

**ASSOCIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A DIFERENÇA
VENOARTERIAL DE CO₂ E A DIFERENÇA ARTERIOVENOSA
DE O₂ COM MORTALIDADE EM PACIENTES COM SEPSE SEM
CHOQUE**

TESE DE DOUTORADO

DIEGO BASTOS PORTO

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**ASSOCIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A DIFERENÇA
VENOARTERIAL DE CO₂ E A DIFERENÇA ARTERIOVENOSA
DE O₂ COM MORTALIDADE EM PACIENTES COM SEPSE SEM
CHOQUE**

Autor: Diego Bastos Porto

Orientador: Prof. Dr. Márcio Manozzo Boniatti

Tese de Doutorado submetida como requisito para a obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Porto, Diego Bastos
ASSOCIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A DIFERENÇA
VENOARTERIAL DE CO₂ E A DIFERENÇA ARTERIOVENOSA DE O₂
COM MORTALIDADE EM PACIENTES COM SEPSE SEM CHOQUE /
Diego Bastos Porto. -- 2022.
50 f.
Orientador: Márcio Manozzo Boniatti.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Gasometria. 2. Dióxido de Carbono. 3. Consumo de
oxigênio. 4. Sepsis. 5. Mortalidade. I. Boniatti,
Márcio Manozzo, orient. II. Título.

Esta tese de Doutorado foi apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares. Ela foi constituída de capítulos, a saber: 1) Resumo da Tese; 2) Introdução; 3) Artigo de revisão 4) Artigo original 5) Considerações finais.

À minha mãe, vamos indo longe, sempre juntos...

À Dadá, ao meu tio, olha aonde chegamos!

BANCA EXAMINADORA

Dra. Silvia Regina Rios Vieira

Dr. Cassiano Teixeira

Dr. Thiago Costa Lisboa

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, Nossa Senhora e meu Anjo de guarda, pela proteção diária, pelo cuidado, pelos inúmeros momentos de iluminação e “estalos” quando me via sem rumo.

À minha mãe... por tudo. Palavras jamais expressariam o quanto eu sou grato por tudo que fez, faz e fará por mim, seu único filho. Você é meu Amor e a razão pela qual eu tanto perseverei. Minha resiliência. Meu carinho. Meu cuidado.

Ao meu tio, meu exemplo de Homem e profissional médico. Inspiração. Tenho certeza de que está sorrindo e brindando mais esse momento comigo.

À Dadá, o sorriso mais largo e inocente que tive o prazer de apreciar enquanto me criava junto de minha mãe. Virei doutor!

À Bia, pela paciência, atenção, carinho, paciência de novo e cuidado. Esse ser abençoado que poucos tem a oportunidade de ter perto de si.

Ao meu orientador Márcio, exemplo de sabedoria e tranquilidade. Espero que consiga transmitir a outros tudo que me ensinou, apoiou e orientou. Que essa parceria perdure ainda muitos anos de nossa vida.

À dra. Silvia, jamais estaria aqui se não fosse por tão calorosa recepção e carinho!

A tantos outros, inomináveis ou não, que me orientaram, apoiaram, moldaram e inspiraram! Do copo de café ao exemplo da profissão e ser humano.

SUMÁRIO

<i>Capítulo 1: Resumo da tese</i>	10
<i>Capítulo 2: Introdução</i>	11
INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO	11
REFERÊNCIAS	17
<i>Capítulo 3: Artigo de revisão</i>	20
The use of the venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference ratio in Sepsis: a Systematic review.	20
ABSTRACT	21
INTRODUCTION	22
METHODS	22
RESULTS	24
DISCUSSION	25
CONCLUSION	27
REFERENCES	28
<i>Capítulo 4: Artigo original</i>	34
Associação da relação entre a diferença venoarterial de CO₂ e a diferença arteriovenosa de O₂ com mortalidade em pacientes com Sepsis sem choque.	34
RESUMO	35
ABSTRACT	36
INTRODUÇÃO	37
MÉTODOS	37
RESULTADOS	40
DISCUSSÃO	41
CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
<i>Capítulo 5: Considerações finais</i>	51

LISTA DE TABELAS

Capítulo 3: Artigo de revisão.....	20
Table 1 - General characteristics of studies included in the systematic review	32
Table 2 - Quality assessment of the studies included in the systematic review	33
Capítulo 4: Artigo original.....	34
Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes sobreviventes e não-sobreviventes....	48
Tabela 2 - Variáveis derivadas de gases sanguíneos	49
Tabela 3 - Análise multivariada de variáveis associadas com mortalidade hospitalar...	49

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 3: Artigo de revisão.....	20
Figure 1 - Flow diagram of literature search to identify studies regarding the prognostic value of ratio between venoarterial CO ₂ difference to arteriovenous O ₂ content difference in patients with sepsis or septic shock.....	31
Capítulo 4: Artigo original.....	34
Figura 1 - Curva ROC das variáveis derivadas de O ₂ e CO ₂	50

