



**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**HIPOPERFUSÃO OCULTA EM PACIENTES EM PÓS-OPERATÓRIO DE  
CIRURGIA DE GRANDE PORTE**

Autor: André Felipe Meregalli

Orientador: Prof. Dr. Gilberto Friedman

Porto Alegre, 21 de dezembro de 2005.

Dissertação de Mestrado

**M541h** Meregalli, André Felipe.

Hipoperfusão oculta em pacientes em pós-operatório de cirurgia de grande porte / André Felipe Meregalli; orient. Gilberto Friedman – 2005.

xi, 63 f.; il. 31 cm

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Choque 2. Fluxo sanguíneo regional 3. Oxigenação 4. Cuidados pós-operatórios 5. Perfusão I. Friedman, Gilberto II. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, PPG Ciências Médicas. III. Título

NLM: QZ 140

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Medicina e aprovada em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora designada pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

---

Prof. Dr. Gilberto Friedman

Orientador

---

Profa. Dra. Sandra Costa Fuchs

Coordenadora PPGCM

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Renato Terzi  
UNICAMP

Prof. Dr. Richard Gurski  
UFRGS

Profa. Dra. Silvia Vieira  
UFRGS

Porto Alegre, 21 de dezembro de 2005.

**SUMÁRIO:**

|  |      |
|--|------|
| FONTES DE FINANCIAMENTO: .....   | VI   |
| AGRADECIMENTOS:.....   | VII  |
| DEDICATÓRIA: .....   | VIII |
| LISTA DE ABREVIÇÕES - INGLÊS.....  | IX   |
| LISTA DE ABREVIÇÕES-PORTUGUÊS .....  | X    |
| LISTA DE FIGURAS.....  | X    |
| LISTA DE TABELAS:.....   | XI   |
| INTRODUÇÃO.....  | 12   |
| REVISÃO DA LITERATURA: .....   | 13   |
| Choque e hipoperfusão: .....   | 13   |
| Transporte, oferta e consumo de oxigênio: .....  | 13   |
| Choque como síndrome metabólica: hipoperfusão, metabolismo anaeróbico e<br>hiperlactatemia ..... | 15   |
| Hiperlactatemia não anaeróbica .....   | 15   |
| Produção regional de lactato .....   | 16   |
| Lactato como marcador prognóstico .....  | 17   |
| <i>Falência circulatória não-séptica</i> .....   | 17   |
| <i>Grandes queimados</i> .....   | 19   |
| <i>Trauma</i> .....  | 19   |
| <i>Pacientes cirúrgicos</i> .....  | 20   |
| Redução do lactato sangüíneo como objetivo de ressuscitação .....                                | 21   |
| Hipoperfusão oculta/ choque oculto .....   | 21   |
| <i>Lactato como marcador de hipoperfusão oculta</i> .....  | 22   |
| O Lactato sangüíneo pode ser substituído por outros marcadores de acidose<br>metabólica? .....   | 23   |
| CONCLUSÃO.....   | 25   |
| BIBLIOGRAFIA.....  | 26   |

|  |    |
|--|----|
| RESUMO:.....   | 34 |
| ABSTRACT.....  | 35 |
| HIPÓTESE.....  | 36 |
| OBJETIVOS:.....  | 36 |
| OCCULT HYPOPERFUSION IS ASSOCIATED WITH INCREASED MORTALITY IN<br>HEMODYNAMICALLY STABLE, HIGH-RISK, SURGICAL PATIENTS .....               | 37 |
| HIPOPERFUSÃO OCULTA ESTÁ ASSOCIADA COM AUMENTO DE MORTALIDADE<br>EM PACIENTES CIRÚRGICOS DE ALTO RISCO ESTÁVEIS<br>HEMODINAMICAMENTE ..... | 53 |

## **FONTES DE FINANCIAMENTO:**

Os exames realizados nos pacientes foram custeados com recursos próprios da Instituição.

Materiais relacionados à organização e coleta de dados foram custeados pelos pesquisadores.

## **AGRADECIMENTOS**

A Mara, minha metade melhor e meu esteio em momentos difíceis. Obrigado pelas horas que abriu mão de minha companhia para que pudesse dedicar-me a este trabalho. Obrigado por tolerar as flutuações de humor inerentes a estes momentos.

Às dras. Regina Camargo dos Santos e Andréa Pedroso Fluzer, por permitirem que eu freqüentasse as disciplinas do programa de pós-graduação sacrificando a organização de suas vidas.

Ao prof.dr. Gilberto Friedman, pelo seu apoio incondicional, paciência, ajuda e compreensão durante esta árdua jornada.

## **DEDICATÓRIA**

Aos sujeitos desta pesquisa, que contribuíram para este projeto de maneira altruísta, para que outros pacientes pudessem beneficiar-se das informações aqui obtidas. Nossos respeito e gratidão.

Aos profissionais envolvidos nos cuidados de pacientes criticamente enfermos. Que este trabalho seja útil em sua missão de cuidados de pacientes graves.

A todas as pessoas que fazem pesquisa em nosso meio. Apesar das dificuldades, o resultado final é muito gratificante.

## LISTA DE ABREVIações - INGLÊS

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| APACHE II                          | Acute physiology and Chronic Health Evaluation II                     |
| APACHE III                         | Acute physiology and Chronic Health Evaluation III                    |
| ICU                                | Intensive Care Unit   |
| NS                                 | Non significant   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | Partial pressure of arterial oxygen/inspired fraction of oxygen ratio |
| ROC Curves                         | Receiver operating characteristics curves                             |
| SAPS II                            | Simplified Acute Physiology Score II                                  |

## LISTA DE ABREVIÇÕES-PORTUGUÊS

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| APACHE II:                           | Escore <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>                     |
| APACHE III                           | Escore <i>Acute physiology and Chronic Health Evaluation III</i>                    |
| ATP                                  | Trifosfato de Adenosina   |
| Curva ROC:                           | Curvas <i>receiver operating characteristics</i>                                    |
| EO <sub>2</sub> :                    | Extração de oxigênio  |
| FMO:                                 | Falência de múltiplos órgãos  |
| NS:                                  | Não significativo   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : | Relação entre a pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio |
| SAPS II:                             | Escore <i>Simplified Acute Physiology Score II</i>                                  |
| TO <sub>2</sub> :                    | Transporte de oxigênio  |
| UTI:                                 | Unidade de tratamento intensivo   |
| VO <sub>2</sub> :                    | Consumo de oxigênio   |

## LISTA DE FIGURAS

**Figure 1.** Time course of blood lactate and arterial bicarbonate in survivors and non survivors. Artigo em inglês.

**Figure 2.** Receiver operator characteristics for Simplified Acute Physiology Score II and lactate concentrations. Artigo em inglês.

**Figura 1.** Curso do lactato e bicarbonato arteriais ao longo do estudo, em sobreviventes e não-sobreviventes. Artigo em português.

**Figura 2.** Curvas ROC para ***Simplified Acute Physiology Score II*** e lactato. Artigo em português

**LISTA DE TABELAS:**

**Table 1:** Demographics data. Artigo em inglês. Descrição de dados demográficos da amostra.

**Table 2:** Vital signs and oxygenation variables in the survivors and nonsurvivors. Artigo em inglês. Resumo dos sinais vitais e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> da amostra.

**Table 3:** Receiver operating characteristics curves at admission to the study. Artigo em inglês. Valores de área sob a curva ROC para os fatores em estudo.

**Tabela 1:** Dados Demográficos. Artigo em português. Descrição de dados demográficos da amostra.

**Tabela 2:** Sinais vitais e variáveis de oxigenação em sobreviventes e não-sobreviventes. Artigo em português. Resumo dos sinais vitais e PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> da amostra.

**Tabela 3:** Curvas ***receiver operating characteristics*** na admissão ao estudo. Artigo em português. Valores de área sob a curva ROC para os fatores em estudo.

## INTRODUÇÃO

Os clínicos responsáveis pelo cuidado de pacientes criticamente enfermos são requisitados a monitorar e manter a adequação da oxigenação tecidual para garantir a função orgânica, sobrevida e cicatrização. Esse contexto desafiador expõe os pacientes a uma morbidade e mortalidade elevadas, principalmente se não tratadas precocemente. O manejo convencional tem sido dirigido à manutenção global da oxigenação e da entrega de oxigênio, mas essa abordagem nem sempre garante que a oxigenação tecidual esteja mantida em níveis ótimos. Dessa forma, a normalização da pressão arterial, frequência cardíaca, débito urinário, enchimento capilar ou das variáveis relacionadas ao transporte e consumo de oxigênio, alvos terapêuticos comumente perseguidos, são muitas vezes parâmetros insuficientes para a monitorização da perfusão tecidual e para garantir a completude da ressuscitação.

Choque pode ser definido como “uma síndrome desencadeada por hipoperfusão”. Hipoperfusão pode ser definida como uma oferta de oxigênio insuficiente para suprir as necessidades dos tecidos. O déficit de oxigênio leva ao metabolismo anaeróbio que pode ser avaliado por marcadores metabólicos de acidose metabólica. Portanto, choque pode ser definido não apenas como um estado hemodinâmico alterado, mas também como uma condição metabólica de inadequação da oxigenação tecidual.

O grande desafio em relação aos pacientes internados em UTI é que a presença de choque com manifestações clínicas usuais é vista cada vez mais raramente após as primeiras horas de ressuscitação. Contudo, muitos pacientes continuam morrendo após o desenvolvimento da falência orgânica secundária à hipoperfusão não identificada. A essa condição de sinais vitais “normalizados”, alguns investigadores chamam de choque oculto ou acobertado e outros utilizam o critério metabólico, isto é, hiperlactatemia e a chamam de hipoperfusão oculta.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Choque e hipoperfusão:

Para satisfazer o metabolismo celular, a manutenção da oferta de oxigênio às células é a principal função do sistema cardiorrespiratório. Fisiologicamente, a oferta de oxigênio aos tecidos é controlada pela taxa metabólica celular (1,2). O processo de oferta de oxigênio aos tecidos segue uma complexa seqüência que envolve a captação do oxigênio da atmosfera, difusão do espaço alveolar para o sangue capilar pulmonar, que é transportado ligado à hemoglobina e uma pequena parte dissolvida no plasma, distribuído pelo fluxo sangüíneo (débito cardíaco) por meio da macrocirculação até a microcirculação. O oxigênio, então, se libera da hemoglobina e difunde-se do espaço intravascular até o espaço intracelular para ser utilizado na manutenção das funções vitais das células. Em condições patológicas, o sistema cardiorrespiratório pode ser incapaz de ofertar oxigênio na quantidade necessária para as necessidades metabólicas teciduais.

Hipotensão arterial, redução de débito urinário e taquicardia são meras expressões da insuficiência da oxigenação tecidual distorcidas pelas adaptações do organismo ao choque. Tais manifestações serão tardias, sua resolução não assegura perfusão tecidual restaurada e, em última análise, a resolução do choque. Dessa forma, é necessário avaliar diretamente a perfusão tecidual.

### Transporte, oferta e consumo de oxigênio

Há quase 30 anos Powers e colaboradores demonstraram que o consumo de oxigênio pode covariar com a oferta de oxigênio durante mudanças no débito cardíaco (3). O fenômeno de dependência do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) no transporte de oxigênio ( $TO_2$ ) foi observado em vários estudos de pacientes com sepse ou síndrome de desconforto respiratório agudo (4).

A oferta de oxigênio aos tecidos é controlada pela demanda metabólica (taxa metabólica) dos tecidos. Quando existe um aumento na demanda de oxigênio,

paralelamente ocorre um aumento do fluxo sanguíneo e da taxa de extração de oxigênio. Um aumento da taxa de extração de oxigênio pode ser acompanhado pelo recrutamento capilar e pelo aumento do fluxo microvascular e do conteúdo de oxigênio.

A relação entre o  $VO_2$  e o  $TO_2$  é complexa. Em condições normais, quando as necessidades de oxigênio estão estáveis, o  $VO_2$  permanece inalterado com mudanças do  $TO_2$ , pois os tecidos regulam a extração de oxigênio ( $EO_2$ ) e compensam a redução do  $TO_2$ . Contudo, quando o  $TO_2$  é ainda mais diminuído, a capacidade de extração se esgota e o  $VO_2$  torna-se dependente do  $TO_2$ . Essa relação bifásica com as partes independente e dependente, e a identificação de um  $TO_2$  crítico, um  $VO_2$  crítico e uma  $EO_2$  crítica foram bem caracterizados em condições experimentais quando o fluxo sanguíneo era reduzido por hemorragia ou tamponamento cardíaco (5). Em choque séptico essa relação existe, mas com um padrão anormal de utilização do oxigênio. Em modelos experimentais de choque séptico, o  $VO_2$  torna-se dependente do suprimento de  $O_2$  com altos níveis de  $TO_2$  quando comparados aos controles, quando o  $TO_2$  era reduzido progressivamente por meio de hemorragia ou tamponamento (6,7). A dependência do  $VO_2$  com valores mais elevados de  $TO_2$  e taxa de  $EO_2$  mais baixa é conhecida como *dependência patológica*. Nós demonstramos, em um grupo de 10 pacientes sépticos, que o  $VO_2$  pode ser dependente do  $TO_2$  durante instabilidade hemodinâmica e independente do  $TO_2$ , após a estabilização (8). Analisamos os dados hemodinâmicos e gasométricos desses pacientes, nos quais o  $TO_2$  foi agudamente alterado durante um episódio de choque séptico (fase A) e após a recuperação (fase B) desse episódio. Na fase A, as mudanças do  $VO_2$  ( $121 \pm 32$  vs.  $165 \pm 36$  ml/min.m<sup>2</sup>) foram paralelas às mudanças do  $TO_2$  ( $415 \pm 153$  vs.  $607 \pm 217$  ml/min.m<sup>2</sup>), mas a  $EO_2$  permaneceu estável. Na fase B, as mudanças no  $TO_2$  ( $412 \pm 118$  vs.  $526 \pm 152$  ml/min.m<sup>2</sup>) foram associadas a mudanças opostas na  $EO_2$  ( $36,1 \pm 4,2$  vs.  $28,9 \pm 4,9\%$ ) e o  $VO_2$  permaneceu inalterado. Os nossos achados são consistentes com o conceito de

que a dependência  $VO_2/TO_2$  é um marcador de choque e que intervenções para aumentar o  $TO_2$  provavelmente estão indicadas quando o fenômeno está presente.

