

Otávio Tavares Ranzani^{1,2}, Mariana Barbosa Monteiro¹, Elaine Maria Ferreira³, Sergio Ricardo Santos¹, Flavia Ribeiro Machado^{3,4}, Danilo Teixeira Noritomi¹, em nome do "Grupo de Cuidados Críticos Amil"

Reclassificando o espectro de pacientes sépticos com o uso do lactato: sepse grave, choque críptico, choque vasoplégico e choque disóxico

Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Paulistano - São Paulo (SP), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.
3. Instituto Latino Americano de Sepse - São Paulo (SP), Brasil.
4. Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: A definição atual de sepse grave e choque séptico inclui um perfil heterogêneo de pacientes. Embora o valor prognóstico de hiperlactatemia seja bem estabelecido, ela está presente em pacientes com ou sem choque. Nosso objetivo foi comparar o prognóstico de pacientes sépticos estratificando-os segundo dois fatores: hiperlactatemia e hipotensão persistente.

Métodos: Este estudo é uma análise secundária de um estudo observacional conduzido em dez hospitais no Brasil (Rede Amil - SP). Pacientes sépticos com valor inicial de lactato das primeiras 6 horas do diagnóstico foram incluídos e divididos em 4 grupos segundo hiperlactatemia (lactato >4mmol/L) e hipotensão persistente: (1) sepse grave (sem ambos os critérios); (2) choque críptico (hiperlactatemia sem hipotensão persistente); (3) choque vasoplégico (hipotensão persistente sem hiperlactatemia); e (4) choque disóxico (ambos os critérios).

Resultados: Foram analisados 1.948 pacientes, e o grupo sepse grave constituiu 52% dos pacientes, seguido por 28% com choque vasoplégico, 12% choque disóxico e 8% com choque críptico. A sobrevida em 28 dias foi diferente entre os grupos ($p<0,001$), sendo maior para o grupo sepse grave (69%; $p<0,001$ versus outros), semelhante entre choque críptico e vasoplégico (53%; $p=0,39$) e menor para choque disóxico (38%; $p<0,001$ versus outros). Em análise ajustada, a sobrevida em 28 dias permaneceu diferente entre os grupos ($p<0,001$), sendo a maior razão de risco para o grupo choque disóxico (HR=2,99; IC95% 2,21-4,05).

Conclusão: A definição de pacientes com sepse inclui quatro perfis diferentes, se considerarmos a presença de hiperlactatemia. Novos estudos são necessários para melhor caracterizar pacientes sépticos e gerar conhecimento epidemiológico, além de possível adequação de tratamentos dirigidos.

Descritores: Infecção; Sepse; Choque; Ácido láctico

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 12 de outubro de 2013
Aceito em 28 de novembro de 2013

Autor correspondente:

Otávio Tavares Ranzani
Departamento de Cuidados Críticos - Rede AMIL
Rua Martiniano de Carvalho, 741
CEP: 01321-001 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: otavioranzani@yahoo.com.br
DOI: 10.5935/0103-507X.20130047

INTRODUÇÃO

A sepse continua um grande desafio para a saúde pública, mesmo após anos de estudo e progressão em seu entendimento.⁽¹⁻³⁾ Sua incidência vem aumentando nos últimos anos e a mortalidade associada a ela permanece alta, com grande variabilidade entre países e continentes.⁽³⁻⁶⁾ Para melhor estratificação da sepse, o lactato sérico tem sido utilizado universalmente.⁽⁷⁻¹²⁾ A literatura atual apresenta bons resultados, tanto quanto ao seu uso como medida prognóstica, quanto para decisão terapêutica e classificação clínica para inclusão em estudos randomizados e *benchmarking*.^(9-11,13-16)

A definição atual de sepse grave pressupõe a presença de disfunções orgânicas associadas à infecção, incluindo a lactatemia como variável.⁽⁷⁾ Choque

séptico é definido pela presença de sepse associada à hipotensão persistente, após reposição volêmica adequada, e necessidade de droga vasoativa.⁽⁷⁾ Porém, os doentes sépticos classificados como sepse grave ou choque séptico apresentam grande variabilidade no que tange a fenótipo, desfecho clínico e prognóstico.^(7,17-21) Dois perfis de pacientes são o choque séptico clássico e o choque críptico, caracterizado como sepse grave associada a lactato sérico >4 mmol/L. Dois estudos mostraram não haver diferença de mortalidade entre os dois perfis.^(19,21) Recentemente, outros dois estudos reclassificaram os pacientes com choque séptico clássico, nomeando de choque disóxico os pacientes com hiperlactatemia e choque vasoplégico aqueles com hipotensão persistente sem hiperlactatemia.^(17,20) Pacientes com choque vasoplégico tiveram melhor desfecho em relação a pacientes com choque disóxico.

Poucos estudos abordaram esse tópico na literatura atual, sendo um tema de fundamental importância no manejo e classificação da sepse. Ademais, nenhum estudo comparou os novos grupos entre si. Assim, o presente estudo teve como objetivo principal comparar pacientes com sepse grave sem hipoperfusão, pacientes com choque críptico, choque vasoplégico e choque disóxico. Secundariamente, objetivou-se avaliar se valores intermediários de lactato inicial no grupo de pacientes com sepse grave exercem papel no prognóstico dos mesmos.

MÉTODOS

Este trabalho constitui uma análise *post-hoc* de uma coorte retrospectiva, multicêntrica e observacional realizada por meio de análise de base de dados coletada prospectivamente.⁽²²⁾ Os pacientes foram incluídos de maio de 2010 a janeiro de 2012, tendo sido admitidos em dez hospitais da Rede Amil em São Paulo. Destes, 1 hospital é especializado em doenças cardíacas e outros 9 hospitais são gerais, constituindo 1.650 leitos, sendo 191 leitos em unidades de terapia intensiva (UTI).

