangue desoxigenado que provém do seio coronário (B).<sup>(33)</sup> Mais recentemente, também se demonstrou que os valores absolutos de SvO<sub>2</sub> e SvcO<sub>2</sub> não têm equivalência numérica (B).<sup>(34-36)</sup>

Apesar dos valores isolados de SvO<sub>2</sub> e SvcO<sub>2</sub> não serem intercambiáveis, observou-se um paralelismo consistente na análise sequencial (tendências) entre SvO<sub>2</sub> e SvcO<sub>2</sub> em situações clínicas distintas (D).<sup>(19)</sup> Da mesma forma, observou-se que, para basear decisões terapêuticas, a análise das tendências da SvO<sub>2</sub> pode ser substituída pela avaliação de tendências da SvcO<sub>2</sub> (B).<sup>(34)</sup>

### Recomendações

- Valores numéricos absolutos da SvcO<sub>2</sub> não equivalem aos valores da SvO<sub>2</sub> (B).<sup>(33-36)</sup>

- A análise das tendências de SvO<sub>2</sub> pode ser substituída pela avaliação das tendências da SvcO<sub>2</sub> durante a ressuscitação hemodinâmica (B).<sup>(34)</sup> Recomenda-se a manutenção da SvO<sub>2</sub> ≥ 65% ou da SvcO<sub>2</sub> ≥ 70% nas primeiras 6 horas da ressuscitação de pacientes com sepse grave ou choque séptico (D).<sup>(37)</sup>

## 4. A avaliação contínua da SvO<sub>2</sub> é mais vantajosa que a intermitente?

É razoável imaginar que variações da SvO<sub>2</sub> possam refletir a relação entre oferta e consumo de oxigênio em tempo real. Variações da SvO<sub>2</sub> podem refletir variações do débito cardíaco e permitir a instituição imediata de manobras terapêuticas. A monitorização contínua da SvcO<sub>2</sub> foi utilizada, objetivan-

do valores  $\geq 70\%$ , nas primeiras 6 horas de abordagem de pacientes com sepse grave ou choque séptico, com redução significativa de mortalidade (A).<sup>(8)</sup> Em pacientes pediátricos e adolescentes com choque séptico, o uso da monitorização contínua da SvcO<sub>2</sub> foi determinante para melhora do prognóstico (A).<sup>(38)</sup> Não há informação disponível comparando o uso da mensuração da SvO<sub>2</sub> ou da SvcO<sub>2</sub> de forma contínua ou intermitente, ou utilizando a SvO<sub>2</sub> ou a SvcO<sub>2</sub> mensuradas intermitentemente como avaliação terapêutica com implicação prognóstica. Desta forma, não é possível afirmar se a monitorização intermitente é equivalente ou inferior.

### Recomendações

- A avaliação da SvcO<sub>2</sub> 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 (A).<sup>(8)</sup>
- Não há dados que permitam concluir que a mensuração contínua seja superior a intermitente, embora a primeira permita que se atinja o alvo terapêutico (otimização em 6 horas) com mais 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 (B).<sup>(2,7)</sup> 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  $38,1 \pm 34,6\%$  contra apenas  $12,0 \pm 51,6\%$  no grupo não sobrevivente ( $p = ,005$ ) (B).<sup>(10)</sup> 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 (A).<sup>(8)</sup>

### Recomendações

- A aferição seriada do lactato no tempo zero e após 6 horas de ressuscitação hemodinâmica tem importância prognóstica e deve ser realizada (A).<sup>(8)</sup>
- 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<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> próxima àquela dos tecidos

que compõe tais vísceras (D).<sup>(39)</sup> Em situações de disóxia tissular há acúmulo do CO<sub>2</sub> nos tecidos devido a dois mecanismos principais: estagnação do fluxo sanguíneo, não “lavando” o CO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> na extremidade distal, nos dá o valor do CO<sub>2</sub> intraluminal, que pode ser comparado diretamente com o CO<sub>2</sub> arterial (CO<sub>2</sub> 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 salina ou com ar, sendo neste caso a medida do CO<sub>2</sub> de modo automatizado por meio de aparelho específico para tal tarefa, dispensando o envio da amostra de salina para o laboratório.