### **Choque como síndrome metabólica: hipoperfusão, metabolismo anaeróbico e hiperlactatemia**

Choque pode ser mais bem definido como uma síndrome metabólica do que como uma síndrome clínica referindo-se a alterações de sinais vitais. Experimental e clinicamente, sempre que houver insuficiência de transporte de oxigênio aos tecidos e o  $VO_2$  ficar dependente, o metabolismo anaeróbio inicia e os níveis de lactato começam a subir (9,10,11,12,13,14). Demonstramos que, durante a fase de dependência de  $TO_2$  no choque séptico, há elevação dos níveis de lactato(15). Após a ressuscitação adequada (independência de  $TO_2$ ) os níveis de lactato normalizaram.

O lactato é um subproduto do metabolismo da glicose, e normalmente está presente no sangue (16). Em condições aeróbicas e anaeróbicas, o metabolismo da glicose termina formando piruvato. O piruvato pode ser metabolizado em três caminhos possíveis. Primeiro, a piruvato desidrogenase permite a sua transformação em acetil-coA, a qual entra no ciclo de Krebs para oxidação completa em dióxido de carbono e água. Segundo, quando há pouca oferta de oxigênio (metabolismo anaeróbio), o piruvato não pode entrar no ciclo de Krebs, e vai ser convertido em lactato pela ação da lactato desidrogenase no citosol. Terceiro, a alanino aminotransferase pode transaminar o piruvato em glutamato e contribuir para gliconeogênese.

### **Hiperlactatemia não anaeróbica**

Em quadros sépticos, a origem da hiperlactatemia pode não ser hipóxica. Metabolismo anaeróbico mantido seria incompatível com a viabilidade celular. Em quadros de estabilidade hemodinâmica, a hiperlactatemia pode ser secundária à produção aeróbica de lactato (17,18,19,20,21). Em modelo animal de sepse, a

endotoxina parece inibir a piruvato desidrogenase e impedir a incorporação do piruvato no ciclo de Krebs (22). Este fenômeno não foi claramente observado em humanos, pois a administração de dicloroacetato, que sobrepassa a piruvato desidrogenase, induziu a mudanças insignificantes nos níveis de lactato (23). Além disso, a aceleração da glicólise aeróbica leva ao acúmulo de piruvato que acaba sendo parcialmente metabolizado a lactato (24).

Por fim, o lactato pode acumular quando existe um desequilíbrio entre a produção e a depuração (25). Em condições normais, o metabolismo hepático é responsável por mais de 50% da depuração. Contudo, em pacientes cirróticos, os níveis de lactato são normais. Portanto, a disfunção hepática grave é responsável pelo retardamento da limpeza do lactato, mas hiperlactatemia, neste contexto, indica que o lactato está sendo ativamente produzido.

### **Produção regional de lactato**

Em estudos com animais e clínicos de sepse, os pulmões surgem como grandes produtores de lactato na sepse (26,27,28). Em situações de lesão pulmonar aguda, o pulmão pode liberar grande quantidade de lactato, mas não em situações de insuficiência cardíaca, pneumonia ou pulmões normais.

Experimentalmente, a hiperlactatemia intestinal está aparentemente relacionada à hipóxia intestinal uma vez que a relação de concentração portal de lactato/piruvato aumenta. Contudo, a produção de lactato esplâncnico em pacientes sépticos é incomum e não está relacionada às concentrações de lactato arterial, infecção abdominal ou sinais de isquemia intestinal ou hepática(29).

Ainda, o lactato é produzido pelos leucócitos (30). Apenas 10% do ATP utilizado pelos leucócitos são produzidos pela mitocôndria. Após exposição *in vitro* à endotoxina, a produção de lactato dos leucócitos quase dobra. Portanto, na presença de um processo inflamatório grave, grande quantidade de lactato pode ser produzida na ausência de hipóxia.

## **Lactato como marcador prognóstico**

Os níveis sanguíneos de lactato estão intimamente relacionados com o desfecho de pacientes criticamente enfermos independente da fonte dos mesmos. Mas o curso das concentrações sanguíneas ainda fornece um valor prognóstico melhor. Uma diminuição dos níveis de lactato nas primeiras 24 horas está associada a um desfecho favorável em diferentes populações de pacientes criticamente enfermos, enquanto a persistência ou piora desses níveis estão associadas a um prognóstico pior.

### *Falência circulatória não-séptica*

Em pacientes com falência circulatória não-séptica o curso dos níveis de lactato sanguíneo identifica claramente os pacientes que vão sobreviver.

Em choque cardiogênico, nos pacientes que necessitaram do balão intraórtico para estabilização hemodinâmica, níveis de lactato baixos diferenciaram sobreviventes de não-sobreviventes, indicando melhor adequação hemodinâmica (31).

Estudamos uma população mista de pacientes com falência circulatória séptica e não-séptica e observamos que a redução do lactato, ao longo do tempo, pode discriminar sobreviventes e não-sobreviventes em ambos os grupos (32). Assim como outros pesquisadores (33,34), encontramos que as variáveis derivadas do oxigênio foram indicadores pobres de prognóstico.

### *Choque séptico*

Em pacientes sépticos, o valor prognóstico do lactato é melhor do que o do piruvato ou da relação lactato/piruvato (35), sugerindo que o seu valor prognóstico não está apenas relacionado à hipóxia. Apesar das possíveis influências não-hipóxicas, o curso do lactato também se correlaciona com o desfecho e com a ressuscitação.

Bakker e colaboradores compararam, em pacientes com choque séptico, o lactato sanguíneo com variáveis derivadas do oxigênio. As variáveis dependentes de

oxigênio não foram diferentes entre sobreviventes e não-sobreviventes. No entanto, os sobreviventes tiveram lactato sangüíneo inicial e na fase final do choque inferior aos não sobreviventes; e apenas nos sobreviventes o lactato diminuiu ao longo do tempo (36). Em outro estudo, o mesmo grupo (37) observou que o lactato sangüíneo na chegada foi similar entre os sobreviventes e os não-sobreviventes de choque séptico, mas, entre os sobreviventes, o lactato sangüíneo diminuiu ao longo de 24 horas. O melhor preditor de mortalidade e falência orgânica foi a duração da acidose láctica. Recentemente, Dragosavac e colaboradores encontraram resultados semelhantes e observaram boa relação entre hiperlactatemia e o desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos (FMO) (38).

Em dois estudos observacionais obtivemos achados semelhantes nessa população de pacientes (32,39). No primeiro estudo em que avaliamos o valor da tonometria gástrica e do lactato sangüíneo, em pacientes com sepse grave, encontramos que ambos correlacionaram-se com mortalidade e, para predizer desfecho, foram melhores que as variáveis derivadas do oxigênio (40). Consistentemente, nestas duas séries analisadas de pacientes, o curso do lactato sangüíneo nos sobreviventes foi de redução até à normalização em 24 horas e se manteve elevado nos não-sobreviventes.

Em choque séptico, o lactato também pode ter melhor valor prognóstico que marcadores inflamatórios (41). Marecaux e colaboradores compararam o lactato sangüíneo com concentrações sangüíneas de fator de necrose tumoral e interleucina-6 ao longo das primeiras 24 horas. A grande variabilidade das concentrações não permitiu identificar claramente uma tendência de desfecho favorável ou não. Em contraste, o curso temporal dos níveis de lactato apresentou a tendência usual já descrita nos outros estudos.

Finalmente, Rivers e colaboradores, usando uma abordagem de ressuscitação precoce balizada por metas hemodinâmicas, demonstraram que pacientes com sepse

grave e choque séptico, submetidos à ressuscitação precoce, tiveram um desfecho hospitalar melhor do que o grupo controle (42). O déficit de base e o lactato foram menores nos sobreviventes; a saturação venosa central de oxigênio e o pH sanguíneo foram mais elevados nos sobreviventes. Além disso, a correção do lactato em até 6 horas conferiu melhor prognóstico às vítimas de sepse grave e choque séptico, indicando que a correção rápida de um marcador de perfusão reflete a adequação da ressuscitação (43).

### *Grandes queimados*

O lactato sanguíneo tem bom valor prognóstico nesta população. Jeng e colaboradores demonstraram que o lactato foi o melhor preditor de sobrevida já na admissão destes pacientes (44). Nesse estudo, a área de queimadura, o déficit de base ou os sinais vitais não marcaram o desfecho. Holm e colaboradores avaliaram um protocolo de ressuscitação com fluidos baseado em otimização do  $TO_2$  em pacientes gravemente queimados (45). A redução do lactato sanguíneo foi associada ao sucesso da ressuscitação.

### *Trauma*

Vários estudos mostram que a elevação dos níveis lactato e a sua persistência são fatores de risco isolados para o desenvolvimento de FMO e morte. Durham e colaboradores encontraram, em uma análise multivariada, que os principais fatores de risco para falência orgânica foram APACHE III, transfusão sanguínea e níveis elevados de lactato após 24 horas (46). Mais recentemente, Aslar e colaboradores encontraram que o lactato e o APACHE II foram os principais determinantes do desfecho clínico desses pacientes (47).

Nós estudamos o valor prognóstico do lactato e da tonometria gástrica em uma série de pacientes gravemente traumatizados que necessitaram internação em CTI (48). Encontramos que a normalização das concentrações de lactato sanguínea foi

claramente associada à sobrevida, juntamente com a correção de outros marcadores de acidose metabólica e de acidose da mucosa gástrica.

### *Pacientes cirúrgicos*

Pacientes cirúrgicos estão entre o grupo de enfermos em que a prevenção ou correção precoce de hipóxia tecidual melhora a sobrevida. Os estudos de Shoemaker e colaboradores enfatizaram a importância da oxigenação tecidual como determinante de mortalidade e falência orgânica em pacientes cirúrgicos (49,50). Os pacientes que não sobreviviam tiveram FMO associada a déficit de oxigenação maior e mais prolongado do que os sobreviventes. Mesmo entre os sobreviventes, aqueles que tiveram um curso clínico sem falências tiveram um déficit de oxigenação menor e menos prolongado do que os outros sobreviventes com falência orgânica. Os mesmos investigadores já observavam que hiperlactatemia no trans-operatório e no pós-operatório imediato pareceu estar associada a uma queda no consumo de oxigênio durante a cirurgia (51). No pós-operatório, o índice cardíaco e o consumo de oxigênio aumentaram paralelamente com manutenção da hiperlactatemia, refletindo déficit de oxigenação no trans e pós-operatório imediato.

McNelis e colaboradores, em uma análise retrospectiva, identificaram o lactato como a única variável capaz de discriminar sobrevida em uma população de pacientes cirúrgicos (52). Nos pacientes que não normalizaram o lactato, a mortalidade foi 100%, contra 43% normalizando entre 48-96 horas, 13% entre 24-48 horas e 4% em até 24 horas. Portanto, o tempo para normalizar o lactato foi importante em prever mortalidade.

Husain e colaboradores estudaram, retrospectivamente, 131 pacientes em UTI cirúrgica que tiveram lactato e gasometria arterial aferidos. Nesses pacientes, o lactato na chegada foi inferior nos sobreviventes em relação aos não-sobreviventes. O bicarbonato sérico na chegada não foi diferente. Novamente, nos pacientes em que o

lactato normalizou em 24 horas, a mortalidade foi inferior (10%) em relação aos que normalizaram o lactato em 48 horas (24%) e aos que não o normalizaram (68%) (53).

### **Redução do lactato sanguíneo como objetivo de ressuscitação**

Não há estudos que avaliam adequadamente o papel da ressuscitação guiada pelo lactato sanguíneo. Investigadores de um grande centro de trauma baseiam a ressuscitação de pacientes traumatizados graves no nível de lactato sanguíneo (54). Esses investigadores relatam, nesse estudo não controlado, que a sobrevivência parece ter sido melhorada quando intervenções hemodinâmicas eram otimizadas ou acrescentadas, sempre que o lactato estava acima de 2,5 mEq/l. Polönen e colaboradores realizaram um ensaio clínico em pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, cuja intervenção foi ressuscitação pós-operatória guiada pelo lactato e pela saturação venosa mista acima de 70% durante a internação na UTI e 8 horas após (55). Em um grupo de 403 pacientes, eles demonstraram que o protocolo reduziu o tempo de internação hospitalar, mas não observaram redução da mortalidade.

### **Hipoperfusão oculta/ choque oculto**

Essas evidências reforçam o valor do lactato no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com choque evidente. Mas o valor do lactato não está limitado a situações de choque clínico ou evidente.

Pressão arterial, frequência cardíaca e débito urinário podem ser insuficientes para assegurar uma ressuscitação adequada. Mesmo após a normalização de parâmetros globais de estabilização hemodinâmica, pode persistir algum grau de hipoperfusão (32,56,57,58,59,60,61,62), e sua resolução está relacionada com o desenlace desses pacientes. Assim, podemos definir choque oculto como deficiência de transporte de oxigênio em vigência de sinais vitais normais. O termo hipoperfusão oculta se refere à mesma situação clínica, mas identificada pela elevação de lactato sanguíneo.

### *Lactato como marcador de hipoperfusão oculta*

Em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada, hiperlactatemia associou-se com baixa saturação venosa central, mas não com classe funcional ou sinais vitais (63). Ambos os critérios de perfusão melhoraram com o tratamento. Esses achados demonstram que pacientes com choque oculto podem apresentar-se de uma maneira indistinguível de insuficiência cardíaca sutilmente descompensada, demonstrando a imprecisão de sinais vitais também nesse contexto.

Scalea e colaboradores estudaram o lactato arterial, variáveis hemodinâmicas e de transporte de oxigênio em 30 pacientes vítimas de traumatismos múltiplos. Eles acharam que 80% dos pacientes, embora normotensos e sem oligúria ou taquicardia, tinham evidência de perfusão tissular inadequada (64).