A base de dados foi construída em parceria com o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS).⁽²³⁾ Os dados foram coletados usando formulário eletrônico fornecido pelo ILAS, baseados nos pacotes da Campanha de Sobrevivência à Sepse (CSS).⁽²⁴⁾ Em cada hospital, uma enfermeira foi responsável pela inclusão dos dados na base. Esses dados foram coletados prospectivamente, utilizando-se folha de coleta de dados desenhada especificamente para este estudo, preenchida pela equipe assistencial do momento do diagnóstico da sepse até as primeiras 24 horas da ressuscitação. Para a coleta dos dados, a enfermeira também realizou revisão de prontuários. Durante toda a coleta,

armazenamento e análise dos dados, a privacidade dos pacientes foi mantida em sigilo, visto que todos os casos foram identificados somente com número. A Comissão de Pesquisa e Ética do hospital referência, o Hospital Pró-Cardíaco, aprovou a análise retrospectiva e a publicação dos dados em nome de toda rede (protocolo número 104.931), sendo dispensada a necessidade de assinatura de termo de consentimento esclarecido.

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico conforme as definições da conferência de consenso em sepse,^(7,25) diagnosticados em todas as áreas do hospital (pronto-socorro, enfermaria e UTI), sendo incluído somente o primeiro episódio de sepse. Critérios de exclusão constituíram-se de pacientes com menos de 18 anos, recebendo cuidados paliativos ou aqueles que recusaram tratamento intensivo. Para este estudo, consideramos critério de exclusão pacientes sem coleta de lactato inicial dentro das 6 primeiras horas do diagnóstico. Esse valor de corte para inclusão foi escolhido por ser a janela de tempo recomendada para condutas terapêuticas de ressuscitação.⁽⁷⁾

Definições

Sepse grave foi definida com a presença de dois ou mais sinais de síndrome da resposta inflamatória sistêmica decorrentes de processo infeccioso comprovado ou suspeito e ao menos uma disfunção orgânica associada à sepse. Choque séptico foi considerado quando a hipotensão associada à sepse foi refratária à reposição volêmica adequada, com subsequente necessidade de uso de vasopressores. Considerou-se como disfunção orgânica: hipotensão (pressão arterial sistólica <90mmHg ou pressão arterial média <65mmHg ou diminuição >40mmHg na pressão sistólica); infiltrado bilateral na radiografia de tórax e relação pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 ou necessidade de oxigênio suplementar para manter saturação de oxigênio >90% (excluída a necessidade prévia de oxigênio); bilirrubina sérica total >2mg/dL; débito urinário $\leq 0,5\text{mL/kg/hora}$ por mais de 2 horas ou creatinina >2mg/dL; plaquetas $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$, relação normatizada internacional >1,5 ou tempo de tromboplastina parcial ativada >60 segundos e lactato sérico $\geq 2\text{mmol/L}$.⁽⁷⁾

Na definição de hipoperfusão sistêmica, foi usado o lactato arterial ou lactato venoso central como marcador de hipoperfusão. Utilizamos o valor de corte de 4mmol/L, ao invés de 2-2,5mmol/L como usado por outros, por ser aquele o valor que atualmente determina mudança de conduta na ressuscitação desses pacientes, segundo a

CSS.⁽⁷⁾ Já a presença de choque críptico foi considerada quando os pacientes tinham critérios de sepse grave e hipoperfusão sistêmica.⁽¹⁹⁾ Pacientes com critério de choque séptico, porém sem hipoperfusão sistêmica, foram considerados em choque vasoplégico⁽²⁰⁾ e a presença de choque disóxico foi considerada quando os pacientes tinham critério de choque séptico e apresentavam também hipoperfusão sistêmica.⁽²⁰⁾

Para classificar os pacientes nos quatro grupos acima definidos, fizemos uma classificação retrospectiva utilizando duas variáveis já especificadas em nossa base de dados: hipotensão persistente a despeito de expansão volêmica adequada e nível sérico inicial de lactato.

Foram coletados dados demográficos (idade e gênero), características clínicas (temperatura, frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistêmica, nível de consciência e calafrios) e laboratoriais (glicemia, lactato, leucócitos) no momento do diagnóstico. Também foram coletados os escores de gravidade, no momento do diagnóstico, *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA),⁽²⁶⁾ o local de diagnóstico da sepse (enfermaria, pronto-socorro ou UTI), o sítio de infecção e a adequação ao pacote de medidas para ressuscitação de pacientes sépticos. Como desfecho primário, avaliamos a sobrevivência em 28 dias após o diagnóstico de sepse. Como secundário, a mortalidade hospitalar e o tempo de permanência na UTI e no hospital.

Análise estatística

Para análise de distribuição dos dados, foi realizada uma análise visual de histogramas e o teste de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk, quando apropriado. Para variáveis contínuas, os dados foram apresentados como média e desvio padrão ou mediana e interquartis, se distribuídos de forma normal ou não normal, respectivamente. Para variáveis categóricas, os dados foram apresentados como porcentagens.

Segundo os critérios definidos acima, os pacientes foram divididos em quatro grupos: (1) sepse grave; (2) choque críptico; (3) choque vasoplégico e (4) choque disóxico. As variáveis contínuas foram comparadas entre os quatro grupos por análise de variância (ANOVA) para aquelas com distribuição normal e com o teste de Kruskal-Wallis para aquelas com distribuição não normal. Para comparações *post-hoc*, utilizamos a correção proposta por Bonferroni. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste exato de Fisher ou o teste qui-quadrado, quando apropriado.