LISTA DE ABREVIATURAS

H_2CO_3 : Ácido Carbônico

H_2O : Água

HCO_3^- : Bicarbonato

Cl⁻: Cloro

RQ: Coeficiente Respiratório

VO_2 : Consumo de O_2

CCO_{2a} : Conteúdo de CO_2 no sangue arterial

CCO_2 : Conteúdo de gás carbônico do sangue

$\Delta_{A-V}O_2$: Diferença arteriovenosa de O_2

CCO_{2v} : Diferença entre o conteúdo de CO_2 no sangue venoso misto

$\Delta_{V-A}CO_2$: Diferença venoarterial de CO_2

Gap CO_2 : Diferença venoarterial de CO_2

CO_2 : Gás carbônico

Hb: Hemoglobina

H^+ : Hidrogênio

ICU: *Intensive Care Units*

NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*

OR: *Odds Ratio*

O_2 : Oxigênio

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PCO_2 : Pressão parcial de CO_2

PO_2 : Pressão parcial de O_2

VCO_2 : Produção total de CO_2

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

$\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$: Relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2

Sat O_2 : Saturação de oxigênio

Svc O_2 : Saturação venosa central de oxigênio

TSR: Terapia de substituição renal

UTI: Unidades de Terapia Intensiva

VM: Ventilação Mecânica

RESUMO

Atualmente, a Sepsé é responsável por cerca de 40% dos óbitos em Unidades de Terapia Intensiva. Melhores desfechos são vistos quando sua propedêutica se baseia em rápido diagnóstico e acurado manejo de disfunções orgânicas. Inúmeras são as variáveis descritas para auxiliar no manejo desta condição, dentre elas: lactato, saturação venosa central de oxigênio e índices derivados do gás carbônico. A relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ já foi previamente descrita como marcador de mortalidade em pacientes com choque séptico. Todavia, sua acurácia em pacientes sem instabilidade hemodinâmica instaurada ainda não está claramente definida.

Dessa forma, o primeiro estudo desta tese consiste em uma Revisão Sistemática visando analisar o valor prognóstico da relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ em pacientes com diagnóstico de Sepsé. Essa revisão incluiu treze estudos e um total de 940 pacientes. Concluiu que, apesar de limitações fisiológicas inerentes ao cálculo da relação e relacionadas a aspectos metodológicos dos estudos incluídos (observacionais com pequeno tamanho amostral), a relação pode ser um bom marcador prognóstico no cenário de alterações hemodinâmicas agudas em pacientes sépticos.

O segundo estudo consiste em coorte que incluiu 81 pacientes, visando avaliar a acurácia da relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ na predição de mortalidade em pacientes sépticos, sem choque, admitidos em Unidades de Terapia Intensiva. O estudo mostrou associação da relação com mortalidade hospitalar nos pacientes sépticos sem instabilidade hemodinâmica, com poder discriminatório maior do que variáveis tradicionalmente utilizadas.

Palavras-chave: Gasometria; Dióxido de Carbono; Consumo de oxigênio; Sepsé; Mortalidade.

INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

Sepse é caracterizada, atualmente¹, como uma síndrome clínica, com disfunção orgânica, causada por uma resposta inflamatória desenfreada secundária a um insulto infeccioso. Está associada à elevada morbimortalidade, sendo responsável por cerca de 40% dos óbitos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)² e 27% das mortes durante o internamento hospitalar³. Em recente metanálise, Fleischmann-Struzek *et al* descreveram um aumento da incidência de Sepses em 46% desde 2008³, estando tal incremento relacionado, sobretudo, ao diagnóstico intra-hospitalar. Possivelmente, isso ocorreu devido a um aumento da média de idade e comorbidades dos pacientes internados - resultado de evoluções em terapêuticas e suportes intensivos, por exemplo. Além disso, o desenvolvimento de uma maior resistência bacteriana à agentes antimicrobianos pode predispor a uma refratariedade terapêutica inicial. Este cenário poderia favorecer a deterioração de quadros infecciosos, com posterior desenvolvimento de disfunções orgânicas, culminando em quadros de Sepses⁴. Dessa forma, o adequado manejo desta síndrome, de forma precisa e ágil, possibilita melhores desfechos^{5,6}. Tal conduta depende, porém, de seu rápido reconhecimento⁶.

A propedêutica inicial de um paciente séptico, pressupõe investigação de possíveis disfunções orgânicas, além de terapia antimicrobiana precoce. A evolução para status de insuficiência circulatória está, geralmente, associada a pior prognóstico². Dessa forma, a avaliação de marcadores que viabilizem a análise da oxigenação tecidual e perfusão sistêmica pode auxiliar na condução clínica destes pacientes, estratificando aqueles com maior risco de complicações. Marcadores, como o lactato, saturação venosa central de oxigênio e a relação entre células inflamatórias, como a neutrófilo-linfócito, por exemplo, são amplamente disponíveis e apresentam boa correlação com predição de desfechos em pacientes com choque séptico⁷⁻⁹.