Blow e colaboradores demonstraram a importância da hipoperfusão oculta em pacientes vítimas de trauma grave (65). De 58 pacientes com hipoperfusão oculta, 14 não normalizaram o lactato nas primeiras 24 horas. Dentre esses pacientes, 43% morreram e FMO foi encontrada na metade deles. Em contraste, entre os pacientes que resolveram a hipoperfusão oculta em 24 horas, não houve mortes e a incidência de FMO foi 36%. Esse estudo enfatiza não só a importância da hipoperfusão oculta, mas também a necessidade de sua correção precoce.

Posteriormente, um grupo de pesquisadores publicou dois estudos envolvendo vítimas de traumatismos graves (66,67). Um deles, focado em pacientes criticamente enfermos na UTI, associou a não-correção da hipoperfusão oculta (lactato  $>2,5$  mEq/l) em menos de 12 horas com maior incidência de infecções e tempo de internação hospitalar e em UTI; e 17 pacientes que não resolveram a hipoperfusão oculta morreram (68). Outro estudo investigou a presença de hipoperfusão oculta em 47 pacientes submetidos à fixação precoce do fêmur (69). O grupo que foi submetido à fixação precoce em vigência de hipoperfusão teve uma taxa de complicações de 50%, contra 20% no grupo sem hipoperfusão. Entre os 27 pacientes que normalizaram o

lactato antes da correção da fratura de fêmur, houve 11 complicações. Nos demais 20 pacientes com hipoperfusão oculta foram relatadas 35 complicações, além de uma maior incidência de infecção pós-operatória e maior custo hospitalar. Esse estudo sugere que a identificação e a correção de hipoperfusão oculta poderiam reduzir morbidades nesses pacientes.

Nós avaliamos o significado da hipoperfusão oculta em 44 pacientes em pós-operatório de cirurgia de grande risco e hemodinamicamente estáveis (70). Os pacientes estudados tiveram um curso trans-operatório sem instabilidade hemodinâmica e também na primeira hora após a admissão na UTI, quando então os níveis de lactato foram medidos. Inicialmente, não havia diferença significativa entre sobreviventes e não-sobreviventes. Os pacientes que apresentaram lactato sangüíneo persistentemente elevado, apesar de estabilidade hemodinâmica, tiveram maior mortalidade. A redução dos níveis de lactato em 24 horas associou-se com uma melhor evolução dos pacientes. Pressão arterial, débito urinário e frequência cardíaca não foram diferentes entre os sobreviventes e os não-sobreviventes. O bicarbonato sérico, mas não o déficit de base, apresentou um curso equivalente ao lactato, isto é, elevou-se nos sobreviventes e manteve-se baixo nos não-sobreviventes. Contudo, as análises das curvas ROC mostraram que apenas os níveis de lactato e o escore Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) foram discriminantes significativos de desfecho (complicações ou morte) em comparação às variáveis comumente utilizadas à beira de leito (frequência cardíaca, débito urinário, pressão arterial) ou indicadores de acidose metabólica, inclusive o bicarbonato sangüíneo.

### **O Lactato sangüíneo pode ser substituído por outros marcadores de acidose metabólica?**

Juntamente com elevados níveis de lactato, outros marcadores de acidose metabólica têm sido considerados como marcadores de hipoperfusão e disóxia. Entre

eles, o déficit de base e o bicarbonato são usualmente utilizados como marcadores de acidose metabólica e correlacionados com o grau de hipoperfusão.

Entretanto, essa relação entre lactato sangüíneo e marcadores de acidose metabólica não é fixa. O bicarbonato e excesso de base nem sempre se correlacionam com o lactato, com resultados variáveis. Essa observação é encontrada em vários estudos (71,72,73,74,75). As concentrações de base sofrem influência multifatorial que incluem a falência renal, a hiperclorêmia, a diminuição de tampões naturais, administração exógena de soluções tampão e mesmo a ventilação mecânica. Um valor crítico de déficit de base que pode ser considerado perigoso nunca foi identificado. Mesmo o valor prognóstico dessas outras variáveis não é consistente entre os diversos estudos. Em contraste, existe evidência consistente de que hiperlactatemia e hipoperfusão perigosa podem existir apesar da ausência de acidose.

Nós, assim como outros pesquisadores não observamos correlação entre as concentrações de lactato e déficit de base ou bicarbonato em pacientes sépticos, cirúrgicos ou traumatizados (48,76,77). Em nosso estudo com pacientes cirúrgicos, o lactato foi melhor em discriminar sobreviventes e pacientes que não tiveram complicações em relação ao bicarbonato sérico (78).

Recentemente, Silva Junior e colaboradores observaram uma fraca correlação entre lactato e déficit de base (79). Porém, apesar de terem analisado estas variáveis ainda na emergência, onde muitas das influências externas ao equilíbrio ácido-base ainda poderiam estar ausentes, o poder discriminatório de sobrevivência foi atribuído apenas ao lactato sangüíneo.

## **CONCLUSÃO**

A hipoperfusão está relacionada com um desfecho ruim sempre que presente, independente da correção de parâmetros sistêmicos. O marcador ideal de perfusão ainda não foi determinado. O marcador ideal deveria ser de fácil obtenção, reproduzível, confiável e se alterar rapidamente em resposta às medidas terapêuticas realizadas. O lactato é um bom marcador de hipoperfusão tecidual oculta, é minimamente invasivo e pode ser utilizado seqüencialmente, aumentando, assim, o seu poder discriminatório. Estudos futuros são necessários para avaliar se intervenções precoces dirigidas à normalização das concentrações de lactato podem ser benéficas para diminuir a mortalidade.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Shepherd, A. P., Granger, H. J., Smith, E. E., and Guyton, A. C. Local control of tissue oxygen delivery and its contribution to the regulation of cardiac output. **Am. J. Physiol**, 225, 3, 747-755,1973.
2. Granger, H. J., Goodman, A. H., and Cook, B. H. Metabolic models of microcirculatory regulation. **Fed. Proc.**, 34, 11, 2025-2030,1975.
3. Powers, S. R., Jr., Mannal, R., Neclerio, M., English, M., Marr, C., Leather, R., Ueda, H., Williams, G., Custead, W., and Dutton, R. Physiologic consequences of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation. **Ann. Surg.**, 178, 3, 265-272,1973.
4. Gilbert, E. M., Haupt, M. T., Mandanas, R. Y., Huaranga, A. J., and Carlson, R. W. The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 134, 5, 873-878,1986.
5. Vincent, J. L., Roman, A., De Backer, D., and Kahn, R. J. Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 142, 1, 2-7,1990.
6. Nelson, D. P., Beyer, C., Samsel, R. W., Wood, L. D., and Schumacker, P. T. Pathological supply dependence of O<sub>2</sub> uptake during bacteremia in dogs. **J. Appl. Physiol**, 63, 4, 1487-1492,1987.
7. Zhang, H. and Vincent, J. L. Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. **Circ. Shock**, 40, 3, 168-176,1993.
8. Friedman, G., De Backer, D., Shahla, M., and Vincent, J. L. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. **Intensive Care Med.**, 24, 2, 118-123,1998.
9. Cain, S. M. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. **Am. J. Physiol**, 209, 3, 604-610,1965.
10. Nelson, D. P., Beyer, C., Samsel, R. W., Wood, L. D., and Schumacker, P. T. Pathological supply dependence of O<sub>2</sub> uptake during bacteremia in dogs. **J. Appl. Physiol**, 63, 4, 1487-1492,1987.

11. Zhang, H., Rogiers, P., Friedman, G., Preiser, J. C., Spapen, H., Buurman, W. A., and Vincent, J. L. Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. **Arch. Surg.**, 131, 7, 767-774,1996.
12. Bakker, J., Coffernils, M., Leon, M., Gris, P., and Vincent, J. L. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. **Chest**, 99, 4, 956-962,1991.
13. Friedman, G., De Backer, D., Shahla, M., and Vincent, J. L. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. **Intensive Care Med.**, 24, 2, 118-123,1998.
14. Friedman, G., Berlot, G., Kahn, R. J., and Vincent, J. L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. **Crit Care Med.**, 23, 7, 1184-1193,1995.
15. Friedman, G., De Backer, D., Shahla, M., and Vincent, J. L. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. **Intensive Care Med.**, 24, 2, 118-123,1998.
16. Vincent, J. L. The value of blood lactate monitoring in clinical practice. Berlin Heidelberg, 1, 21, 260-268,1991.
17. Hargrove, D. M., Bagby, G. J., Lang, C. H., and Spitzer, J. J. Adrenergic blockade does not abolish elevated glucose turnover during bacterial infection. **Am. J. Physiol**, 254, 1 Pt 1, E16-E22,1988.
18. Widnell, C. C., Baldwin, S. A., Davies, A., Martin, S., and Pasternak, C. A. Cellular stress induces a redistribution of the glucose transporter. **FASEB J.**, 4, 6, 1634-1637,1-4-1990.
19. Vary, T. C., Siegel, J. H., Nakatani, T., Sato, T., and Aoyama, H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. **Am. J. Physiol**, 250, 6 Pt 1, E634-E640,1986.
20. Curtis, S. E. and Cain, S. M. Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 145, 2 Pt 1, 348-354,1992.
21. Gore, D. C., Jahoor, F., Hibbert, J. M., and DeMaria, E. J. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. **Ann. Surg.**, 224, 1, 97-102,1996.

22. Vary, T. C., Siegel, J. H., Nakatani, T., Sato, T., and Aoyama, H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. **Am. J. Physiol**, 250, 6 Pt 1, E634-E640,1986.
23. Stacpoole, P. W., Wright, E. C., Baumgartner, T. G., Bersin, R. M., Buchalter, S., Curry, S. H., Duncan, C. A., Harman, E. M., Henderson, G. N., Jenkinson, S., and . A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. **N. Engl. J Med.**, 327, 22, 1564-1569,26-11-1992.
24. Gore, D. C., Jahoor, F., Hibbert, J. M., and DeMaria, E. J. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. **Ann. Surg.**, 224, 1, 97-102,1996.
25. Kruse, J. A., Zaidi, S. A., and Carlson, R. W. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. **Am. J Med.**, 83, 1, 77-82,1987.
26. Bellomo, R., Kellum, J. A., and Pinsky, M. R. Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia. **Chest**, 110, 1, 198-204,1996.
27. Kellum, J. A., Kramer, D. J., Lee, K., Mankad, S., Bellomo, R., and Pinsky, M. R. Release of lactate by the lung in acute lung injury. **Chest**, 111, 5, 1301-1305,1997.
28. De Backer, D., Creteur, J., Zhang, H., Norrenberg, M., and Vincent, J. L. Lactate production by the lungs in acute lung injury. **Am. J. Respir. Crit Care Med.**, 156, 4 Pt 1, 1099-1104,1997.
29. De Backer, D., Creteur, J., Silva, E., and Vincent, J. L. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. **Crit Care Med.**, 29, 2, 256-261,2001.
30. Haji-Michael, P. G., Ladriere, L., Sener, A., Vincent, J. L., and Malaisse, W. J. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. **Metabolism**, 48, 6, 779-785,1999.
31. Bur, A., Bayegan, K., Holzer, M., Herkner, H., Schreiber, W., Siostrzonek, P., Hirschl, M. M., Laggner, A. N., and Domanovits, H. Intra-aortic balloon counterpulsation in the emergency department: a 7-year review and analysis of predictors of survival. **Resuscitation**, 53, 3, 259-264,2002.
32. Alves, F. A., Sant'Anna, U. L., Oliveira, E., Weingartner, R., Oliveira, E., and Friedman, G. O valor prognóstico do curso hemodinâmico inicial de pacientes com falência circulatória. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, Rio de Janeiro, 10, 2, 68-75,1998.

33. Bakker, J., Coffernils, M., Leon, M., Gris, P., and Vincent, J. L. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. **Chest**, 99, 4, 956-962,1991.
34. Marik, P. E. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. **Chest**, 104, 1, 225-229,1993.
35. Weil, M. H. and Afifi, A. A. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). **Circulation**, 41, 6, 989-1001,1970.
36. Bakker, J., Coffernils, M., Leon, M., Gris, P., and Vincent, J. L. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. **Chest**, 99, 4, 956-962,1991.
37. Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R. J., and Vincent, J. L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. **Am. J. Surg.**, 171, 2, 221-226,1996.
38. Dragosavac, D., Dragosavac, S., Bilevicius, E., Terzi, R. G. G., and Sebastião, A. Prognostic value of blood lactate and APACHE II in septic patients. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, 13, 2, 81-85,2001.
39. Friedman, G., Berlot, G., Kahn, R. J., and Vincent, J. L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. **Crit Care Med.**, 23, 7, 1184-1193,1995.
40. Friedman, G., Berlot, G., Kahn, R. J., and Vincent, J. L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. **Crit Care Med.**, 23, 7, 1184-1193,1995.
41. Marecaux, G., Pinsky, M. R., Dupont, E., Kahn, R. J., and Vincent, J. L. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. **Intensive Care Med.**, 22, 5, 404-408,1996.
42. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., and Tomlanovich, M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **N. Engl. J. Med.**, 345, 19, 1368-1377,11-8-2001.
43. Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Knoblich, B. P., Jacobsen, G., Muzzin, A., Ressler, J. A., and Tomlanovich, M. C. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. **Crit Care Med.**, 32, 8, 1637-1642,2004.