Para a análise de sobrevivência em 28 dias dentre os 4 grupos, utilizamos o método de Kaplan-Meier; a probabilidade de sobrevivência entre os grupos foi analisada pelo teste de *log-rank* e, para comparações múltiplas *post-hoc*, utilizamos o método de Holm-Sidak. Por meio do modelo de regressão de Cox, avaliamos o efeito de cada grupo na sobrevivência em 28 dias, tanto ajustado e não ajustado. Para o modelo ajustado, inserimos pelo método *enter* variáveis pré-especificadas, baseado na literatura atual. Criamos dois modelos: um que considera idade, APACHE II e SOFA no Modelo A; e idade, APACHE II, SOFA, uso de antibiótico precoce, local de diagnóstico e hospital de origem no Modelo B. Calculou-se o *hazard ratio* (HR) e seu respectivo intervalo de confiança (CI95%) para cada grupo, tendo o grupo sepse grave como referência. Para os modelos da regressão de Cox, testamos interações de segunda ordem entre idade, APACHE II e SOFA. Para análise entre a variável contínua lactato e o desfecho mortalidade hospitalar nos pacientes com sepse grave e choque séptico, foi ajustada uma função não linear, ponderada local, denominada *Locally Weighted Scatterplot Smoothing* (LOESS).

Um valor bicaudal de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises e os gráficos foram realizadas por meio dos softwares *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL); *SigmaPlot* 12.0 (*Systat Software*, San Jose, CA); e *R* v3.0.2 (*R Development Core Team* 2013).⁽²⁷⁾

RESULTADOS

No período de maio de 2010 a janeiro de 2012, 2.120 pacientes com sepse grave ou choque séptico foram incluídos, sendo que 68 deles não tiveram a coleta de lactato e em 104 a primeira coleta ocorreu após 6 horas do diagnóstico. Ao final, analisaram-se 1.948 pacientes, excluindo-se 172 (8%) deles (Figura 1). O tempo decorrido entre o diagnóstico e a coleta do lactato foi de 19 (5-45) minutos.

A prevalência de diagnóstico inicial de sepse grave e choque séptico foi de 1.180 (61%) e 768 (39%), respectivamente. Entre os pacientes com sepse grave, 1.018 (86%) não apresentaram critério de hipoperfusão, enquanto 162 (14%) foram classificados como choque críptico. Choque vasoplégico esteve presente em 549 (72%) dos pacientes com diagnóstico inicial de choque séptico, enquanto choque disóxico foi diagnosticado em 219 (28%) (Tabela 1).

Os pacientes apresentaram idade média de 60 anos, com diferença significativa entre os quatro grupos ($p < 0,001$), sendo que os pacientes do grupo choque vasoplégico tinham

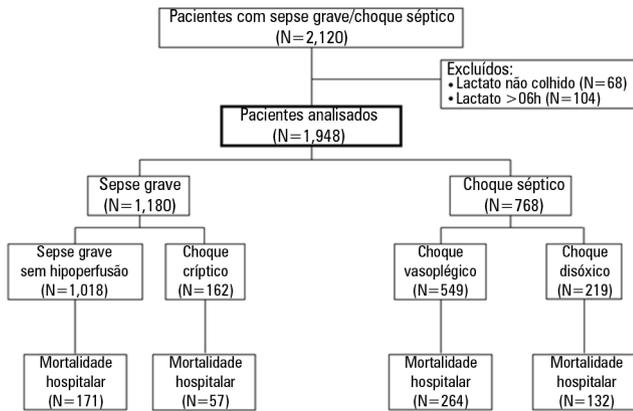


Figura 1 - Diagrama do estudo.

idade mais elevada do que aqueles com sepse grave sem hipoperfusão e choque críptico. O gênero masculino constituiu 47% dos pacientes, e a maioria deles foi diagnosticada no pronto-socorro. O grupo choque vasoplégico apresentou um padrão diferente dos demais, sendo menos frequentemente diagnosticado no pronto-socorro em comparação tanto ao grupo sepse grave sem hipoperfusão como ao grupo choque críptico. O sítio de infecção mais frequente foi o pulmonar, seguido do trato urinário e abdominal (Tabela 1).

No momento do diagnóstico, as prevalências de febre, hipotermia, taquicardia e leucopenia foram diferentes entre os grupos ($p < 0,001$). O grupo sepse grave sem hipoperfusão apresentou mais frequentemente febre, hipotermia e leucopenia em comparação ao grupo choque disóxico. Nos pacientes com sepse grave, hipotensão arterial responsiva a volume esteve presente em 49 e 38% dos pacientes sem e com hipoperfusão, respectivamente. A gravidade dos pacientes também foi diferente ao diagnóstico, sendo que o escore de APACHE II variou entre 15 ± 6 nos pacientes com sepse grave sem hipoperfusão e 24 ± 8 nos pacientes com choque disóxico ($p < 0,001$), com aumento significativamente progressivo entre os quatro grupos (Tabela 1). Quanto ao escore SOFA, pacientes com choque disóxico apresentaram maior pontuação (10 [8-13]), sendo que não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com sepse grave sem hipoperfusão e aqueles com choque críptico (3 [2-5] versus 4 [2-6]; $p = 0,20$, respectivamente).

A sobrevida em 28 dias foi diferente entre os 4 grupos (log-rank test: $p < 0,001$, Figura 2). Na análise de subgrupos, os pacientes do grupo com choque críptico e choque vasoplégico tiveram sobrevida semelhante ($p = 0,39$), enquanto nos demais grupos, a diferença foi significativa ($p < 0,001$). Após ajustar para idade, APACHE II e SOFA (Modelo A, Tabela 2), a sobrevida nos 4 grupos também foi diferente ($p < 0,001$), sendo que o grupo choque

disóxico apresentou maior risco ajustado (Beta=1,095, HR=2,99, IC95%=2,21-4,05; $p < 0,001$). Os resultados foram similares para o modelo B (Tabela 2). Nenhuma das interações testadas foi significativa, não sendo assim incluída nos modelos. Na figura 3, estão mostradas as curvas de sobrevida ajustada dos quatro grupos oriundas dos Modelos A e B. A mortalidade hospitalar foi 624 (32%), variando de 16,8% (CI95%=14,4-19,1) para pacientes com sepse grave sem hiperlactatemia para 60,3% (CI95%=53,9-67,1) em pacientes com choque disóxico.