Foram avaliados 260 pacientes admitidos nas suas UTIs com escore APACHE II entre 15 e 20 (A),<sup>(40)</sup> 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 eram realizadas manobras para aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos por meio de infusão hídrica com 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 colóide e dobutamina, encontrou-se a mesma mortalidade após 30 dias nos dois grupos (43,7% no grupo usual versus 40,2 no grupo intervenção) (A).<sup>(41)</sup>

A acidose gástrica intramucosa (pHi diminuído) e a hipercarbia gástrica intramucosa (CO<sub>2</sub> gap alargado), são marcadores da disóxia da mucosa gástrica, sendo preditores de morbidade e de mortalidade em pacientes críticos (B).<sup>(42-45)</sup> A PCO<sub>2</sub> 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 os sobreviventes com aqueles que vieram a falecer (B).<sup>(45)</sup>

### Recomendação

- Não é recomendada a utilização da tonometria gástrica

para guia terapêutico. Pacientes nos quais não há normalização do pH<sub>i</sub> ou do CO<sub>2</sub> gap tem 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 e uma coorte de voluntários saudáveis e pacientes sem infecção internados em UTI (B).<sup>(46)</sup> Por meio de análise semi-quantitativa da microcirculação, verificou-se diminuição significativa da densidade vascular e da proporção dos pequenos vasos (< 20 µm) perfundidos de 90% para 48%, comparando os voluntários e pacientes não sépticos versus os pacientes com sepse severa. 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 se realizou 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 (B).<sup>(47)</sup>

### 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.

---

### ABSTRACT

Sepsis is a very frequent condition and causes high mortality rates and healthcare costs; it is the main cause of death in intensive care units. Clear, improved prognosis was shown for early diagnosed and treated patients. Treatment guidelines are fundamental for appropriate therapy. It is clear that hypoperfusion patients should be hemodynamically optimized; therefore, recognition of hypoperfusion signs is one of the main therapeutic steps. This guideline discusses the current literature and available data regarding the evaluation of hemodynamic parameters.

---

### REFERÊNCIAS

1. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 1992;20(1):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(14):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 signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care.* 2008;12(6):R160.
4. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, Shah K, Loomba M, Otero R, Childs EW. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(9):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(5):1670-7.
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(4):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(2):221-6.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
9. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-42.
10. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, Parrillo JE, Dellinger RP, Trzeciak S; on behalf of the Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. 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; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303(8):739-46.
12. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-

- label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61.
13. Yazigi A, Abou-Zeid H, Madi-Jebari 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(9):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(5):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(6):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. *Critical Care.* 2007;11(1):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(2):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(6):1216-21.
  20. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333(16):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(5730):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(5):753-6.
  23. Pölonen 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(5):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(3):332-6.
  25. Conacher ID, Paes ML. Mixed venous oxygen saturation during lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1994;8(6):671-4.
  26. Kremzar B, Spec-Marn A, Kompan L, Cerović O. Normal values of SvO<sub>2</sub> as therapeutic goal in patients with multiple injuries. *Intensive Care Med.* 1997;23(1):65-70.
  27. Kazarian KK, Del Guercio LR. The use of mixed venous blood gas determinations in traumatic shock. *Ann Emerg Med.* 1980;9(4):179-82.
  28. Rady MY. Patterns of oxygen transport in trauma and their relationship to outcome. *Am J Emerg Med.* 1994;12(1):107-12.
  29. Edwards JD. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med.* 1991;19(5):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(20):1297-300.
  31. Heiselman D, Jones J, Cannon L. Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in septic shock. *J Clin Monit.* 1986;2(4):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(3):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(6):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(2):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(9):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(1):3-6.
  37. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296-327. Erratum in: *Crit Care*

- Med. 2008;36(4):1394-6.
38. de Oliveira CF, de 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(6):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(987):943-4.
  40. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Galesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet.* 1992;339(8787):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(3):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(1):225-9.
  43. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJ. Tissue-arterial PCO<sub>2</sub> difference is a better marker of ischemia than intramucosal pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. *J Crit Care.* 1996;11(2):51-6.
  44. Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, McColl I. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA.* 1993;270(10):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(2):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(1):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(9):1825-31.