44. Jeng, J. C., Jablonski, K., Bridgeman, A., and Jordan, M. H. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. **Burns**, 28, 2, 161-166,2002.
45. Holm, C., Melcer, B., Horbrand, F., von Donnersmarck, G. H., and Muhlbauer, W. The relationship between oxygen delivery and oxygen consumption during fluid resuscitation of burn-related shock. **J Burn Care Rehabil.**, 21, 2, 147-154,2000.
46. Durham, R. M., Moran, J. J., Mazuski, J. E., Shapiro, M. J., Baue, A. E., and Flint, L. M. Multiple organ failure in trauma patients. **J Trauma**, 55, 4, 608-616,2003.
47. Aslar, A. K., Kuzu, M. A., Elhan, A. H., Tanik, A., and Hengirmen, S. Admission lactate level and the APACHE II score are the most useful predictors of prognosis following torso trauma. **Injury**, 35, 8, 746-752,2004.
48. Calvete, J., Schonhorst, L, Moura, D. M., and Friedman, G. The prognostic value of gastric tonometry in severe polytrauma patients. **Crit Care**, 6, Suppl 1, P175-2002.
49. Shoemaker, W. C., Appel, P. L., and Kram, H. B. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. **Chest**, 102, 1, 208-215,1992.
50. Shoemaker, W. C., Appel, P. L., and Kram, H. B. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. **Crit Care Med.**, 21, 7, 977-990,1993.
51. Waxman, K., Nolan, L. S., and Shoemaker, W. C. Sequential perioperative lactate determination. Physiological and clinical implications. **Crit Care Med.**, 10, 2, 96-99,1982.
52. McNelis, J., Marini, C. P., Jurkiewicz, A., Szomstein, S., Simms, H. H., Ritter, G., and Nathan, I. M. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. **Am. J. Surg.**, 182, 5, 481-485,2001.
53. Husain, F. A., Martin, M. J., Mullenix, P. S., Steele, S. R., and Elliott, D. C. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. **Am. J. Surg.**, 185, 5, 485-491,2003.
54. Blow, O., Magliore, L., Claridge, J. A., Butler, K., and Young, J. S. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. **J. Trauma**, 47, 5, 964-969,1999.

55. Polonen, P., Ruokonen, E., Hippelainen, M., Poyhonen, M., and Takala, J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. **Anesth. Analg.**, 90, 5, 1052-1059,2000.
56. Abramson, D., Scalea, T. M., Hitchcock, R., Trooskin, S. Z., Henry, S. M., and Greenspan, J. Lactate clearance and survival following injury. **J. Trauma**, 35, 4, 584-588,1993.
57. Jeng, J. C., Jablonski, K., Bridgeman, A., and Jordan, M. H. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. **Burns**, 28, 2, 161-166,2002.
58. McNelis, J., Marini, C. P., Jurkiewicz, A., Szomstein, S., Simms, H. H., Ritter, G., and Nathan, I. M. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. **Am. J. Surg.**, 182, 5, 481-485,2001.
59. Waxman, K., Nolan, L. S., and Shoemaker, W. C. Sequential perioperative lactate determination. Physiological and clinical implications. **Crit Care Med.**, 10, 2, 96-99,1982.
60. Scalea, T. M., Maltz, S., Yelon, J., Trooskin, S. Z., Duncan, A. O., and Sclafani, S. J. Resuscitation of multiple trauma and head injury: role of crystalloid fluids and inotropes. **Crit Care Med.**, 22, 10, 1610-1615,1994.
61. Polonen, P., Ruokonen, E., Hippelainen, M., Poyhonen, M., and Takala, J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. **Anesth. Analg.**, 90, 5, 1052-1059,2000.
62. Meregalli, A., Oliveira, R. P., and Friedman, G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. **Crit Care**, 8, 2, R60-R65,2004.
63. Ander, D. S., Jaggi, M., Rivers, E., Rady, M. Y., Levine, T. B., Levine, A. B., Masura, J., and Gryzbowski, M. Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. **Am. J. Cardiol.**, 82, 7, 888-891,1-10-1998.
64. Scalea, T. M., Maltz, S., Yelon, J., Trooskin, S. Z., Duncan, A. O., and Sclafani, S. J. Resuscitation of multiple trauma and head injury: role of crystalloid fluids and inotropes. **Crit Care Med.**, 22, 10, 1610-1615,1994.
65. Blow, O., Magliore, L., Claridge, J. A., Butler, K., and Young, J. S. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. **J. Trauma**, 47, 5, 964-969,1999.

66. Claridge, J. A., Crabtree, T. D., Pelletier, S. J., Butler, K., Sawyer, R. G., and Young, J. S. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. **J. Trauma**, 48, 1, 8-14,2000.
67. Crowl, A. C., Young, J. S., Kahler, D. M., Claridge, J. A., Chrzanowski, D. S., and Pomphrey, M. Occult hypoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation. **J. Trauma**, 48, 2, 260-267,2000.
68. Claridge, J. A., Crabtree, T. D., Pelletier, S. J., Butler, K., Sawyer, R. G., and Young, J. S. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. **J. Trauma**, 48, 1, 8-14,2000.
69. Crowl, A. C., Young, J. S., Kahler, D. M., Claridge, J. A., Chrzanowski, D. S., and Pomphrey, M. Occult hypoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation. **J. Trauma**, 48, 2, 260-267,2000.
70. Meregalli, A., Oliveira, R. P., and Friedman, G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. **Crit Care**, 8, 2, R60-R65,2004.
71. Friedman, G., Berlot, G., Kahn, R. J., and Vincent, J. L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. **Crit Care Med.**, 23, 7, 1184-1193,1995.
72. Claridge, J. A., Crabtree, T. D., Pelletier, S. J., Butler, K., Sawyer, R. G., and Young, J. S. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. **J. Trauma**, 48, 1, 8-14,2000.
73. Jeng, J. C., Jablonski, K., Bridgeman, A., and Jordan, M. H. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. **Burns**, 28, 2, 161-166,2002.
74. Husain, F. A., Martin, M. J., Mullenix, P. S., Steele, S. R., and Elliott, D. C. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. **Am. J. Surg.**, 185, 5, 485-491,2003.
75. Mikulaschek, A., Henry, S. M., Donovan, R., and Scalea, T. M. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. **J. Trauma**, 40, 2, 218-222,1996.
76. Meregalli, A., Oliveira, R. P., and Friedman, G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. **Crit Care**, 8, 2, R60-R65,2004.

77. Friedman, G., Berlot, G., Kahn, R. J., and Vincent, J. L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. **Crit Care Med.**, 23, 7, 1184-1193,1995.
78. Meregalli, A., Oliveira, R. P., and Friedman, G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. **Crit Care**, 8, 2, R60-R65,2004.
79. Silva Junior, J. M., Rezende, E., Campos, E. V., Sousa, J. M. A., Silva, M. O., Amendola, C. P., and Almeida, S. L. S. Não é possível prever o lactato arterial elevado utilizando a mensuração da diferença de base em pacientes com sepse grave na fase precoce de reanimação. **Rev. Bras. Terap. Intens.**, 17, 3, 157-162,2005.

**RESUMO:**

**Contexto:** Nosso objetivo foi examinar se níveis seriados sanguíneos de lactato poderiam ser utilizados como preditores de desfecho.

**Métodos:** Estudamos prospectivamente 44 pacientes cirúrgicos de alto risco, estáveis hemodinamicamente. Valores sanguíneos de lactato, pressão arterial média, frequência cardíaca e débito urinário foram obtidos na admissão dos pacientes, 12, 24 e 48 horas após.

**Resultados:** Os não-sobreviventes (n=7) tiveram níveis de lactato similares ( $3,1 \pm 2,3$  mmol/l contra  $2,2 \pm 1,0$  mmol/l,  $P=$  não significativo [NS]), mas tiveram níveis mais elevados após 12 horas ( $2,9 \pm 1,7$  mmol/l contra  $1,6 \pm 0,9$  mmol/l,  $P= 0,0012$ ); após 24 horas ( $2,1 \pm 0,6$  mmol/l contra  $1,5 \pm 0,7$  mmol/l,  $P=$  NS) e após 48 horas ( $2,7 \pm 1,8$  mmol/l contra  $1,9 \pm 1,4$  mmol/l,  $P=$ NS) quando comparado com sobreviventes. A concentração arterial de bicarbonato aumentou significativamente nos sobreviventes e foi mais elevada do que nos não-sobreviventes após 24 horas ( $22,9 \pm 5,2$  mEq/l contra  $16,7 \pm 3,9$  mEq/l,  $P=0,01$ ) e após 48 horas ( $23,1 \pm 4,1$  mEq/l contra  $17,6 \pm 7,1$  mEq/l,  $P=$  NS). A relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  foi mais elevada inicialmente nos não-sobreviventes ( $334 \pm 121$  mmHg contra  $241 \pm 133$  mmHg,  $P=0,03$ ) e permaneceu elevada por 48 horas. Não houve diferenças significativas para pressão arterial média, frequência cardíaca e oxigenação do sangue arterial entre sobreviventes e não-sobreviventes. As internações em UTI ( $40 \pm 42$  horas contra  $142 \pm 143$  horas,  $P < 0,001$ ) e hospitalar ( $12 \pm 11$  dias contra  $24 \pm 17$  dias,  $P=0,022$ ) foram mais prolongadas para os não-sobreviventes do que para os sobreviventes. O Escore Fisiológico Agudo Simplificado II (**Simplified Acute Physiology Score(SAPS) II**) foi mais elevado entre os não-sobreviventes do que entre os sobreviventes ( $34 \pm 9$  contra  $25 \pm 14$ ,  $P=$  NS). O débito urinário foi pouco menor entre os não-sobreviventes ( $P=$ NS). As áreas sob as curvas **receiver operator characteristics** foram maiores para o **SAPS II** e o lactato para predizer morte.

**Conclusão:** Níveis elevados de lactato estão associados a uma maior taxa de mortalidade e de complicações pós-operatórias em pacientes cirúrgicos de alto risco, estáveis hemodinamicamente.

## ABSTRACT

**Background** Our aim was to examine whether serial blood lactate levels could be used as predictors of outcome.

**Methods:** We prospectively studied 44 high-risk, hemodynamically stable, surgical patients. Blood lactate values, mean arterial pressure, heart rate and urine output were obtained at patient admission to the study, at 12, 24 and 48 hours.

**Results:** The nonsurvivors ( $n=7$ ) had similar blood lactate levels initially ( $3.1 \pm 2.3$  mmol/l versus  $2.2 \pm 1.0$  mmol/l,  $P=$  not significant [NS]), but had higher levels after 12 hours ( $2.9 \pm 1.7$  mmol/l versus  $1.6 \pm 0.9$  mmol/l,  $P= 0.012$ ), after 24 hours ( $2.1 \pm 0.6$  mmol/l versus  $1.5 \pm 0.7$  mmol/l,  $P=$  NS) and after 48 hours ( $2.7 \pm 1.8$  mmol/l versus  $1.9 \pm 1.4$  mmol/l,  $P=$  NS) as compared with the survivors ( $n=37$ ). Arterial bicarbonate concentrations increased significantly in survivors and were higher than in nonsurvivors after 24 hours ( $22.9 \pm 5.2$  mEq/l versus  $16.7 \pm 3.9$  mEq/l,  $P=0.01$ ) and after 48 hours ( $23.1 \pm 4.1$  mEq/l versus  $17.6 \pm 7.1$  mEq/l,  $P=$  NS). The  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio was higher in survivors initially ( $334 \pm 121$  mmHg versus  $241 \pm 133$  mmHg,  $P=0.03$ ) and remained elevated for 48 hours. There were no significant differences in mean arterial pressure, heart rate, and arterial blood oxygenation at any time between survivors and nonsurvivors. The intensive care unit stay ( $40 \pm 42$  hours versus  $142 \pm 143$  hours,  $P<0.001$ ) and the hospital stay ( $12 \pm 11$  days versus  $24 \pm 17$  days,  $P=0.022$ ) were longer for nonsurvivors

than for survivors. The Simplified Acute Physiology Score II score was higher for nonsurvivors than for survivors ( $34\pm 9$  versus  $25\pm 14$ ,  $P=NS$ ). The urine output was slightly lower in the nonsurvivor group ( $P=NS$ ). The areas under the receiving operating characteristic curves were larger for initial values of Simplified Acute Physiology Score II and blood lactate for predicting death.

**Conclusion:** Elevated blood lactate levels are associated with a higher mortality rate and postoperative complications in hemodynamically stable surgical patients.  
Keywords high-risk surgical patients, hypoperfusion, lactate, metabolic acidosis, mortality

## HIPÓTESE

Níveis elevados de lactato sangüíneo em pacientes cirúrgicos de alto risco, hemodinamicamente estáveis, são marcadores de hipoperfusão oculta e estão associados a desfechos desfavoráveis.

### OBJETIVOS:

#### 1) Primário:

Avaliar a associação de níveis sangüíneos de lactato e sua normalização com o desfecho favorável de pacientes em pós-operatório de cirurgia de alto risco que estejam hemodinamicamente estáveis.

#### 2) Secundários:

Avaliar a associação de variáveis comumente utilizadas à beira de leito (sinais vitais, débito urinário, *SAPS II*) com o desfecho em pacientes em pós-operatório de cirurgia de grande porte. Comparar o desempenho destas variáveis com o lactato sangüíneo e sua tendência quanto ao desfecho nestes pacientes.

## OCCULT HYPOPERFUSION IS ASSOCIATED WITH INCREASED MORTALITY IN HEMODYNAMICALLY STABLE, HIGH-RISK, SURGICAL PATIENTS

### ABSTRACT

**Background** Our aim was to examine whether serial blood lactate levels could be used as predictors of outcome.

**Methods:** We prospectively studied 44 high-risk, hemodynamically stable, surgical patients. Blood lactate values, mean arterial pressure, heart rate and urine output were obtained at patient admission to the study, at 12, 24 and 48 hours.