Variáveis relacionadas ao consumo de oxigênio (O₂) e de gás carbônico (CO₂) também podem ter papel relevante no contexto de avaliação e predição de desfechos em pacientes com Sepses. Algumas, inclusive, já mostraram correlação direta com níveis de lactato^{10,11}. Entre tais variáveis destaca-se, a diferença venoarterial de CO₂ ($\Delta_{V-A}CO_2$), a qual parece ser boa ferramenta na avaliação da perfusão sistêmica, além de se

correlacionar a predição de prognóstico em pacientes com choque, ainda que com algumas limitações¹². A relação desta variável à diferença arteriovenosa de O₂ ($\Delta_{A-V}O_2$), representada pela fórmula $R = \Delta_{V-A}CO_2 / \Delta_{A-V}O_2$, pode mitigar algumas destas limitações¹², tornando esse marcador mais acurado quando comparado à diferença venoarterial de CO₂ isoladamente, principalmente na detecção precoce de metabolismo anaeróbio¹⁰. Todavia, a relevância desta relação na predição de desfechos clínicos ainda não está claramente definida.

Fisiologia da Produção e Transporte de CO₂

A produção de CO₂ deriva do metabolismo mitocondrial, tanto em condições aeróbias, a partir da oxidação de substratos energéticos no ciclo de Krebs, quanto anaeróbias, produzido em menores concentrações, principalmente, a partir do tampão de prótons de hidrogênio (H⁺) por íons bicarbonato (HCO₃⁻)¹³. Uma vez produzido, o CO₂ difunde-se para fora das células até os vasos sanguíneos, sendo transportado até os pulmões. Nos capilares pulmonares, por difusão simples, passa para os alvéolos onde, então, é posteriormente exalado.

Em condições metabólicas aeróbias, a produção total de CO₂ (VCO₂) é diretamente relacionada ao consumo de O₂ (VO₂), através da equação:

$$VCO_2 = VO_2 \times RQ$$

Onde RQ corresponde ao coeficiente respiratório. O RQ reflete a quantidade em mols de CO₂ gerado por mol de O₂ consumido, e varia de acordo com o substrato energético metabolizado (proteínas, carboidratos ou lipídeos). Em condições de repouso, o coeficiente respiratório (RQ) nunca será maior que 1,0 pois a produção de CO₂ não deve ultrapassar a quantidade de O₂ consumido.

O transporte de gás carbônico no sangue depende de diversas reações físico-químicas e ocorre através de três mecanismos principais: dissolvido; na forma do ânion bicarbonato; ou em combinação com proteínas plasmáticas¹⁴. O transporte na primeira forma, dissolvido, corresponde a cerca de 10% do total exalado, sendo facilitado pela maior solubilidade de CO₂ no sangue, 24 vezes maior em relação ao O₂.

O segundo mecanismo, na forma de íons HCO_3^- , corresponde a cerca de 60% do total transportado aos pulmões para eliminação. Ocorre através da reação entre CO_2 e água (H_2O), catalisada pela enzima anidrase carbônica, dentro da hemácia, com produção de ácido carbônico (H_2CO_3), o qual, rapidamente, dissocia-se a HCO_3^- e H^+ . A partir daí, o íon bicarbonato se difunde da hemoglobina (Hb) para o plasma, enquanto íons cloreto (Cl^-), para manutenção da eletroneutralidade do ambiente, seguem o caminho oposto. O íon H^+ , por sua vez, é tamponado, principalmente, pela hemoglobina.

A última forma de transporte ocorre pela ligação às proteínas plasmáticas, sendo a principal delas a hemoglobina. Tal forma equivale a cerca de 30% do total de CO_2 carregado a ser posteriormente exalado.

Efeito Haldane

Esse fenômeno descreve a afinidade de ligação do CO_2 à Hb em relação ao oxigênio ligado à mesma e sua posterior liberação para os tecidos. À medida que a hemoglobina se torna mais saturada de oxigênio, reduz-se sua capacidade de ligação ao CO_2 , sendo tal fenômeno denominado de Efeito Haldane¹⁵. A liberação, e posterior difusão, de oxigênio nos capilares periféricos, a ser utilizado nas mitocôndrias, reduz a saturação de O_2 da hemoglobina. Esse fenômeno aumenta a capacidade de transporte de CO_2 do sangue venoso pós-capilar por tal molécula, em raciocínio complementar ao descrito pelo Efeito Haldane. A maior concentração de CO_2 (produto do metabolismo celular) neste ambiente, também contribui para o aumento na capacidade carreadora de CO_2 . Nos capilares pulmonares, o fenômeno oposto ocorre, pois a oxigenação, e maior saturação de Hb, aumenta a descarga de CO_2 da hemoglobina e, portanto, facilita a excreção pulmonar de deste gás¹⁶.