Na figura 4 está plotada a relação entre valores contínuos de lactato e mortalidade hospitalar para os pacientes com diagnóstico de sepse grave e choque séptico, separadamente. Interessantemente, podemos identificar o valor de lactato de 2,0mmol/L a partir do qual o risco de óbito passa a aumentar de forma significativa em ambos os grupos; e também que o risco de morte é maior nos pacientes com choque.

DISCUSSÃO

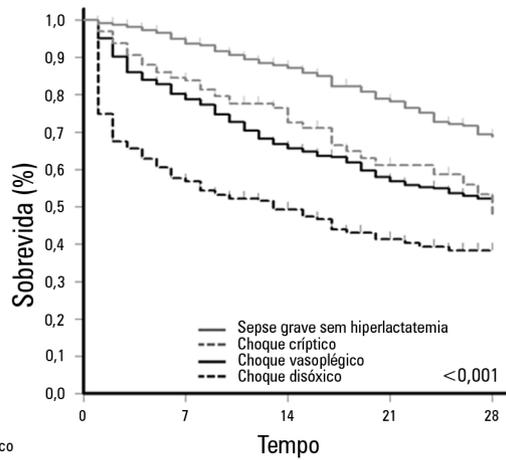
Nossos resultados reafirmam que pacientes com diagnóstico clínico de sepse grave e choque séptico apresentam grande variabilidade de apresentação e desfechos. Demonstramos que o percentual de pacientes com sepse grave e hipoperfusão (choque críptico), no momento do diagnóstico, é relativamente baixo. Da mesma forma, entre os pacientes com choque séptico, é também menor o número dos que tinham hipoperfusão (choque disóxico). Além disso, a sobrevida em 28 dias foi diferente entre os grupos, sendo menor no grupo choque disóxico, porém similar entre pacientes com choque críptico e vasoplégico, apesar dos escores prognósticos serem diferentes entre eles. Também foi possível demonstrar que, entre pacientes com sepse, o risco de morte aumenta consideravelmente quando valores de lactato inicial > 2 mmol/L.

A medida do lactato sérico inicial é aceita como marcador prognóstico e método de avaliação da perfusão tecidual em várias populações de pacientes graves.^(10,11,15,28) Tanto em estudos retrospectivos como prospectivos realizados em pacientes com suspeita de infecção, sua medida trouxe informação prognóstica até mesmo independente do número de disfunções orgânicas.⁽⁸⁾ Além disso, sua medida inicial é, muitas vezes, utilizada como triagem, sendo o gatilho para o início de condutas de ressuscitação da sepse. Neste estudo, os pacientes classicamente portadores de sepse grave e choque séptico⁽³⁾ foram divididos em novos grupos, de acordo com o nível do lactato sérico. Dessa maneira, adicionamos à literatura atual a comparação entre os quatro fenótipos de pacientes sépticos, já que estudos prévios analisaram apenas pacientes com choque séptico

Tabela 1 - Características gerais da amostra de acordo com os grupos

	Sepse grave		Choque séptico		Valor de p
	Lactato <4mmol/L (N=1.018)	Lactato >4mmol/L (N=162)	Lactato <4mmol/L (N=549)	Lactato >4mmol/L (N=219)	
	Sepse grave	Choque crítico	Choque vasoplégico	Choque disóxico	
Idade (anos)	60±22 ^b	60±21 ^d	66±18	63±18	<0,001
Gênero masculino	458 (45)	81 (50)	267 (49)	109 (50)	0,321
APACHE II	15±6 ^{a,b,c}	17±7 ^{d,e}	20±8 ^f	24±8	<0,001
SOFA	3 [2-5] ^{b,c}	4[2-6] ^{d,e}	9 [7-10] ^f	10 [8-13]	<0,001
Lactato (mmol/L)	1,78 [1,2-2,5]	5,25 [4,5-6,6]	2,0 [1,3-2,7]	6,10 [4,8-8,8]	<0,001
Local de diagnóstico da sepse					<0,001
Pronto-socorro	500 (49) ^b	95 (59) ^d	201 (37)	110 (50)	<0,001
Enfermaria	390 (38) ^b	46 (28)	167 (30)	72 (33)	0,004
UTI	128 (13) ^b	21 (13)	181 (33)	37 (17)	<0,001
Sítio de infecção					0,001
Pneumonia	350 (34) ^b	55 (34)	149 (27)	60 (27)	0,012
Trato urinário	165 (16) ^e	32 (20)	99 (18)	54 (25)	0,027
Abdominal	147 (14)	28 (17)	94 (17)	34 (16)	0,501
Relacionada a cateter	63 (6)	10 (6)	48 (9)	23 (11)	0,070
Ferida operatória	51 (5)	14 (9)	43 (8)	15 (7)	0,084
Meningite	58 (6)	7 (4)	16 (3)	11 (5)	0,100
Ossos	25 (3)	1 (1)	9 (2)	3 (1)	0,317
Endocardite	-	1 (1)	2 (1)	1 (1)	0,188
Outros	159 (16) ^{a,c}	14 (9) ^d	89 (17) ^e	18 (9)	0,004
Apresentação clínica ao diagnóstico					
Febre	359 (35) ^c	47 (29)	152 (28)	46 (21)	<0,001
Hipotermia	165 (16) ^e	29 (18)	102 (19)	60 (27)	0,002
Taquicardia	780 (77) ^a	143 (88) ^{d,e}	416 (76)	172 (79)	0,006
Taquipneia	562 (55)	100 (62)	290 (53)	131 (60)	0,121
Leucopenia	51 (5) ^c	8 (5) ^b	31 (6) ^f	25 (11)	0,003
Leucocitose	490 (48)	80 (49)	284 (52)	101 (46)	0,444
Hiperglicemia	156 (15) ^b	34 (21)	138 (25)	49 (22)	<0,001
Rebaixamento do nível de consciência	316 (31) ^b	62 (38)	224 (41)	89 (41)	<0,001
Hipotensão arterial	496 (49) ^{b,c}	61 (38) ^{d,e}	549 (100)	219 (100)	0,001
Tratamento recebido ao diagnóstico					
Coleta de hemocultura	870 (86) ^c	141 (87)	445 (81)	177 (81)	0,050
Antibiótico	903 (89)	141 (87)	475 (87)	193 (88)	0,632
Tempo para primeira dose de antibiótico (horas)	0,6 [0,2-1,6]	0,5 [0,1-1,8]	0,7 [0,2-2,3]	0,5 [0,0-2,3]	0,234
Expansão volêmica adequada e vasopressor e necessário	1.010 (99) ^c	156 (96)	512 (93)	214 (98)	<0,001
Desfechos					
Mortalidade hospitalar	16,8 (14,4-19,1)	35,2 (28,4-43,2)	48,1 (43,7-52,1)	60,3 (53,9-67,1)	<0,001
Tempo de estadia (dias)					
UTI	3 [1-7] ^{b,c}	4 [2-9] ^d	7 [3-15] ^f	4 [1-11]	<0,001
Não sobreviventes	8 [3-16] ^c	6 [2-17] ^e	8 [3-16] ^f	2 [1-8]	<0,001
Sobreviventes	3 [1-5] ^{b,c}	3 [1-7] ^{d,e}	7 [4-15]	8 [4-13]	<0,001
Hospitalar	10 [6-17] ^{b,c}	9 [5-18] ^d	14 [7-28] ^f	8 [1-18]	<0,001
Não sobreviventes	12 [6-23] ^{b,c}	9 [3-22] ^e	9 [3-19] ^f	2 [1-9]	<0,001
Sobreviventes	10 [6-17] ^{b,c}	10 [7-17] ^{d,e}	19 [11-33]	17 [11-27]	<0,001