**Results:** The nonsurvivors ( $n=7$ ) had similar blood lactate levels initially ( $3.1 \pm 2.3$  mmol/l versus  $2.2 \pm 1.0$  mmol/l,  $P=$  not significant [NS]), but had higher levels after 12 hours ( $2.9 \pm 1.7$  mmol/l versus  $1.6 \pm 0.9$  mmol/l,  $P= 0.012$ ), after 24 hours ( $2.1 \pm 0.6$  mmol/l versus  $1.5 \pm 0.7$  mmol/l,  $P=$  NS) and after 48 hours ( $2.7 \pm 1.8$  mmol/l versus  $1.9 \pm 1.4$  mmol/l,  $P=$  NS) as compared with the survivors ( $n=37$ ). Arterial bicarbonate concentrations increased significantly in survivors and were higher than in nonsurvivors after 24 hours ( $22.9 \pm 5.2$  mEq/l versus  $16.7 \pm 3.9$  mEq/l,  $P=0.01$ ) and after 48 hours ( $23.1 \pm 4.1$  mEq/l versus  $17.6 \pm 7.1$  mEq/l,  $P=$  NS). The  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio was higher in survivors initially ( $334 \pm 121$  mmHg versus  $241 \pm 133$  mmHg,  $P=0.03$ ) and remained elevated for 48 hours. There were no significant differences in mean arterial pressure, heart rate, and arterial blood oxygenation at any time between survivors and nonsurvivors. The intensive care unit stay ( $40 \pm 42$  hours versus  $142 \pm 143$  hours,  $P<0.001$ ) and the hospital stay ( $12 \pm 11$  days versus  $24 \pm 17$  days,  $P=0.022$ ) were longer for nonsurvivors than for survivors. The Simplified Acute Physiology Score II score was higher for

nonsurvivors than for survivors ( $34\pm 9$  versus  $25\pm 14$ ,  $P=NS$ ). The urine output was slightly lower in the nonsurvivor group ( $P=NS$ ). The areas under the receiving operating characteristic curves were larger for initial values of Simplified Acute Physiology Score II and blood lactate for predicting death.

**Conclusion:** Elevated blood lactate levels are associated with a higher mortality rate and postoperative complications in hemodynamically stable surgical patients. Keywords high-risk surgical patients, hypoperfusion, lactate, metabolic acidosis, mortality

## INTRODUCTION

Acute hypoperfusion can be characterized by an imbalance between oxygen demand and oxygen delivery to the tissues. It has been proposed that organ damage in critical illness is due to inadequate oxygen delivery that fails to satisfy metabolic needs. Hypoperfusion is largely responsible for subsequent risk of multiple system organ failure. Experimentally and clinically, whenever the oxygen delivery is inadequate to maintain normal tissue oxygenation, blood lactate levels start to rise [1 —6]. Blood lactate levels are closely related to outcome in critically ill patients [4, 6—11]. We have also shown, like other workers, that failure of serum lactate levels to reach normal values within a specific time during critical illness could be even more closely related to survival than the initial levels [6,11—14]. However, most studies have shown the prognostic value of blood lactate levels in patients with signs of clinical shock. Resuscitation of surgical patients has traditionally been guided by the normalization of vital signs, such as blood pressure, urine output, and heart rate; and only when hemodynamic instability invasive monitoring is required. However, these endpoints have revealed the inadequacy of relying solely upon vital signs in resuscitation of critically ill patients [15]. The ideal marker of adequate resuscitation should be able to assess resolution of hypoperfusion. There have been few studies to date evaluating the prognostic value of occult hypoperfusion, defined as elevated blood lactate levels

without signs of clinical shock in critically ill patients [16]. Several studies by the same group of investigators in trauma patients have shown that persistent occult hypoperfusion is associated with increased morbi-mortality, and early correction seems to improve outcome [7, 8, 16]. Polonen and colleagues have shown in cardiac surgical patients that a goal-oriented protocol targeting a normal blood lactate can shorten the length of stay [17]. In addition, Rivers and colleagues have shown that interventions targeted on hemodynamic endpoints can decrease the mortality of severe septic patients with elevated blood lactate levels [18].

There has not previously been a study examining the prognostic value of blood lactate values on the outcome of high risk, hemodynamically stable, surgical patients. We therefore conducted the present study to examine whether serial blood lactate levels could be used as predictors of outcome in this population.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Patients**

We prospectively studied 44 consecutive adult patients (30 male, 14 female) admitted to a general intensive care unit (ICU) after high-risk noncardiac surgery (Table 1). All high-risk surgical patients were admitted to the study if they showed two or more of the following inclusion criteria: major elective operation for removal of carcinoma that lasted at least 2 hours; elective repair of an abdominal aortic aneurysm; age >70 years and evidence of limited physiologic reserve of one or more vital organs (creatinine >2mg/dl, cardiac ejection fraction <50%); acute abdominal catastrophe (e.g. pancreatitis, peritonitis); and previous disease of a vital organ, defined as compensated or prior congestive cardiac failure, previous clinical indication of ischemic heart disease (previous myocardial infarction, ST-T depression during stress testing or Q-waves on electrocardiogram), cardiac arrhythmia with chronic use of antiarrhythmic drugs,

chronic obstructive pulmonary disease as diagnosed by spirometric tests, or chronic liver disease Child B or Child C. The exclusion criteria were hemodynamic instability before or during surgery and during the first hour after admission to the ICU. Hemodynamic stability was defined as patients with no need for active resuscitation with fluids, pressors, or inotropes to keep urine output  $>0.5\text{ml/kg}$  per min, systolic arterial pressure  $>90\text{mmHg}$ , and heart rate  $<120$  beats/min. All patients were treated following the same protocol used in our ICU. No patients needed hemodynamic monitoring with a pulmonary artery catheter.

### **Measurements and study protocol:**

The ethics committee of our institution approved the study. The study was conducted at the Central ICU of the Santa Casa de Porto Alegre Hospital. Demographic data were collected by the ICU staff and included age, type of surgery, duration of surgery, hospital mortality, and risk of death for each patient predicted from the Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) [19]. Blood gas values were determined using a commercial blood-gas analyzer (Ciba-Corning, San Diego, CA, USA). Blood lactate concentrations were measured by an enzymatic technique (Cobas Mira Plus; Roche, Indianapolis, IN, USA). Blood lactate values, the mean arterial pressure, the heart rate and the urine output were obtained at patient's admission to the study, at 12, 24 and 48 hours. Blood arterial gases were obtained daily. SAPS II was recorded at admission. Other values recorded included demographic data, serum chemistries, surgery and ICU or hospital stay duration, and hospital mortality.

### Statistical analysis:

An unpaired Student t test was used to compare differences between groups at study admission. Changes over time were analyzed using a two-way analysis of variance for repeated measurements. Newman—Keuls' test was used for post-hoc comparisons. We determined the accuracies of the study variables by constructing their receiver operating characteristics curves. Statistical significance was accepted to correspond to  $P < 0.05$ . All data are presented as means  $\pm$  standard deviation.

### Results

Clinical data for the 44 patients are summarized in Table 1.

**Table 1: Demographic data**

|                                      | Survivors<br>( <i>n</i> = 37) | Non-survivors<br>( <i>n</i> = 7) |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Age (years)                          | 57 $\pm$ 15                   | 66 $\pm$ 13                      |
| ICU stay (hours)                     | 40 $\pm$ 42                   | 142 $\pm$ 143**                  |
| Surgical length (min)                | 323 $\pm$ 109                 | 294 $\pm$ 213                    |
| Hospital stay (days)                 | 12 $\pm$ 11                   | 24 $\pm$ 17*                     |
| Simplified Acute Physiology Score II | 25 $\pm$ 14                   | 34 $\pm$ 9                       |

|                                 |         |         |
|---------------------------------|---------|---------|
| Trans-operative blood loss (ml) | 440±125 | 580±187 |
|---------------------------------|---------|---------|

#### Surgical diagnosis

|                            |   |   |
|----------------------------|---|---|
| Carcinoma of the esophagus | 9 | 2 |
|----------------------------|---|---|

|                          |   |   |
|--------------------------|---|---|
| Peritonitis or abscesses | 1 | 1 |
|--------------------------|---|---|

|  |   |   |
|--|---|---|
| Pancreatitis, infected pseudocist,<br>pancreatic abscess | 2 | 1 |
|--|---|---|

|                                 |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| Orthopedic surgery of the rafis | 2 |  |
|---------------------------------|---|--|

|               |   |  |
|---------------|---|--|
| Hepatic tumor | 2 |  |
|---------------|---|--|

|                              |   |  |
|------------------------------|---|--|
| Carcinoma of the gallbladder | 4 |  |
|------------------------------|---|--|

|                             |  |   |
|-----------------------------|--|---|
| Genitourinary tract surgery |  | 1 |
|-----------------------------|--|---|

|                        |   |  |
|------------------------|---|--|
| Major vascular surgery | 5 |  |
|------------------------|---|--|

|   |    |   |
|---|----|---|
| Carcinoma of the stomach,<br>pancreas, biliary duct | 10 | 2 |
|---|----|---|

|       |   |  |
|-------|---|--|
| Other | 3 |  |
|-------|---|--|

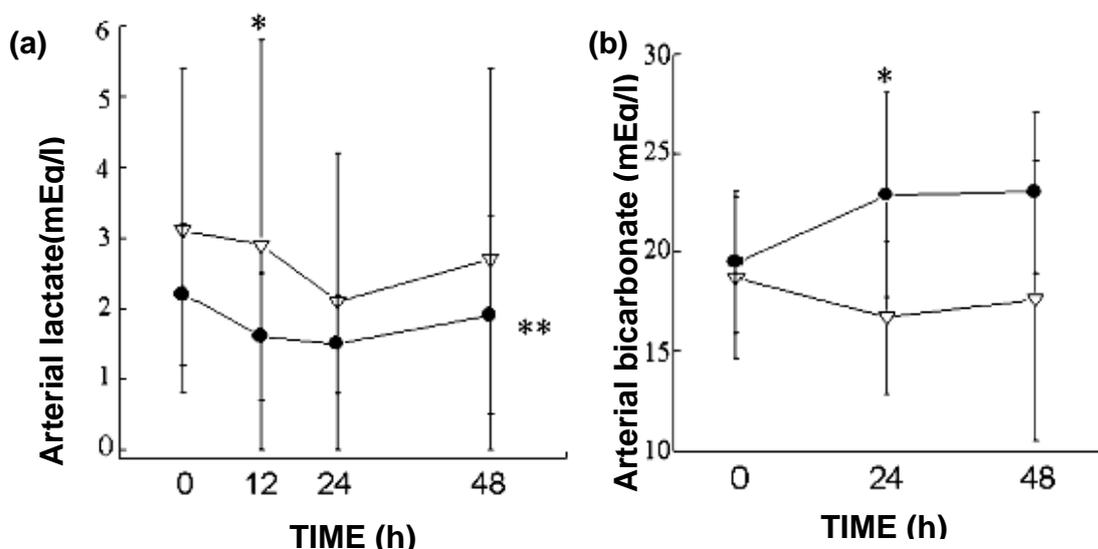
#### Clinical diagnostic

|                                       |    |   |
|---------------------------------------|----|---|
| Chronic obstructive pulmonary disease | 12 | 3 |
| Coronary heart disease                | 7  | 1 |
| Heart failure                         | 5  | 1 |
| Chronic hepatopathy                   | 6  | 2 |
| End stage renal disease               | 3  |   |
| Other                                 | 4  |   |

---

Data shown as mean  $\pm$  standard deviation. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Twenty-nine survivors were discharged before 48 hours of ICU stay. Five patients died during the ICU stay, four of them dying from septic shock. Another two patients died after discharge from the ICU. Figure 1 shows the changes in arterial lactate and bicarbonate. The survivors' blood lactate levels decreased significantly with time, but levels remained stable in the nonsurvivor group. A significant difference for lactate concentrations was seen after 12 hours. Arterial bicarbonate levels increased significantly in survivors and were higher than in nonsurvivors up to 48 hours. No correlation was found between lactate and bicarbonate or base excess at any time.



**Figure 1.** Arterial lactate (a) and bicarbonate (b) courses along the study, in survivors (closed circles) and non-survivors (open triangles). (\*) Statistically significant difference between groups ( $P < 0,05$ ); (\*\*) Statistically significant difference with basal levels ( $P < 0,05$ )

The ICU stay and the hospital stay were longer for nonsurvivors. SAPS II was higher for nonsurvivors than for survivors ( $P =$  not significant). The  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio and the urine output tended to be lower, and the heart rate tended to be higher in nonsurvivors during time. There were no significant differences in age or serum albumin at admission. The values for mean arterial pressure and arterial blood oxygenation parameters were statistically similar for survivors and nonsurvivors at any time (table 2). Nine patients (seven nonsurvivors) developed complications such as severe sepsis, respiratory failure, abdominal fistula and surgical wound infection.

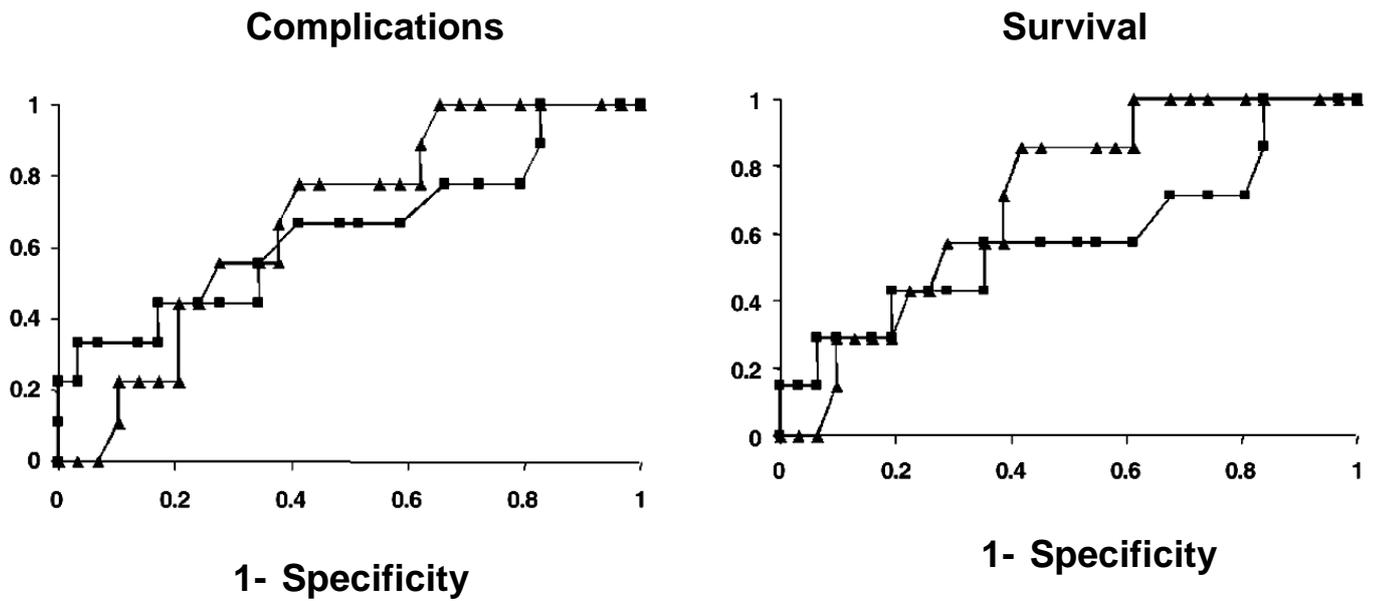
Figure 2 represents the receiver operating characteristics curves for initial values of blood lactate and SAPS II. The area under the curve was larger for SAPS II and for blood lactate, both for predicting complications or death, than the other variables (Table 3).