Dessa forma, denotam-se os mecanismos pelos quais o CO_2 se desloca do sangue para o alvéolo: primeiro, aumentando a concentração de sua forma dissolvida nos tecidos (haja vista haver uma menor ligação Hb- CO_2); segundo, a maior acidez da Hb causa liberação do excesso de íons H^+ , os quais reagirão com HCO_3^- , na reação inversa à previamente descrita, produzindo CO_2 e H_2O . Dessa forma, maiores quantidades de gás carbônico se tornam disponíveis para posterior troca gasosa alvéolo-capilar e exalação^{14,16}.

Índices derivados do CO₂

O conteúdo de gás carbônico do sangue (CCO₂) é determinado pela produção de CO₂ nos tecidos, tanto aeróbia quanto anaerobiamente, sendo influenciado pela taxa metabólica e coeficiente respiratório¹⁷. Essa geração de gás carbônico é responsável por uma maior concentração de CO₂ na circulação venosa. Percebe-se, portanto, que há uma diferença fisiológica entre os conteúdos venosos e arteriais de CO₂¹². Esse *gap*, tem valores, em torno de 2 a 6mmHg^{13,18}. No entanto, em cenários patológicos, a maior geração anaeróbia de gás carbônico pode ser responsável por elevações de VCO₂, alterando o coeficiente respiratório (RQ) para valores acima de 1,0 (diferente do observado em situações de repouso). A diferença venoarterial de CO₂, porém, elevar-se-á apenas quando o aumento compensatório no débito cardíaco não for suficiente para clarear o CO₂ produzido pelos tecidos (de modo a manter RQ menor que 1,0). Essa variável, portanto, pode ser utilizada como marcador prognóstico e para estratificação clínica em cenários de hipoperfusão sistêmica^{13,19,20}.

Esse conceito é explicado pela aplicação do Princípio de Fick o qual baseia-se na observação de que a captação (ou liberação) total de uma substância pelos tecidos é igual ao produto entre fluxo sanguíneo para tais tecidos e o gradiente de concentração arterio-venosa da substância²¹. A aplicação da equação de Fick ao CO₂ mostra que sua eliminação é igual ao produto do débito cardíaco pela diferença entre o conteúdo de CO₂ no sangue venoso misto (CCO_{2v}) e o conteúdo de CO₂ no sangue arterial (CCO_{2a}), consoante a equação²²:

$$VCO_2 = \text{Débito Cardíaco} \times (CCO_{2v} - CCO_{2a})$$

Os valores de pressão parcial de CO₂ (PCO₂) foram validados como substitutos do CCO₂ na avaliação da diferença venoarterial de CO₂ à beira-leito. Essa correlação foi baseada na linearidade entre PCO₂ e CCO₂, denotada pela curva de dissociação de CO₂, além da complexidade envolvida no cálculo direto do CCO₂^{17,22}. Embora a PCO₂ venosa deva ser idealmente obtida em uma amostra de sangue venoso misto, uma boa concordância entre os valores e tendências de PCO₂ venosa central e mista já foi reportada^{23,24}. Dessa forma, ambas podem ser utilizadas para avaliação clínica cotidiana, sendo que amostras centrais, em geral, são mais factíveis a beira-leito, dada a

complexidade da coleta de amostras mistas (i.e., aposição de cateteres de artéria pulmonar)²⁴. Dessa forma, a equação de Fick para o CO₂ pode ser reescrita como:

$$VCO_2 = \text{Débito Cardíaco} \times (PCO_{2v} - PCO_{2a})$$

Onde: PCO_{2v} denota amostras venosa central e PCO_{2a} corresponde a amostras arteriais.

Percebe-se, enfim, que a diferença venoarterial de CO₂ estaria linearmente ligada à produção de CO₂ e inversamente associada ao débito cardíaco, e não a hipoxemia tecidual, consoante previamente descrito²². Dessa forma, outras variáveis devem ser analisadas nesse contexto, visando melhor manejo clínico do paciente crítico.

Em condições fisiológicas, a produção de CO₂ tecidual está diretamente relacionada ao consumo de O₂ na mitocôndria. Em outras palavras, a VCO₂ deve acompanhar linearmente alterações de VO₂. Consequentemente, a diferença venoarterial de CO₂ tende a se aproximar da arteriovenosa de O₂¹¹. Essa relação é bem descrita aplicando-se, novamente, a equação de Fick, tanto para gás carbônico quanto oxigênio, onde:

$$VCO_2 = \text{Débito Cardíaco} \times (PCO_{2v} - PCO_{2a})$$

$$VO_2 = \text{Débito Cardíaco} \times (CaO_2 - CvO_2)$$

$$\text{Portanto: } \frac{VCO_2}{VO_2} = \frac{PCO_{2v} - PCO_{2a}}{CaO_2 - CvO_2} = RQ$$

Onde, CaO₂ e CvO₂ correspondem ao Conteúdo arterial e venoso de oxigênio, respectivamente.