APACHE - *Acute Physiologic Chronic Health Evaluation*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos por número (%), média±desvio padrão ou mediana (25%-75%). * Resultados expressos em % (intervalo de confiança de 95%). ^a Sepse grave versus choque crítico; ^b sepse grave versus choque vasoplégico; ^c sepse grave versus choque disóxico; ^d choque crítico versus choque vasoplégico; ^e choque crítico versus choque disóxico; ^f choque vasoplégico versus choque disóxico.



	Número sobre risco				
	0	7	14	21	28
Sepse grave sem hiperlactatemia	1018	732	368	196	120
Choque crítico	162	114	59	33	20
Choque vasoplégico	549	419	278	194	141
Choque disóxico	219	118	87	48	38

Figura 2 - Curva de sobrevida em 28 dias após o diagnóstico de sepse. Observa-se diferença significativa entre os quatro fenótipos da sepse (*log-rank test*, $p < 0,001$). Em comparações *post-hoc*, a sobrevida dos quatro grupos foram diferentes entre si, exceto na comparação entre o grupo choque crítico e choque vasoplégico ($p = 0,387$).

em relação à presença ou não de hipoperfusão,^(17,18,20) ou compararam o choque crítico com o choque séptico sem considerar a presença ou não de hiperlactatemia nesse último grupo.^(19,21) Nós encontramos, entre os pacientes com hipotensão persistente, 72% sem hiperlactatemia, número maior em relação a estudos prévios que reportaram frequências entre 31 e 50%,^(17,18,20) em casuísticas menores e com a maioria dos pacientes provenientes do setor de emergência. Já entre pacientes com sepse grave, somente 14% apresentava hiperlactatemia, dentro do intervalo previamente descrito de 8 a 25%.^(8,21)

A hipoperfusão oculta foi relatada na literatura tanto em pacientes sépticos como em outros perfis do paciente grave.^(21,29) O fato de a mesma existir e não ser diagnosticada não é surpresa. O desbalanço entre a oferta e o consumo de oxigênio é uma marca de estados de choque, e pressão arterial, frequência cardíaca, débito urinário e outros marcadores

podem ter baixa sensibilidade para detectar sua presença.⁽²¹⁾ Assim, ainda quando os sinais vitais estão normais, pelos outros mecanismos, o lactato sérico pode aumentar. Chama-se esse estado de choque crítico, um conceito do qual há evidência de hipoperfusão, apesar da habilidade do organismo em manter pressão arterial normal com mecanismos compensatórios. Por outro lado, pacientes com hipotensão refratária a volume também podem apresentar níveis séricos de lactato variáveis, não estando clara a relação entre esses níveis e outros parâmetros clínicos. Hernandez et al.⁽¹⁸⁾ mostraram, em pacientes com choque séptico, que a presença ou não de hiperlactatemia não se correlacionou com a idade, comorbidades, origem da sepse ou parâmetros macro-hemodinâmicos, inclusive débito cardíaco. Por outro lado, pacientes com níveis normais de lactato apresentaram melhores parâmetros de microcirculação, com fluxo microcirculatório próximo da normalidade, avaliados por meio de imagens da microcirculação sublingual.⁽¹⁸⁾ Wacharasint et al.⁽³⁰⁾ avaliaram, também em pacientes com choque séptico, a importância de valores intermediários de lactato (*cut-off* para o quartil $Q4 \geq 4,4$ mmol/L). Na coorte original (estudo VASST), a pressão arterial média não diferenciou os grupos de lactato, porém frequência cardíaca e pressão venosa central, sim. Já na coorte de validação, a frequência cardíaca foi semelhante entre os grupos.⁽³⁰⁾ Em 2013, Sterling et al. analisaram 247 pacientes com choque séptico, diferenciando-os entre choque vasoplégico e disóxico, reafirmando os achados anteriores de não haver diferença clinicamente manifesta entre os grupos.⁽²⁰⁾