**Table 2**  
**Vital Signs and Oxygen Variables**

| Variable                           | Group         | Admission | 12 hours | 24 hours  |   |
|------------------------------------|---------------|-----------|----------|-----------|---|
| Mean Arterial Pressure<br>(mmHg)   | Survivors     | 99±25     | 83±20    | 85±15     | ! |
|                                    | Non-survivors | 90±6      | 76±11    | 87±11     | ! |
| Heart Rate<br>(beats/ min)         | Survivors     | 93±18     | 94±21    | 93±20     | ! |
|                                    | Non-survivors | 96±10     | 107±13   | 111±8     |   |
| Diuresis (ml)                      | Survivors     | 1285±1155 | 1424±861 | 1844±1117 | : |
|                                    | Non-survivors | 675±389   | 830±563  | 974±407   |   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> | Survivors     | 331±121   | –        | 325±151   | : |

Data shown as mean ± standard deviation.

PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>, oxygen partial pressure/ inspired fraction ratio.



**Figure 2:** ROC curves for *Simplified Acute Physiology Score II* (triangles) and lactate (squares)

**Table 3**  
Receiver operating characteristics curves at study admission

| Variable   | Área Mortality | Área Complications |
|--|----------------|--------------------|
| <b><i>Simplified Acute Physiology Score II</i></b> | 0.705          | 0.678              |
| Blood lactate (mEq/l)                              | 0.583          | 0.646              |
| Arterial bicarbonate                               | 0.452          | 0.375              |
| Mean arterial pressure (mmHg)                      | 0.325          | 0.377              |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)          | 0.235          | 0.249              |
| Urinary output (ml)                                | 0.373          | 0.422              |
| Heart rate (bat/min)                               | 0.560          | 0.573              |

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, oxygen partial pressure and inspired fraction ratio

## DISCUSSION

The search for the optimal marker of adequate resuscitation continues. Intensivists agreed that traditional markers, such as blood pressure or urine output, are not sufficient indicators of adequate global perfusion. It is important to find a reliable indicator of perfusion since most deaths in the ICU are secondary to multiple organ failure, an end product of persistent hypoperfusion [20]. The optimal marker of adequate resuscitation would possess a number of desirable qualities: accuracy, ease and rapidity of acquisition, reproducibility in a broad variety of critical clinical condition or to resuscitation. This study is a prospective examination of blood lactate as one of the more widely used markers of hypoperfusion. Lactate is a byproduct of anaerobic metabolism, elevated in hypoperfusion states when pyruvate cannot enter the Krebs cycle due to insufficient oxygen supply and it is shunted to lactate. In states of global hypoperfusion, lactate production exceeds its rate of metabolism and the blood lactate levels rise. Elevated blood lactate has been correlated strongly with mortality in many types of shock [4, 6-11, 21, 22]. The rapidity at which lactate is cleared from the blood during resuscitation better correlates with outcome, including mortality or organ failure, than a single measurement of lactate [6, 11-14]. Other markers of metabolic acidosis, such as base deficit or bicarbonate, have been used to evaluate resuscitation after trauma or septic shock [4, 13, 23, 24]. In these studies, blood lactate levels were also elevated. Serum lactate and base deficit do not appear to be always linked. Abnormalities in the hypoperfusion states, consistent results among different providers, and rapidity of change in response to change in acid—base environment from the administered base, alterations in the body's buffer base, renal dysfunction, and electrolyte abnormalities have all been postulated as causes of this observed uncoupling. It seems this is the case for base deficit or bicarbonate in several studies studying different populations of critically ill patients in a context of a completed clinically global resuscitation. In contrast, there is consistent

evidence that significant hyperlactatemia and dangerous hypoperfusion can exist despite lack of acidosis [6, 8-10, 25]. In addition, the use of lactate as an endpoint of resuscitation is based on a substantial body of literature, including multiple prospective studies in trauma patients, in surgical patients, in septic patients, and in mixed populations of critically ill patients [8, 13, 18, 26].

Our hypothesis states that patients without signs of clinical shock can still be hypoperfused and are at risk for complications. We therefore studied high-risk surgical patients that have had a stable hemodynamic course during surgery and immediately after admission to the ICU. The results of this study indicate that the lactate level is superior to several clinical markers of shock or organ failure, including the heart rate, diuresis and the mean arterial pressure, or indices of metabolic acidosis. Lactate levels at admission ( $P$ =not significant) and after 12 hours ( $P=0.012$ ) separated survivors and nonsurvivors. In addition, persistent hyperlactatemia showed by the nonsurvivors at 48 hours correlates with a poor clinical outcome in accordance with previous observations. These data probably reflect a continuous and insufficient resuscitation. However, 29 survivors were discharged and one patient died before 48 hours, reducing the possibility to find statistically significant differences after 48 hours. We found that both lactate and bicarbonate showed a similar course for survivors and for nonsurvivors with time. The receiver operating characteristics curves, however, showed that lactate was significantly superior to any metabolic or hemodynamic variable and was comparable with SAPS II as a predictor of mortality or morbidity at admission to the ICU. Similar to our previous results in septic patients, or other studies in trauma, the lactate level of surgical or burn patients was found to be a significant predictor of mortality, while base deficit or bicarbonate failed to achieve clinical significance [6,8-10,25]. Blood lactate levels, particularly when hemodynamic alterations are taken into consideration, seem to have a similar value in identifying survivors when compared with more sophisticated scores like SAPS II or Acute

Physiology and Chronic Health Evaluation II. In addition, and at the bedside, lactate values may give better relevant clinical information of what is occurring with the patient over time. Blood lactate concentrations are easily obtained and measured when compared with other monitoring variables, even before any invasive monitoring is available. Nevertheless, determinations of lactate concentrations have their limitations, especially in septic conditions when metabolic conditions can be complex (increased aerobic production, altered clearance in the liver and other organs, washout of accumulated lactate in the tissues, extracorporeal renal support with hemofiltration) [27-33]. Few patients in our study were septic or had liver dysfunction at admission to the study. None were actively resuscitated during the surgery and immediately after, and, finally, no patient was under extracorporeal renal support. Lung lactate production is significantly elevated in acute lung injury, particularly in septic conditions [34, 35]. The nonsurvivors had a lower (P=not significant)  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio than the survivors. We did not measure the lactate gradient across the lung to verify whether the nonsurvivors had an increased lactate production by the lungs. However, no correlation was found between lactate levels and the  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio, and all patients, including the nonsurvivors, had no evidence of diffuse lung inflammatory processes during the first 48 hours. It is thus probable that hyperlactatemia of our patients was mainly due to hypoperfusion.

This prospective study supports blood lactate levels as a marker of occult hypoperfusion. Blood lactate is reliable in predicting lethality in the early phase after high-risk surgery. Nonetheless, further studies are needed to demonstrate whether the identification and correction of hyperlactatemia may be beneficial in reducing morbidity and mortality in the stable surgical patient.

### **Competing interests**

None declared.

## References

1. Cain SM: Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. **Am J Physiol** 1965, 209:604-610.
2. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT: Pathological supply dependence of O<sub>2</sub> uptake during bacteremia in dogs. **J Appl Physiol** 1987, 63:1487-1492.
3. Zhang H, Rogiers P, Friedman G, Preiser JC, Spapen H, Buurman WA, Vincent JL: Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. **Arch Surg** 1996, 131:767-774.
4. 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, 99:956-962.
5. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL: Oxygen supply dependency can characterize septic shock. **Intensive Care Med** 1998, 24:118-123.
6. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL: Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. **Crit Care Med** 1995, 23:1184-1193.
7. Crowl AC, Young JS, Kahler DM, Claridge JA, Chrzanowski DS, Pomphrey M: Occult hypoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation. **J Trauma** 2000, 48:260-267.
8. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, Butler K, Sawyer RG, Young JS: Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. **J Trauma** 2000, 48:8-14.
9. Jeng JC, Jablonski K, Bridgeman A, Jordan MH: Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. **Burns** 2002, 28:161-166.
10. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC: Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. **Am J Surg** 2003, 185:485-491.
11. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Szomstein S, Simms HH, Ritter G, Nathan IM: Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. **Am J Surg** 2001, 182:481-485.
12. Alves FA, Sant'Anna UL, Oliveira E, Weingartner R, Oliveira E, Friedman G: O valor prognóstico do curso hemodinâmico inicial de pacientes com falência circulatória. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** 1998, 10:68-75.
13. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J: Lactate clearance and survival following injury. **J Trauma** 1993, 35:584-588.

14. 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, 171:221-226.
15. Scalea TM, Maltz S, Yelon J, Trooskin SZ, Duncan AO, Sclafani SJ: Resuscitation of multiple trauma and head injury: role of crystalloid fluids and inotropes. **Crit Care Med** 1994, 22:1610-1615.
16. Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS: The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. **J Trauma** 1999, 47:964-969.
17. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J: A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. **Anesth Analg** 2000, 90:1052-1059.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **N Engl J Med** 2001, 345:1368-1377.
19. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. **J Am Med Assoc** 1993, 270:2957-2963.
20. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. **Chest** 1992, 102:208-215.
21. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). **Circulation** 1970, 41:989-1001.
22. Groeneveld AB, Kester AD, Nauta JJ, Thijs LG: Relation of arterial blood lactate to oxygen delivery and hemodynamic variables in human shock states. **Circ Shock** 1987, 22:35-53.
23. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S: Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. **J Trauma** 1996, 41:769-774.
24. Rutherford EJ, Morris JA Jr, Reed GW, Hall KS: Base deficit stratifies mortality and determines therapy. **J Trauma** 1992, 33:417-423.
25. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM: Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. **J Trauma** 1996, 40:218-222.
26. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. **J Am Med Assoc** 1993, 270:2699-2707.

27. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H: Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. **Am J Physiol** 1986, 250:E634-E640.
28. Preiser JC, Moulart D, Vincent JL: Dichloroacetate administration in the treatment of endotoxin shock. **Circ Shock** 1990, 30:221-228.
29. Curtis SE, Cain SM: Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. **Am Rev Respir Dis** 1992, 145:348-354.
30. Widnell CC, Baldwin SA, Davies A, Martin S, Pasternak CA: Cellular stress induces a redistribution of the glucose trans-porter. **FASEB J** 1990, 4:1634-1637.
31. Hargrove DM, Bagby GJ, Lang CH, Spitzer JJ: Adrenergic blockade does not abolish elevated glucose turnover during bacterial infection. **Am J Physiol** 1988, 254:E16-E22.
32. Woll PJ, Record CO: Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. **Eur J Clin Invest** 1979, 9:397-404.
33. Leavy JA, Weil MH, Rackow EC: 'Lactate washout' following circulatory arrest. **J Am Med Assoc** 1988, 260:662-664.
34. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, Mankad S, Bellomo R, Pinsky MR: Release of lactate by the lung in acute lung injury. **Chest** 1997, 111:1301-1305.
35. De Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent JL: Lactate production by the lungs in acute lung injury. **Am J Respir Crit Care Med** 1997, 156:1099-1104.

## HIPOPERFUSÃO OCULTA ESTÁ ASSOCIADA COM AUMENTO DE MORTALIDADE EM PACIENTES CIRÚRGICOS DE ALTO RISCO ESTÁVEIS HEMODINAMICAMENTE

### RESUMO:

**Contexto:** Nosso objetivo foi examinar se níveis seriados sanguíneos de lactato poderiam ser utilizados como preditores de desfecho.

**Métodos:** Estudamos prospectivamente 44 pacientes cirúrgicos de alto risco, estáveis hemodinamicamente. Valores sanguíneos de lactato, pressão arterial média, frequência cardíaca e débito urinário foram obtidos na admissão dos pacientes, 12, 24 e 48 horas após.

**Resultados:** Os não-sobreviventes (n=7) tiveram níveis de lactato similares ( $3,1 \pm 2,3$  mmol/l contra  $2,2 \pm 1,0$  mmol/l,  $P=$  não significativo [NS]), mas tiveram níveis mais elevados após 12 horas ( $2,9 \pm 1,7$  mmol/l contra  $1,6 \pm 0,9$  mmol/l,  $P= 0,0012$ ); após 24 horas ( $2,1 \pm 0,6$  mmol/l contra  $1,5 \pm 0,7$  mmol/l,  $P=$  NS) e após 48 horas ( $2,7 \pm 1,8$  mmol/l contra  $1,9 \pm 1,4$  mmol/l,  $P=$ NS) quando comparado com sobreviventes. A concentração arterial de bicarbonato aumentou significativamente nos sobreviventes e foi mais elevada do que nos não-sobreviventes após 24 horas ( $22,9 \pm 5,2$  mEq/l contra  $16,7 \pm 3,9$  mEq/l,  $P=0,01$ ) e após 48 horas ( $23,1 \pm 4,1$  mEq/l contra  $17,6 \pm 7,1$  mEq/l,  $P=$  NS). A relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  foi mais elevada inicialmente nos não-sobreviventes ( $334 \pm 121$  mmHg contra  $241 \pm 133$  mmHg,  $P=0,03$ ) e permaneceu elevada por 48 horas. Não houve diferenças significativas para pressão arterial média, frequência cardíaca e oxigenação do sangue arterial entre sobreviventes e não-sobreviventes. As internações em UTI ( $40 \pm 42$  horas contra  $142 \pm 143$  horas,  $P < 0,001$ ) e hospitalar ( $12 \pm 11$  dias contra  $24 \pm 17$  dias,  $P=0,022$ ) foram mais prolongadas para os não-sobreviventes do que para os sobreviventes. O Escore Fisiológico Agudo Simplificado II (**Simplified Acute Physiology Score(SAPS) II**) foi mais elevado entre os não-sobreviventes do que entre os sobreviventes ( $34 \pm 9$  contra  $25 \pm 14$ ,  $P=$  NS). O débito urinário foi pouco menor entre os não-sobreviventes ( $P=$ NS). As áreas sob as curvas

**receiver operator characteristics** foram maiores para o **SAPS II** e o lactato para prever morte.

**Conclusão:** Níveis elevados de lactato estão associados a uma maior taxa de mortalidade e de complicações pós-operatórias em pacientes cirúrgicos de alto risco, estáveis hemodinamicamente.