Em cenários de metabolismo aeróbio normal, o RQ não deve, portanto, exceder 1,0 e a relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ pode ser interpretada como seu análogo, sendo, inclusive, independente de alterações de fluxo¹¹.

Em condições de hipóxia tecidual, como visto em status de insuficiência circulatória, a redução da oferta de oxigênio para células ocasionará uma redução significativa no consumo global de O₂ (VO₂) acompanhada por a uma queda acentuada da produção aeróbia de CO₂, ainda que se denote um pequeno aumento de sua formação anaeróbia. Dessa forma, a produção total de CO₂ (VCO₂) deve estar menos reduzida que

o consumo de O_2 . Em outras palavras, o coeficiente respiratório (RQ) pode aumentar para valores acima de 1,0^{11,25}. Assim, alterações da relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2 podem detectar situações de metabolismo anaeróbio e hipóxia tecidual, sendo, inclusive, associadas a disfunções orgânicas mais severas e piores desfechos no choque séptico^{26,27}.

Sob esta ótica, os dois artigos que compõe esta tese de doutorado abordam:

1. Revisão sistemática sobre o papel da relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2 na predição de desfechos em pacientes sépticos.
2. Impacto da relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2 na predição de mortalidade e precisão de vasopressor em pacientes sépticos, sem choque, admitidos em Unidades de Terapia Intensiva.

REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
2. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 18;314(7):708. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.7885>
3. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Aug 22;46(8):1552–62. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06151-x>
4. Goldstein E, MacFadden DR, Karaca Z, Steiner CA, Viboud C, Lipsitch M. Antimicrobial resistance prevalence, rates of hospitalization with septicemia and rates of mortality with sepsis in adults in different US states. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2019 Jul;54(1):23–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857919300561>
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Nov 8;345(19):1368–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa010307>
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Oct 2; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-021-06506-y>
7. Ryoo SM, Lee J, Lee Y-S, Lee JH, Lim KS, Huh JW, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 Jun;46(6):e489–95. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201806000-00043>
8. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* [Internet]. 2019 Dec 15;7(1):22. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-019-0374-4>
9. Rehman FU, Khan A, Aziz A, Iqbal M, Mahmood S bin zafar, Ali N. Neutrophils to Lymphocyte Ratio: Earliest and Efficacious Markers of Sepsis. *Cureus* [Internet]. 2020 Oct 8; Available from: <https://www.cureus.com/articles/42378neutrophils-to-lymphocyte-ratio-earliest-and-efficacious-markers-of-sepsis>

10. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and Venous-Arterial Carbon Dioxide Difference/Arterial-Venous Oxygen Difference Ratio, but Not Central Venous Oxygen Saturation, Predict Increase in Oxygen Consumption in Fluid Responders*. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jun;41(6):1412–20. Available from: <http://journals.lww.com/00003246201306000-00004>
11. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schavvliege F, Richard C, et al. Combination of venous-arterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2002 Mar 8;28(3):272–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-002-1215-8>
12. Gavelli F, Teboul J-L, Monnet X. How can CO₂-derived indices guide resuscitation in critically ill patients? *J Thorac Dis* [Internet]. 2019 Jul;11(S11):S1528–37. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/30008/21662>
13. Ltaief Z, Schneider AG, Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the venous-arterial PCO₂ gap. *Crit Care* [Internet]. 2021 Dec 31;25(1):318. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-02103671-w>
14. West, JB; Luks A. No Title. In: *Respiratory physiology The essentials*. 10th ed. Wolters Kluwer; 2016. p. 105–8.
15. Christiansen J, Douglas CG HJ. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J Physiol*. 1914;48:244–271.
16. Teboul J-L, Scheeren T. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med* [Internet]. 2017 Jan 11;43(1):91–3. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-016-4261-3>
17. Douglas AR, Jones NL RJ. Calculation of whole blood CO₂ content. *J Appl Physiol*. 1988;65:473–7.
18. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Dec 13 [cited 2019 May 27];40(12):1795–815. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392034>
19. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(6):R294. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13160>
20. Muller G, Mercier E, Vignon P, Henry-Lagarrigue M, Kamel T, Desachy A, et al. Prognostic significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference during the first 24 hours of septic shock in patients with and without impaired

- cardiac function. *Br J Anaesth* [Internet]. 2017 Aug;119(2):239–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217332890>
21. Hall J. Cardiac Output, Venous Return, and Their Regulation. 16th ed. Elsevier Inc; 2016. 256–8 p.
 22. Mallat J. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* [Internet]. 2016;5(1):47. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v5/i1/47.htm>
 23. Ho KM, Harding R, Chamberlain J, Bulsara M. A Comparison of Central and Mixed Venous Oxygen Saturation in Circulatory Failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2010 Jun;24(3):434–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053077007003217>
 24. Walley KR. Use of Central Venous Oxygen Saturation to Guide Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Sep;184(5):514–20. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201010-1584CI>
 25. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO₂ to arterial–venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Nov 12;42(11):1801–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-016-4233-7>
 26. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 May 20;41(5):796–805. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3720-6>
 27. He H, Liu D, Long Y, Wang X. High central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care* [Internet]. 2016 Feb;31(1):76–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088394411500547X>

The use of the venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference ratio in Sepsis: a Systematic review.