Por outro lado, na sepse, não só a hipóxia tissular está envolvida no aumento dos níveis de lactato.⁽³¹⁾ Há diversas outras possíveis causas para a elevação desses níveis, o que poderia potencialmente explicar a ausência de manifestações clínicas diretamente ligadas à presença de hiperlactatemia. A disfunção mitocondrial associada à sepse pode reduzir a efetiva utilização de oxigênio pela célula, a despeito de adequada perfusão, levando à hiperlactatemia associada a saturações venosas normais ou mesmo elevadas. Esse é um dos mecanismos potenciais

Tabela 2 - Sobrevida em 28 dias de acordo com os grupos do estudo

	Análise univariada			Modelo A			Modelo B		
	Beta	HR (CI95%)	Valor de p	Beta	HR (CI95%)	Valor de p	Beta	HR (CI95%)	Valor de p
Sepse grave sem hiperlactatemia	Ref.	1	<0,001	Ref.	1	<0,001	Ref.	1	<0,001
Choque crítico	0,792	2,21 (1,59-3,06)	<0,001	0,712	2,01 (1,47-2,83)	<0,001	0,768	2,16 (1,54-3,01)	<0,001
Choque vasoplégico	0,919	2,51 (2,03-3,10)	<0,001	0,597	1,82 (1,41-2,34)	<0,001	0,618	1,86 (1,43-2,40)	<0,001
Choque disóxico	1,522	4,58 (3,59-5,84)	<0,001	1,095	2,99 (2,21-4,05)	<0,001	1,171	3,23 (2,37-4,39)	<0,001

Modelo A - ajustado para idade, APACHE II e SOFA total. Modelo B - ajustado para idade, APACHE II, SOFA total, local de diagnóstico, uso de antibiótico adequado e dentro do período (1 hora/3 horas) e hospital de origem.

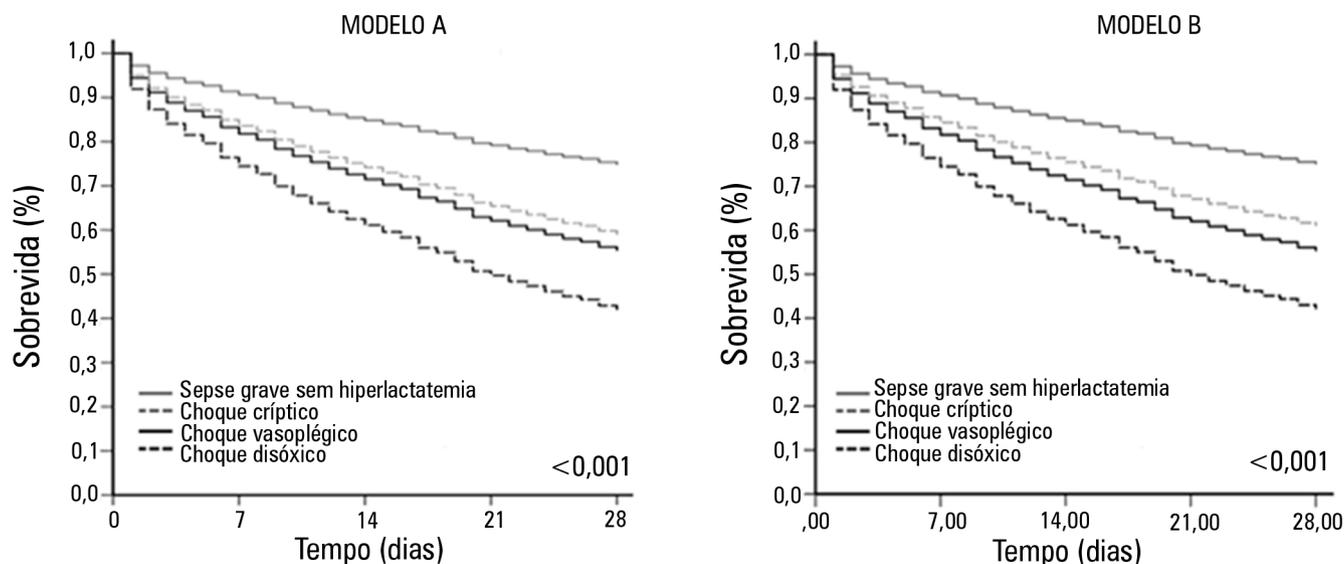


Figura 3 - Curvas ajustadas de sobrevida em 28 dias após o diagnóstico de sepse. O modelo A constitui ajuste para idade, APACHE II e SOFA e o modelo B para idade, APACHE II, SOFA, uso de antibiótico precoce, local de diagnóstico e hospital de origem. Em ambos os modelos, o grupo com choque disóxico apresentou maior *hazard ratio* em relação ao grupo sepse grave sem hiperlactatemia.