## INTRODUÇÃO:

Hipoperfusão oculta pode ser caracterizada como um desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio para os tecidos. Foi proposto que o dano orgânico em doença crítica é devido ao transporte inadequado que não é suficiente para as necessidades metabólicas. Hipoperfusão é grandemente responsável pelo risco subsequente de falência de múltiplos sistemas orgânicos. Experimental e clinicamente, sempre que o transporte de oxigênio é inadequado para manter a oxigenação do sangue, os níveis de lactato começam a subir (1-6). Níveis sanguíneos de lactato estão intimamente relacionados com o desfecho de pacientes criticamente enfermos (4, 6-11). Também demonstramos, como outros autores, que a não normalização dos níveis sanguíneos de lactato dentro de um determinado tempo da doença crítica pode estar mais relacionado com o desfecho do que apenas os valores iniciais (6 11-14). Entretanto, a maioria dos estudos demonstrou o valor do lactato em pacientes com sinais clínicos de choque.

Tradicionalmente, a ressuscitação de pacientes cirúrgicos tem sido guiada pela normalização de sinais vitais, tais como pressão arterial, débito urinário e frequência cardíaca; e apenas quando há instabilidade hemodinâmica, a monitorização invasiva é requerida. Entretanto, esses objetivos revelaram a inadequação de se basear apenas em sinais vitais na ressuscitação de pacientes criticamente enfermos (15). O marcador ideal da adequação da ressuscitação deveria ser capaz de avaliar a resolução da hipoperfusão. Houve poucos estudos avaliando o valor prognóstico da hipoperfusão oculta, definida como níveis elevados de lactato sem sinais clínicos de choque em pacientes criticamente enfermos (16). Diversos estudos, do mesmo grupo de investigadores em pacientes vítimas de trauma, demonstraram que hipoperfusão oculta persistente está associada com aumento de morbi-mortalidade, e correção precoce parece melhorar o desfecho (7, 8, 16). Polönen e colaboradores demonstraram, em pacientes de cirurgia cardíaca, que um protocolo orientado por meta, alvejando um nível sanguíneo de lactato normal, pode

encurtar a internação (17). Da mesma forma, Rivers e colaboradores demonstraram que intervenções guiadas por objetivos hemodinâmicos podem diminuir a mortalidade em pacientes com sepse grave, com níveis elevados de lactato (18).

Não houve, previamente, um estudo examinando o valor prognóstico de valores de lactato no desfecho de pacientes cirúrgicos de alto risco, estáveis hemodinamicamente. Assim, conduzimos este estudo para examinar, nesta população, se níveis sanguíneos de lactato seqüenciais poderiam ser utilizados como preditores de desfecho.

### **MATERIAL E MÉTODOS:**

Estudamos 44 pacientes adultos, de forma consecutiva (30 masculinos, 14 femininos), admitidos em uma unidade de tratamento intensivo (UTI) após cirurgia não-cardíaca de alto risco. Os pacientes eram incluídos no estudo se apresentassem pelo menos um dos seguintes critérios de inclusão: procedimento cirúrgico maior para retirada de tumor com duração de duas horas ou mais; correção eletiva de aneurisma de aorta abdominal; idade superior a 70 anos e evidência de reserva funcional limitada (creatinina sanguínea maior que 2,0 mg/dL; fração de ejeção cardíaca inferior a 50%); catástrofe abdominal prévia (pancreatite, peritonite); e doença prévia de algum órgão vital, definido como: insuficiência cardíaca congestiva prévia ou compensada; indícios de cardiopatia isquêmica (infarto do miocárdio prévio, depressão do segmento S-T ao esforço ou ondas Q em eletrocardiograma prévio), arritmia cardíaca em uso de antiarrítmicos, doença pulmonar obstrutiva crônica diagnosticada por espirometria ou doença hepática crônica Child B ou C. Os critérios de exclusão foram instabilidade hemodinâmica antes ou durante a cirurgia e durante a primeira hora de internação na UTI. Estabilidade hemodinâmica foi definida como a manutenção de pressão arterial sistólica acima de 90 mmHg; débito urinário maior que 0,5 ml/kg/h e frequência cardíaca inferior a 120 batimentos por minuto.

Todos os pacientes foram tratados seguindo o mesmo protocolo usado em nossa UTI. Nenhum paciente necessitou de monitorização hemodinâmica com cateter de artéria pulmonar.

#### **AFERIÇÕES E PROTOCOLO DO ESTUDO:**

O estudo foi conduzido na UTI Central do Complexo Hospitalar Santa Casa. Os dados demográficos foram coletados pelo pesquisador e incluíam idade, tipo de cirurgia, mortalidade hospitalar e risco de morte predita pelo escore **SAPS II (Simplified Acute Physiologic Score II)**. Gasometrias arteriais foram determinadas por um analisador comercial (Ciba-Corning, San Diego, CA, USA). Concentrações de lactato sanguíneo foram medidas por técnica enzimática (Cobas Mira Plus; Roche, Indianapolis, IN, USA).

Níveis de lactato sanguíneo, pressão arterial média, frequência cardíaca e débito urinário foram dosados na chegada, 12, 24 e 48 horas de pós-operatório. Gasometrias arteriais foram coletadas diariamente, até sua alta ou óbito na UTI. Foi obtido na admissão o escore **SAPS II (simplified acute physiologic score II)** Outras variáveis, como dados demográficos, bioquímica sanguínea, tempo cirúrgico, de internação em UTI e hospitalar e mortalidade hospitalar, também foram anotadas.

#### **ANÁLISE ESTATÍSTICA:**

Foi utilizado teste **t** de Student para amostras não-pareadas para comparar diferenças entre grupos na admissão do estudo. Mudanças no decorrer do período do estudo foram avaliadas com análise de variância bilateral para amostras repetidas. Determinamos a acurácia das variáveis do estudo construindo suas curvas **Receiver Operating Characteristics (ROC)**. Todos os dados são apresentados como médias  $\pm$  desvio padrão.

**RESULTADOS:**

Os dados clínicos dos 44 pacientes estão sumarizados na tabela 1.

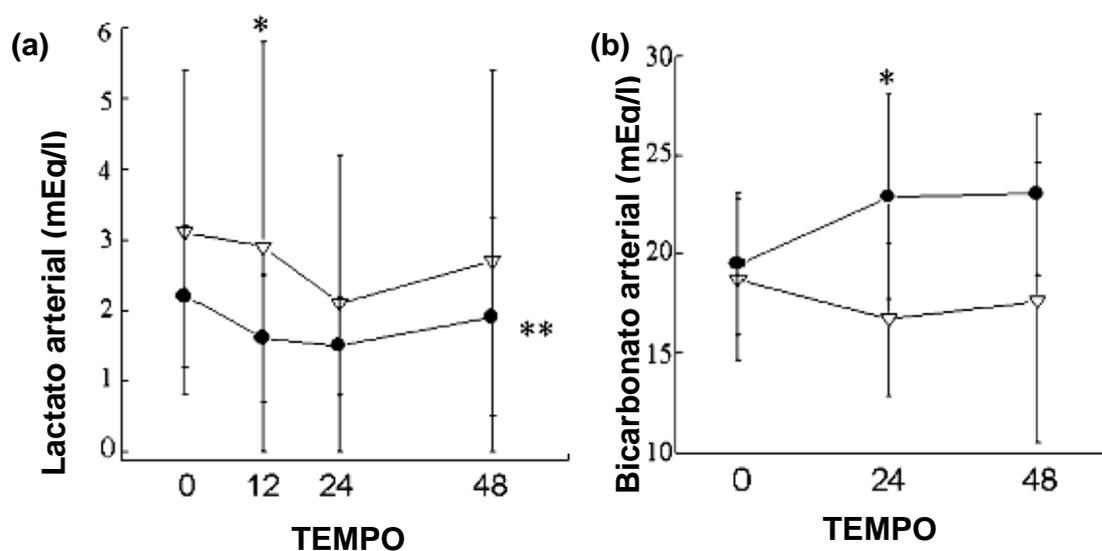
**Tabela 1: Dados Demográficos**

|  | Sobreviventes<br>( <i>n</i> = 37) | Não sobreviventes<br>( <i>n</i> = 7) |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Idade (anos)   | 57±15                             | 66±13                                |
| Internação em UTI (horas)                                | 40±42                             | 142±143**                            |
| Duração da cirurgia (min)                                | 323±109                           | 294±213                              |
| Internação hospitalar (dias)                             | 12±11                             | 24±17*                               |
| Simplified Acute Physiology Score II                     | 25±14                             | 34±9                                 |
| Perda sangüínea trans-operatória (ml)                    | 440±125                           | 580±187                              |
| Diagnóstico cirúrgico                                    |                                   |                                      |
| Carcinoma do esôfago                                     | 9                                 | 2                                    |
| Peritonite ou abscesso                                   | 1                                 | 1                                    |
| Pancreatite, pseudocisto infectado, abscesso pancreático | 2                                 | 1                                    |
| Cirurgia ortopédica de coluna                            | 2                                 |                                      |
| Tumor hepático   | 2                                 |                                      |
| Carcinoma vesicular                                      | 4                                 |                                      |
| Cirurgia geniturinária                                   |                                   | 1                                    |
| Cirurgia vascular maior                                  | 5                                 |                                      |
| Carcinoma do estômago, pâncreas, ducto biliar            | 10                                | 2                                    |
| Outros   | 3                                 |                                      |
| <b>Tabela 1 (continuada)</b>                             |                                   |                                      |
| Diagnósticos clínicos                                    |                                   |                                      |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica                       | 12                                | 3                                    |
| Cardiopatia isquêmica                                    | 7                                 | 1                                    |

|                             |   |   |
|-----------------------------|---|---|
| Insuficiência cardíaca      | 5 | 1 |
| Hepatopatia crônica         | 6 | 2 |
| Insuficiência renal crônica | 3 |   |
| Outros                      | 4 |   |

Dados apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Vinte e nove sobreviventes tiveram alta antes de 48 horas da internação na UTI. Cinco pacientes morreram durante a internação na UTI, quatro por choque séptico. Outros dois pacientes morreram após alta da UTI. A figura 1 mostra as mudanças no lactato arterial e bicarbonato. O nível de lactato sanguíneo dos sobreviventes decresceu significativamente com o tempo, mas permaneceu estável nos não-sobreviventes até 48 horas. Não se encontrou, em qualquer momento, correlação entre lactato e bicarbonato ou excesso de base.



**Figura 1.** Curso do lactato (a) e bicarbonato (b) arteriais ao longo do estudo, em sobreviventes (círculos fechados) e não-sobreviventes (triângulos abertos). (\*) Significância entre os grupos ( $P < 0,05$ ); (\*\*) Significância em relação aos níveis basais ( $P < 0,05$ ).

O período de internação hospitalar e na UTI foi maior entre os não-sobreviventes (tabela 1). O SAPS II foi maior entre os não-sobreviventes ( $P$  não significativo). A relação  $PaO_2/FiO_2$  e o débito urinário tenderam a ser menores, e a

freqüência cardíaca tendeu a ser mais elevada entre os não-sobreviventes. Não houve diferença, na admissão, entre idade ou albumina sérica. Os valores de pressão arterial média e parâmetros de oxigenação arterial foram estatisticamente similares para sobreviventes e não-sobreviventes em qualquer momento (tabela 2).

Nove pacientes (sete não-sobreviventes) desenvolveram complicações como sepse grave, insuficiência respiratória, fístula abdominal e infecção de ferida operatória.

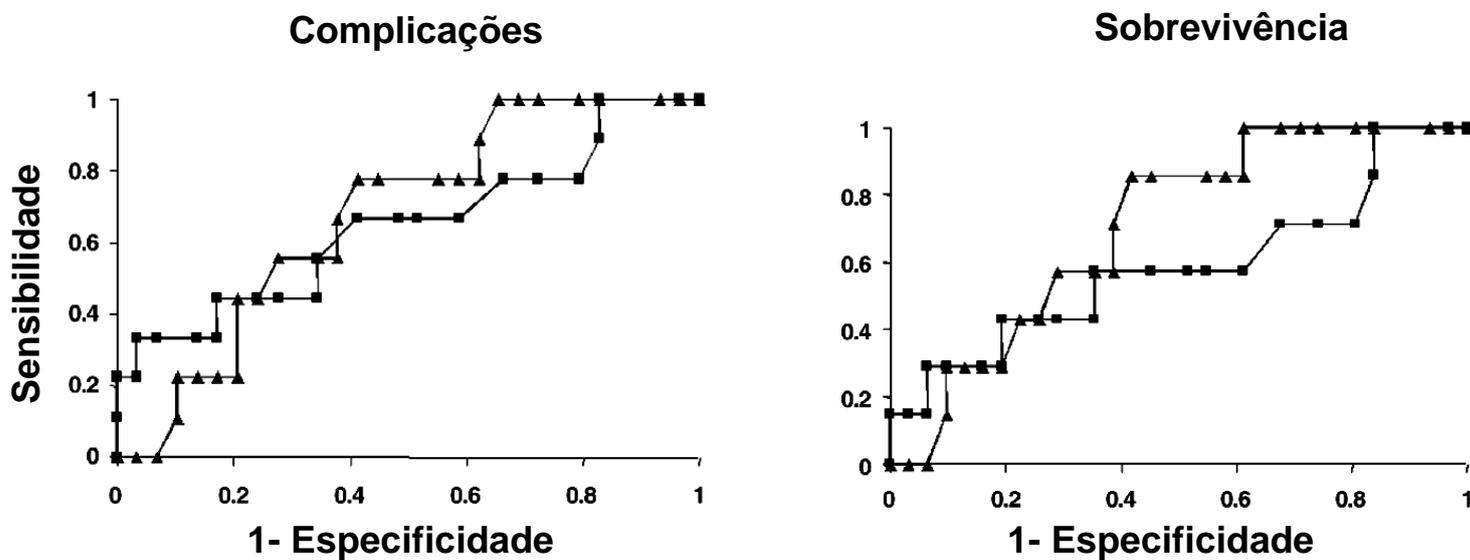
A figura 2 representa as características de operação do receptor para valores iniciais de lactato sangüíneo e SAPS II. A área sob a curva foi maior para o SAPS II e lactato, tanto para predizer complicações ou morte, em relação a qualquer outra variável.