Authors:

Diego Bastos Porto, MD, MSc¹

Beatriz Amorim Beltrão, PhD²

Marcio Manozzo Boniatti, MD, PhD³

¹ Doctoral student, Postgraduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² PhD, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil.

³ PhD, Postgraduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author and reprint requests:

Diego Bastos Porto, Postgraduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

E-mail: bastosdmd@gmail.com; Phone: + 55 85 99925 8663.

ABSTRACT

Background: Sepsis management is based on a time-dependent propaedeutic aiming to optimize outcomes. Many variables have been proposed to better follow-up septic patients, among which the venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference ratio.

Methods: We searched electronic databases to identify cohort studies to analyze the prognostic value of the venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference ratio in patients with Sepsis.

Results: Thirteen studies, from a total of 329, were included. We found limited evidence on the prognostic impact of the relationship between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference in sepsis. The majority of papers have demonstrated a mortality prediction benefit of the ratio in septic shock. However, physiological limitations of CO₂-related markers in clinical practice must be highlighted in order to avoid potential bias. This may have contributed to absence of benefit demonstrated in a few studies. The relationship between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference is not a direct variable, depending on correlations and approximations for practical bedside use. Its analysis especially in the possible scenario of inexistence of anaerobic metabolism, should always be taken with caution.

Conclusion: There is, currently, limited robust evidence addressing this important matter, especially in patients with sepsis, without documented shock. Although complex, the correct interpretation of the venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference ratio may contribute as a prognostic marker in the setting of acute hemodynamic changes. Thus, more evidence, derived from studies with larger samples, is needed in order to document the usefulness of this variable in such an important scenario like Sepsis management.

Keywords: Blood gas analysis, carbon dioxide, oxygen consumption, sepsis, mortality.

INTRODUCTION

Currently, sepsis is defined as a syndrome, characterized by a life-threatening organ dysfunction, secondary to a dysregulated inflammatory response due to an infectious stimulus¹. Septic Shock is defined when the necessity of vasopressor arises, in the absence of hypovolemia. This entity is responsible for about 40% of Intensive Care Units (ICU) deaths^{2,3} and its management is based on a time-dependent propaedeutics in order to optimize outcomes³. Many variables have been proposed in order to better follow-up septic patients, especially those admitted to the ICU. Among such markers, lactate, central venous saturation and oxygen and carbon dioxide-derived variables have been extensively described³⁻⁵.

One of such markers, the venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference ratio have been described as a surrogate for lactate and anaerobic metabolism in patients admitted to ICU⁶. It has also been evaluated as a prognostic marker in septic shock with good correlation to outcomes⁵. Its calculation may be cumbersome⁶ but its potential benefit, as highlighted, outweighs this drawback. It's role as a therapeutic target in Sepsis, however, remains controversial. Some authors have questioned its actual relation to anaerobic metabolism and also it's prognostic marker accuracy, not only in Septic Shock but in other settings, such as cardiac surgery⁷⁻⁹. This is due to the fact that the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference is not a directly measured variable, as, for example, lactate. Its analysis relies on complex physiologic correlations in order for it to be properly used at bedside and if not adequately evaluated, it may lead to incorrect assumptions and patient harm.

In this debatable scenario, we performed a Systematic Review to assess the prognostic value of the relationship between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference in patients with sepsis or septic shock.

METHODS

This systematic review was carried out using a protocol constructed according to the Cochrane Handbook recommendations¹⁰ and reported in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement¹¹. Our research question, following the participants, interventions, comparisons, outcomes and

study design (PICOS) format, was: In adults (over 18 years-old) septic patients, with or without shock, does high values of the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference relate to mortality outcomes in observational studies?

Literature search and study selection

Four electronic databases (PubMed, Embase, MEDLINE and Web of Science) were searched to find papers published in peer-reviewed journals between March 2002 to March 2021. No restrictions were made regarding studies language. The search was performed using combination of MeSH terms and key words as follow: venous-arterial and carbon dioxide and Shock, septic. Two investigators (PD and BM), independently, performed the search on each database as well as studies selection. Duplicates were removed, together with letters, notes, editorials and editorial commentaries.

Inclusion and exclusion criteria

Studies were considered eligible for inclusion in the review when following criteria were met: observational studies published on peer-reviewed journals; population of septic patients, with or without shock; the primary endpoint of the study was the association between the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference and death. Exclusion criteria included studies in which: the full text was unavailable; population were patients under 18 years-old; the outcomes were other than death; the relation wasn't correlated to the outcomes.