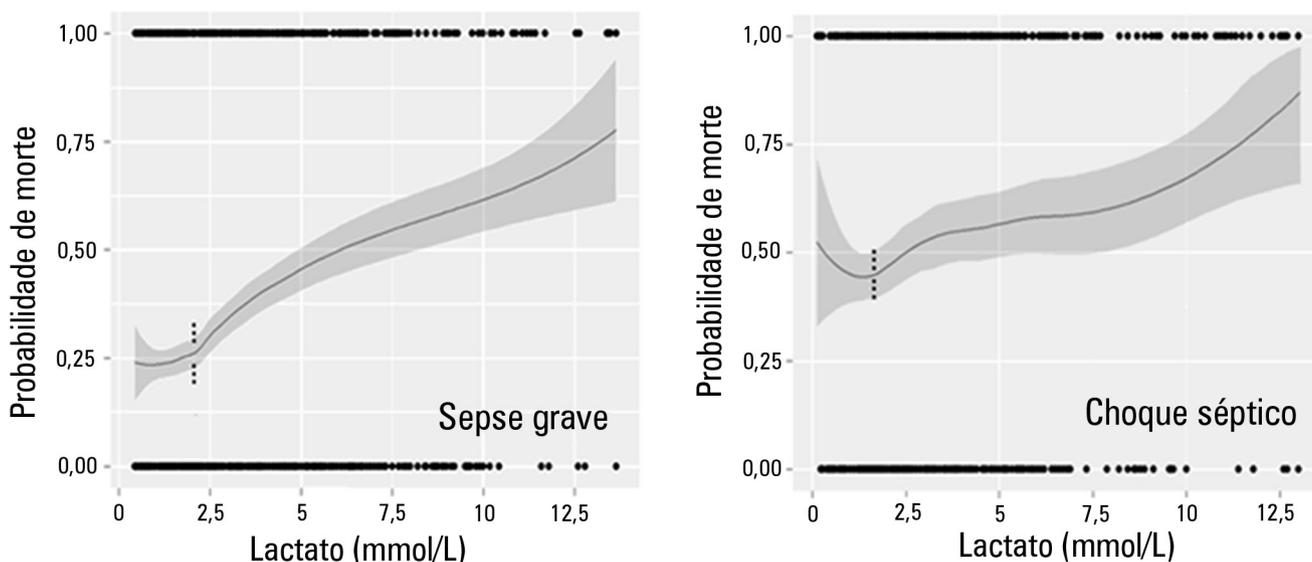


Figura 4 - Papel do valor de lactato intermediário em pacientes com sepse grave e choque séptico. Nota-se um aumento de risco de morte importante a partir do valor de 2mmol/L em ambos os subgrupos, embora pacientes com choque séptico apresentem risco maior de morte. O risco de morte foi ajustado por uma função não linear, ponderada local denominada *Locally Weighted Scatterplot Smoothing* (LOESS). A área cinza corresponde a intervalo de confiança de 95%.

de disfunção orgânica associada à sepse. Ademais, o clareamento de lactato também está diminuído em pacientes sépticos, sendo que valores elevados de lactato são devido à diminuição de sua metabolização.⁽³²⁾ Além disso, pode ocorrer exacerbação da via glicolítica mediada pelo uso de drogas adrenérgicas,^(11,33) ou seja, pacientes em uso de adrenalina ou altas doses de noradrenalina podem se apresentar com hiperlactatemia. Devido à precocidade da coleta de nossas amostras, essa causa potencial de

elevação dos níveis de lactato é pouco plausível. Como a hiperlactatemia pode não refletir oferta tecidual reduzida com hipoperfusão, o valor prognóstico de níveis elevados pode representar a gravidade intrínseca do paciente.

Os escores de gravidade foram diferentes entre os quatro grupos, tanto para o APACHE II ($p < 0,001$) quanto para o SOFA ($p < 0,001$). Nas comparações intergrupos, encontrou-se um *continuum* crescente de gravidade do grupo sepse grave sem hipoperfusão para o grupo choque

disóxico, com exceção do SOFA para pacientes com sepse grave. A sobrevida em 28 dias, tanto em análise univariada quanto ajustada, foi diferente entre os 4 grupos. Pacientes com choque críptico e choque vasoplégico apresentam riscos similares em relação ao grupo sepse grave sem hipoperfusão, apesar de pacientes com choque vasoplégico terem pontuação maior em ambos os escores de gravidade utilizados. Diferiram, porém, dos pacientes com choque disóxico, para quem a sobrevida foi menor, o que sugere maior gravidade. Dentro do nosso conhecimento, esse fato é pouco relatado na literatura e pode contribuir para o melhor conhecimento da doença. Previamente, Puskarich et al.⁽¹⁹⁾ mostraram que a mortalidade associada ao choque críptico é similar ao choque séptico classicamente definido (21% *versus* 19%). Também Hernandez et al.⁽¹⁷⁾ encontraram maior sobrevida em pacientes com choque vasoplégico quando comparados com choque disóxico (92,3% *versus* 57,1%).

Guiadas pelo estudo de Rivers et al.,⁽³⁴⁾ as diretrizes atuais preconizam tratamento semelhante para pacientes com choque séptico e sepse grave com hipoperfusão, utilizando o critério de lactato sérico inicial >4mmol/L. Alguns estudos recentes mostraram que mesmo níveis intermediários de lactato estão associados a risco aumentado de desfecho desfavorável em pacientes com sepse, sugerindo que pode ser necessário estabelecer estratégias terapêuticas para esse grupo. De fato, estudo recente,⁽¹³⁾ utilizando o valor de lactato inicial de 3mmol/L, mostrou equivalência no manejo guiado por clareamento de lactato ou pela saturação venosa central. Em nosso estudo, encontramos aumento do risco

de morte em pacientes com sepse com valores >2mmol/L de lactato, sugerindo que pacientes com sepse grave e níveis de lactato menores que os atuais estabelecidos necessitam ser melhor estudados, de forma a permitirem que estratégias melhores dirigidas possam trazer benefícios.^(30,35)

Nosso estudo teve limitações que necessitam ser enfatizadas. Este foi um estudo observacional e retrospectivo. Associado a isso, não temos informações a respeito do diagnóstico etiológico dos pacientes com sepse, resposta inflamatória e outras variáveis hemodinâmicas importantes, como a saturação venosa central e outros marcadores de hipoperfusão, que suportariam melhor os achados observados. Também não temos dados que podem interferir no valor de lactato, como presença de hepatopatia, dose de drogas vasoativas e deficiências enzimáticas, o que poderia permitir análises de subgrupo. O achado de aumento com risco de morte com valores de lactato >2mmol/L também sugere que a utilização de valores diferentes para definir hiperlactatemia poderia influenciar os resultados reportados.