**Tabela 2**  
**Sinais Vitais e Variáveis de Oxigenação**

| Variável                             | Grupo             | Admissão  | 12 horas | 24 horas  |
|--------------------------------------|-------------------|-----------|----------|-----------|
| Pressão arterial média (mmHg)        | Sobreviventes     | 99±25     | 83±20    | 85±15     |
|                                      | Não-sobreviventes | 90±6      | 76±11    | 87±11     |
| Freqüência cardíaca (batimentos/min) | Sobreviventes     | 93±18     | 94±21    | 93±20     |
|                                      | Não-sobreviventes | 96±10     | 107±13   | 111±8     |
| Diurese (ml)                         | Sobreviventes     | 1285±1155 | 1424±861 | 1844±1117 |
|                                      | Não-sobreviventes | 675±389   | 830±563  | 974±407   |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>   | Sobreviventes     | 331±121   | –        | 325±151   |

Dados apresentados como média ± desvio padrão.

PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>, relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio.



**Figura 2:** Curvas ROC para *Simplified Acute Physiology Score II* (triângulos) e lactato (quadrados)

**Tabela 3**  
**Curvas receiver operating characteristics na admissão ao estudo**

| Variável   | Área mortalidade | Área complicações |
|--|------------------|-------------------|
| <b><i>Simplified Acute Physiology Score II</i></b> | 0.705            | 0.678             |
| Lactato sangüíneo (mEq/l)                          | 0.583            | 0.646             |
| Bicarbonato arterial                               | 0.452            | 0.375             |
| Pressão arterial média (mmHg)                      | 0.325            | 0.377             |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)          | 0.235            | 0.249             |
| Débito urinário (ml)                               | 0.373            | 0.422             |
| Freqüência cardíaca (bat/min)                      | 0.560            | 0.573             |

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, relação pressão parcial e fração inspirada de oxigênio.

**DISCUSSÃO:**

A pesquisa pelo marcador ótimo de adequação da ressuscitação continua. Intensivistas concordam que marcadores tradicionais, tais como pressão arterial ou débito

urinário, não são indicadores suficientes de perfusão global adequada. É importante achar um indicador de perfusão confiável, uma vez que a maioria das mortes em UTI é devida à falência de múltiplos órgãos, um produto final de hipoperfusão persistente (20).

O marcador ótimo de adequação da ressuscitação teria algumas características desejáveis: acurácia; facilidade e rapidez para obtenção; reprodutibilidade em uma ampla variedade de estados de hipoperfusão; resultados consistentes entre assistentes diferentes e rapidez em responder a mudanças de condições clínicas ou à ressuscitação. Este estudo é um exame prospectivo do lactato sangüíneo como um dos mais utilizados marcadores de hipoperfusão.

O lactato é um subproduto do metabolismo anaeróbio, elevado em estados de hipoperfusão nos quais, devido ao suprimento insuficiente de oxigênio, é convertido em lactato o piruvato não pode entrar no ciclo de Krebs. Em estados de hipoperfusão global a taxa de produção de lactato excede sua eliminação e os níveis sangüíneos começam a subir. Em muitos tipos de choque, o lactato sangüíneo elevado tem sido fortemente correlacionado com mortalidade. A rapidez com que o lactato é eliminado da corrente sangüínea durante a ressuscitação se correlaciona melhor com mortalidade ou falência orgânica do que uma medida isolada de lactato.

Outros marcadores de acidose metabólica, tais como déficit de base ou bicarbonato, têm sido utilizados para avaliar ressuscitação em choque séptico. Nesses estudos, o lactato também estava elevado. Lactato sangüíneo e déficit de base não parecem estar sempre ligados. Anormalidades no equilíbrio ácido-base resultantes da base administrada, alterações na base tampão, disfunção renal e anormalidades eletrolíticas têm sido postuladas como causas dessa discrepância. Por outro lado, há evidência consistente de que hiperlactatemia significativa e hipoperfusão perigosa podem existir a despeito da ausência de acidose (6, 8-10, 25). Ainda, o uso do lactato, como meta de ressuscitação, está baseado em um corpo de literatura substancial, incluindo múltiplos estudos prospectivos em trauma, em pacientes cirúrgicos, sépticos e em população mista de pacientes criticamente enfermos (8, 13, 18, 26).

Nossa hipótese afirma que pacientes sem sinais clínicos de choque podem ainda estar hipoperfundidos e estão sob risco de complicações. Estudamos pacientes cirúrgicos de alto risco que tiveram um curso hemodinâmico estável durante a cirurgia e imediatamente após a internação na UTI. Os resultados deste estudo indicam que o nível sanguíneo de lactato é superior a vários marcadores de choque ou falência orgânica, incluindo frequência cardíaca, diurese e pressão arterial média, ou índices de acidose metabólica. Níveis de lactato na admissão (P não significativo) e em 12 horas (P=0,012) separaram sobreviventes de não-sobreviventes. Ainda, hiperlactatemia persistente presente nos não-sobreviventes em 48 horas correlacionou-se com pior desfecho clínico em concordância com observações prévias. Esses dados provavelmente refletem ressuscitação contínua e insuficiente. Entretanto, 29 sobreviventes tiveram alta da UTI e um paciente morreu antes de 48 horas, reduzindo a possibilidade de achar diferenças estatisticamente significativas em 48 horas.

Demonstramos que tanto o lactato como o bicarbonato tiveram um curso similar entre sobreviventes e não-sobreviventes no decorrer do tempo. Entretanto, as curvas **receiver operating characteristics**, demonstraram que o lactato foi superior a qualquer variável metabólica ou hemodinâmica e foi comparável ao SAPS II como preditor de mortalidade ou morbidade na internação na UTI (tabela 3). Similar aos nossos resultados prévios em pacientes sépticos, ou outros estudos em trauma, o nível de lactato de pacientes cirúrgicos ou queimados foi um bom preditor de mortalidade, enquanto que o déficit de base, ou o bicarbonato, não obtiveram significância clínica (6, 8-10, 25). Níveis sanguíneos de lactato, particularmente quando alterações hemodinâmicas são levadas em consideração, parecem ter um valor similar a escores sofisticados como o SAPS II ou o **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)** para identificar sobreviventes de não-sobreviventes. Ainda, e à beira do leito, o lactato pode fornecer informações clínicas relevantes sobre o que está acontecendo com o paciente com o passar do tempo.

Concentrações sanguíneas de lactato são facilmente obtidas e interpretadas em comparação com outras variáveis de monitorização, e mesmo antes que qualquer monitorização invasiva esteja disponível. Não obstante, determinações de concentrações de lactato têm suas limitações, especialmente em condições sépticas, quando condições metabólicas podem ser complexas (produção anaeróbica aumentada, depuração alterada no fígado e outros órgãos, eliminação de lactato acumulado nos tecidos, suporte renal extra-corpóreo com ultrafiltração) (27-33). Em nosso estudo, poucos pacientes estiveram sépticos ou tiveram disfunção hepática ao entrar na investigação. Nenhum foi ativamente ressuscitado durante a cirurgia ou imediatamente após e, finalmente, nenhum paciente necessitou suporte renal extra-corpóreo.

A produção de lactato está significativamente elevada em lesão pulmonar aguda, particularmente em condições sépticas. Os não-sobreviventes tiveram uma relação  $PaO_2/FiO_2$  inferior aos sobreviventes ( $P=$  não significativo). Não medimos o gradiente transpulmonar de lactato para verificar se os não-sobreviventes tiveram produção de lactato pelos pulmões. Entretanto, não houve correlação entre a relação  $PaO_2/FiO_2$  e lactato, e nenhum paciente, incluindo os não-sobreviventes, teve evidência de lesão pulmonar inflamatória difusa durante as primeiras 48 horas. É, então, provável que a hiperlactatemia dos nossos pacientes foi principalmente devida à hipoperfusão.

### **CONCLUSÃO:**

Este estudo prospectivo reforça os níveis sanguíneos de lactato como marcadores de hipoperfusão oculta. Lactato sanguíneo foi confiável para prever mortalidade na fase precoce após cirurgia de alto risco. Não obstante, estudos posteriores são necessários para demonstrar se a identificação e correção da hiperlactatemia podem reduzir morbidade e mortalidade em pacientes cirúrgicos estáveis hemodinamicamente.

## REFERÊNCIAS

1. Cain SM: Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. **Am J Physiol** 1965, 209:604-610.
2. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, Wood LD, Schumacker PT: Pathological supply dependence of O<sub>2</sub> uptake during bacteremia in dogs. **J Appl Physiol** 1987, 63:1487-1492.
3. Zhang H, Rogiers P, Friedman G, Preiser JC, Spapen H, Buurman WA, Vincent JL: Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. **Arch Surg** 1996, 131:767-774.
4. 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, 99:956-962.
5. Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL: Oxygen supply dependency can characterize septic shock. **Intensive Care Med** 1998, 24:118-123.
6. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL: Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. **Crit Care Med** 1995, 23:1184-1193.
7. Crowl AC, Young JS, Kahler DM, Claridge JA, Chrzanowski DS, Pomphrey M: Occult hypoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation. **J Trauma** 2000, 48:260-267.
8. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, Butler K, Sawyer RG, Young JS: Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. **J Trauma** 2000, 48:8-14.
9. Jeng JC, Jablonski K, Bridgeman A, Jordan MH: Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. **Burns** 2002, 28:161-166.
10. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC: Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. **Am J Surg** 2003, 185:485-491.
11. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Szomstein S, Simms HH, Ritter G, Nathan IM: Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. **Am J Surg** 2001, 182:481-485.
12. Alves FA, Sant'Anna UL, Oliveira E, Weingartner R, Oliveira E, Friedman G: O valor prognóstico do curso hemodinâmico inicial de pacientes com falência circulatória. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** 1998, 10:68-75.

13. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J: Lactate clearance and survival following injury. **J Trauma** 1993, 35:584-588.
14. 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, 171:221-226.
15. Scalea TM, Maltz S, Yelon J, Trooskin SZ, Duncan AO, Sclafani SJ: Resuscitation of multiple trauma and head injury: role of crystalloid fluids and inotropes. **Crit Care Med** 1994, 22:1610-1615.
16. Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS: The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. **J Trauma** 1999, 47:964-969.
17. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J: A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. **Anesth Analg** 2000, 90:1052-1059.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **N Engl J Med** 2001, 345:1368-1377.
19. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. **J Am Med Assoc** 1993, 270:2957-2963.
20. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. **Chest** 1992, 102:208-215.
21. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). **Circulation** 1970, 41:989-1001.
22. Groeneveld AB, Kester AD, Nauta JJ, Thijs LG: Relation of arterial blood lactate to oxygen delivery and hemodynamic variables in human shock states. **Circ Shock** 1987, 22:35-53.
23. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S: Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. **J Trauma** 1996, 41:769-774.
24. Rutherford EJ, Morris JA Jr, Reed GW, Hall KS: Base deficit stratifies mortality and determines therapy. **J Trauma** 1992, 33:417-423.
25. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM: Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. **J Trauma** 1996, 40:218-222.

26. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *J Am Med Assoc* 1993, 270:2699-2707.
27. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H: Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986, 250:E634-E640.
28. Preiser JC, Moulart D, Vincent JL: Dichloroacetate administration in the treatment of endotoxin shock. *Circ Shock* 1990, 30:221-228.
29. Curtis SE, Cain SM: Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:348-354.
30. Widnell CC, Baldwin SA, Davies A, Martin S, Pasternak CA: Cellular stress induces a redistribution of the glucose trans-porter. *FASEB J* 1990, 4:1634-1637.
31. Hargrove DM, Bagby GJ, Lang CH, Spitzer JJ: Adrenergic blockade does not abolish elevated glucose turnover during bacterial infection. *Am J Physiol* 1988, 254:E16-E22.
32. Woll PJ, Record CO: Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur J Clin Invest* 1979, 9:397-404.
33. Leavy JA, Weil MH, Rackow EC: 'Lactate washout' following circulatory arrest. *J Am Med Assoc* 1988, 260:662-664.
34. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, Mankad S, Bellomo R, Pinsky MR: Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest* 1997, 111:1301-1305.
35. De Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent JL: Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:1099-1104.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS:**

Em nosso estudo, pressão arterial, frequência cardíaca e débito urinário não foram capazes de prever o desfecho de pacientes cirúrgicos, estáveis hemodinamicamente. Este achado está em conformidade com outros estudos previamente publicados, em outras populações.

Também demonstramos que pacientes que não reduziram o lactato sanguíneo em até 48 horas tiveram evolução desfavorável, sugerindo que metabolismo anaeróbio pode ser prejudicial para esta população, ainda que por poucas horas.

Até o momento, não se identificou ensaio clínico randomizado visando ressuscitação de pacientes cirúrgicos guiado por metas hemodinâmicas, como já se verificou em pacientes com sepse grave e choque séptico. A hipótese de que esta forma de ressuscitação é mais eficiente em pacientes cirúrgicos, estáveis hemodinamicamente ainda deve ser estudada.