Data extraction and quality assessment

Two investigators (PD and BM) independently screened the studies according to title and abstract. For articles that met the inclusion criteria, the full texts were read and data were extracted using a standardized extraction form. Extracted information included: first author name, year of publication, study design, sample size, study population characteristics, levels of the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference and reported outcomes.

Two authors (PD and BB) used the Newcastle-Ottawa scale (NOS)¹² to conduct quality assessments of the included articles. This scale evaluates included studies through a “star system” in which an article is judged on three broad perspectives: representation of the study subjects, comparability between study groups and the evaluation of outcome events. Risk scores for the scale ranged from 0–9. Studies with scores ≥ 6 were considered low risk. Reviewers independently assessed each study and subsequently compared their ratings, discussing any discrepancies until consensus was reached.

RESULTS

Study selection

A total of 329 articles were retrieved from the initial search. The screening flow chart is depicted in Figure 1. Duplicated papers were removed, leaving 217 original studies. The abstracts and titles were screened according to inclusion and exclusion criteria and 20 articles were selected as potentially relevant. After the analysis of full texts, seven studies were excluded due to the fact that outcome data failed to meet the inclusion requirements, leaving 13 studies to be included in the systematic review^{6,7,13–23}.

Study characteristics

Characteristics of the 13 included studies are shown in Table 1. Out of the 940 total patients, 442 were males, 274 were females, and 224 didn't have their genders reported. All studies had English abstracts, 12 of which were published from 2015 to 2018^{7,13–23}. Three studies were published in Spanish^{13,14,23} and two in Chinese^{15,17}. Included studies were observational, of which six were retrospective^{6,14,15,17,20,22} and seven were prospective^{7,13,16,18,19,21,23}. In the studies in which infection site was discriminated^{7,13–20,22}, 45.3% of patients had pulmonary infections and 23% had abdominal infections. Urinary tract, bloodstream and soft tissue infections were identified in 11.4%, 7.4%, and 4.8% of patients, respectively. The follow-up time differed between studies. Two cohorts were followed for up to 30 days^{6,13}, six were followed for 28 days^{15,17,18,21–23}, four were followed throughout ICU stay^{14,16,19,20} and one was followed up until hospital discharge⁷.

Quality assessment

NOS scores ranged from 5 to 8 points (Table 2). The overall quality of the studies was moderate, with two studies^{7,14} having scores of 5, three studies^{6,19,20} scoring 6, five studies^{16,18,21-23} scoring 7 and three studies^{13,15,17} with scores of 8. No studies scored 9.

DISCUSSION

This systematic review examined the evidence regarding the use of the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference and its correlation to outcomes in septic patients. From 329 studies identified as of interest, 13 fulfilled our criteria. The majority of papers have, indeed, demonstrated a mortality prediction of the relation, in the context of septic shock, although we have found only limited evidence on this matter.

In the original description⁶, a value of 1.4 mmHg/ml was the ideal *cut-off* to discriminate anaerobic metabolism (AUROC 0.85, CI 95 % 0.79 - 0.91). This *cut-off*, however, have varied among posterior studies (Table 1). Ospina-Tascón et al¹⁸ evaluated the prognostic value of the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference when associated with lactate in early phases of septic shock. In their study, they demonstrated that such association better identified patients at risk for worse outcomes. They even suggested that the normalization of the ratio may be a potential therapeutic target in the management of patients with septic shock. This finding was corroborated in a study by Zhou et al²², in which the authors demonstrated that the association of lactate and the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content differences could be an independent predictor of mortality in early stages of septic shock management.

A disbalance between demand and supply of oxygen, and therefore, insufficient tissue perfusion and hypoxia at the mitochondrial level, in patients with sepsis, is an important indicator of mortality³. Patients in this setting should be immediately identified and precisely managed. Updated Guidelines³ usually recommend

targets of lactate clearance and central venous oxygen saturation thresholds, among others. These variables have limitations as previously described²⁴.

Although the use of the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference have already been validated in different scenarios^{6,22,25}, some physiological limitations of CO₂-related markers in clinical practice must be highlighted. One of the most important, the Haldane effect, may, depending on the clinical conditions of the patient, bias the analysis of these variables. This phenomenon describes the binding affinity of CO₂ to hemoglobin (Hb) with respect to oxygen saturation. In other words, it describes the behavior of oxidized Hb (the one bound to O₂) as a stronger acid in relation to its reduced form²⁶. Thus, for example, low oxygen saturation values can, for a given partial pressure of CO₂, increase the affinity, and subsequent binding, of this gas to hemoglobin. Other factors, even under conditions of adequate tissue perfusion, can also interfere with this connection, namely, changes in the rate of cellular oxygen extraction, pH, metabolic production of CO₂ and hemoglobin concentration²⁷.