CONCLUSÃO

Em uma casuística multicêntrica de pacientes sépticos, mostramos que existem pelo menos quatro fenótipos diferentes dentro das duas classificações atuais clássicas de sepse. A diferenciação entre os grupos tem fundamental importância epidemiológica, para possível adequação de tratamentos dirigidos, além de poder oferecer melhor seleção de pacientes em futuros estudos.

ABSTRACT

Objective: The current definition of severe sepsis and septic shock includes a heterogeneous profile of patients. Although the prognostic value of hyperlactatemia is well established, hyperlactatemia is observed in patients with and without shock. The present study aimed to compare the prognosis of septic patients by stratifying them according to two factors: hyperlactatemia and persistent hypotension.

Methods: The present study is a secondary analysis of an observational study conducted in ten hospitals in Brazil (*Rede Amil* - SP). Septic patients with initial lactate measurements in the first 6 hours of diagnosis were included and divided into 4 groups according to hyperlactatemia (lactate >4mmol/L) and persistent hypotension: (1) severe sepsis (without both criteria); (2) cryptic shock (hyperlactatemia without persistent hypotension); (3) vasoplegic shock (persistent hypotension without hyperlactatemia); and (4) dysoxic shock (both criteria).

Results: In total, 1,948 patients were analyzed, and the sepsis group represented 52% of the patients, followed by 28% with vasoplegic shock, 12% with dysoxic shock and 8% with cryptic shock. Survival at 28 days differed among the groups ($p<0.001$). Survival was highest among the severe sepsis group (69%, $p<0.001$ versus others), similar in the cryptic and vasoplegic shock groups (53%, $p=0.39$), and lowest in the dysoxic shock group (38%, $p<0.001$ versus others). In the adjusted analysis, the survival at 28 days remained different among the groups ($p<0.001$) and the dysoxic shock group exhibited the highest hazard ratio (HR=2.99, 95%CI 2.21-4.05).

Conclusion: The definition of sepsis includes four different profiles if we consider the presence of hyperlactatemia. Further studies are needed to better characterize septic patients, to understand the etiology and to design adequate targeted treatments.

Keywords: Infection; Sepsis; Shock; Lactic acid

REFERÊNCIAS

- Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60.
- Silva E, Akamine N, Salomao R, Townsend SR, Dellinger RP, Levy M. Surviving sepsis campaign: a project to change sepsis trajectory. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6(2):217-22.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
- Phua J, Koh Y, Du B, Tang YQ, Divatia JV, Tan CC, Gomersall CD, Faruq MO, Shrestha BR, Gia Binh N, Arabi YM, Salahuddin N, Wahyuprajitno B, Tu ML, Wahab AY, Hameed AA, Nishimura M, Procyshyn M, Chan YH; MOSAICS Study Group. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d3245.
- Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, Tura BR, Silva CL, Cal RG, Beer I, Michels V, Safi J, Kayath M, Silva E; Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(5):425-34.
- Teles JM, Silva E, Westphal G, Filho RC, Machado FR. Surviving sepsis campaign in Brazil. *Shock*. 2008;30 Suppl 1:47-52. Review.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1670-7.
- Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 1996;171(2):221-6.
- Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1863-5.
- Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):12.
- Machado FR, Salomão R, Rigato O, Ferreira EM, Schettino G, Mohovic T, et al. Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(5):586-91.
- Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):752-61.
- Maciel AT, Park M. Unmeasured anions account for most of the metabolic acidosis in patients with hyperlactatemia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(1):55-62.
- Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Libório AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2733-9.
- Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT, Libório AB, Maciel AT, Cruz-Neto LM. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(3):241-9.
- Hernandez G, Castro R, Romero C, de la Hoz C, Angulo D, Aranguiz I, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: is it really septic shock? *J Crit Care*. 2011;26(4):435.e9-14.
- Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Pedreros C, Rovegno M, Kattan E, et al. Persistent Sepsis-Induced Hypotension without Hyperlactatemia: A Distinct Clinical and Physiological Profile within the Spectrum of Septic Shock. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:536852.
- Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Kline JA, Jones AE; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation*. 2011;82(10):1289-93.
- Sterling SA, Puskarich MA, Shapiro NI, Trzeciak S, Kline JA, Summers RL, Jones AE; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Characteristics and outcomes of patients with vasoplegic versus tissue dysoxic septic shock. *Shock*. 2013;40(1):11-4.
- Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1892-9.
- Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med*. 2013 Oct 22. [Epub ahead of print].
- Latin American Sepsis Institute [Internet]. [cited 2012 feb 13]. Available from: <http://www.sepsisnet.org/>
- Surviving Sepsis Campaign [Internet]. [cited 2012.Feb 13]. Available from: <http://www.survivingsepsis.org>.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55. Review.
- Ranzani OT, Battaini LC, Moraes CE, Prada LF, Pinaffi JV, Giannini FP, et al. Outcomes and organ dysfunctions of critically ill patients with systemic lupus erythematosus and other systemic rheumatic diseases. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(11):1184-93.
- R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013.
- Maciel AT, Noritomi DT, Park M. Metabolic acidosis in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010;10(3):252-7. Review.
- Park M, Maciel AT, Noritomi DT, Brunialti MK, Salomão R, Schettino GP, et al. Is persistent hypotension after transient cardiogenic shock associated with an inflammatory response? *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(8):648-56.
- Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock*. 2012;38(1):4-10.
- Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):5-30.
- Levrant J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1021-6.
- Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*. 1992;20(1):80-93.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
- Song YH, Shin TG, Kang MJ, Sim MS, Jo IJ, Song KJ, et al. Predicting factors associated with clinical deterioration of sepsis patients with intermediate levels of serum lactate. *Shock*. 2012;38(3):249-54.