From this point of view, some studies questioned the correlation between partial pressure of CO₂ (PCO₂) values as surrogates for CO₂ blood content (CCO₂) in the assessment of the venoarterial CO₂ difference. For example, Dubin *et al*⁷ analyzed data from 23 patients with septic shock, on mechanical ventilation, in whom dobutamine was started due to signs of tissue hypoperfusion. In this study, there was no correlation between the values of central and mixed venous samples for calculating the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference. The authors suggested that, in this setting, the ratio calculated at bedside (using PCO₂ approximation to CCO₂ values) wouldn't have any value in predicting anaerobic metabolism, and therefore no use in sepsis management.

In fact, the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference is not a direct variable, depending on correlations and approximations for practical bedside use. Its analysis, in order to reduce interpretation bias, especially in the possible scenario of inexistence of anaerobic metabolism, should always be taken with caution, as it should with other variables – lactate, central venous saturation, for example. In this perspective, attention must be given to the fact that the analyzes do not necessarily reflect cause and effect (alterations in the relationship and presence of anaerobic metabolism by decoupling of demand and supply), but the interdependence of events and

variables involved in the calculations, given that the relationship between venoarterial CO₂ differences and arteriovenous O₂ content difference is composed of multiple determinants and complex physiological interactions, even more so in scenarios of critically-ill patients.

Unfortunately, our systematic review only encompasses observational studies, as studies that characterize randomized control trials in this subject are scarce. This may reduce the robustness of our findings although it still sums up the best available evidence to date. Also, this data is based in small sample cohorts, which by itself limits interpretation.

CONCLUSION

Regardless, although physiologically complex, the ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference may still contribute as a surrogate for anaerobic metabolism in shock, preceding even lactate, in the face of acute hemodynamic changes, which makes it an attractive variable to be monitored and, perhaps, included in Sepsis management bundles. Thus, a comprehensive analysis of the impact of this variable, in controlled studies with larger samples, can document its importance in the management of this serious clinical condition.

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
2. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 18;314(7):708. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.7885>
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Oct 2; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-021-06506-y>
4. Gavelli F, Teboul J-L, Monnet X. How can CO₂-derived indices guide resuscitation in critically ill patients? *J Thorac Dis* [Internet]. 2019 Jul;11(S11):S1528–37. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/30008/21662>
5. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(6):R294. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13160>
6. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schavvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2002 Mar 8;28(3):272–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-002-1215-8>
7. Dubin A, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Risso Vazquez A, Enrico C. Poor agreement in the calculation of venoarterial PCO₂ to arteriovenous O₂ content difference ratio using central and mixed venous blood samples in septic patients. *J Crit Care* [Internet]. 2018 Dec;48:445–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944118306841>
8. Chiarla C, Giovannini I. Letter to the editor: Poor agreement in the calculation of venoarterial PCO₂ to arteriovenous O₂ content difference ratio using central and mixed venous blood samples in septic patients. *J Crit Care* [Internet]. 2020 Jun;57:272. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944119312195>
9. Moussa MD, Durand A, Leroy G, Vincent L, Lamer A, Gantois G, et al. Central venous-to-arterial PCO₂ difference, arteriovenous oxygen content and outcome after adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2019 Apr;36(4):279–89. Available from: <https://journals.lww.com/00003643-201904000-00007>

10. Collaboration C. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2011.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2021 Dec 29;10(1):89. Available from: <https://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643021-01626-4>
12. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos PT. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Internet]. Ottawa 33 Hospital Research Institute. 2014. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
13. Solís GR, Díaz JSS, Rodríguez EAM, Méndez RCG, Pacaje JMH, Sánchez MVC. Clasificación clínica de la perfusión tisular en pacientes con choque séptico basada en la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) y la diferencia venoarterial de dióxido de carbono entre el contenido arteriovenoso de oxígeno ($\Delta P(v-a)CO_2 / C(a-v)O_2$). *Med crít (Col Mex Med Crít)*. 2016;30(1):283–9.
14. Sánchez Nava, Víctor Manuel; Muñoz Ramírez, María del Rosario; Chávez Pérez, Carlos; Guerrero Izaguirre I. Utilidad de los parámetros gasométricos como predictores de mortalidad en pacientes con choque séptico. *Med crít (Col Mex Med Crít)*. 2017;31(3):128–35.
15. Gong SJ, Song J, Zhou JD, Yu YH, Dai HW, Wang MJ, et al. [Venous-to-arterial carbon dioxide difference to arteriovenous oxygen content difference ratio combined with lactate to predict prognosis of patients with septic shock]. *Zhonghua nei ke za zhi* [Internet]. 2016 Sep 1;55(9):673–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586973>
16. Mesquida J, Saludes P, Pérez-Madrigal A, Proença L, Cortes E, Enseñat L, et al. Respiratory quotient estimations as additional prognostic tools in early septic shock. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 2018 Dec 17;32(6):1065–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10877-018-0113-8>
17. Gao XH, Li PJ, Cao W. [Central venous-arterial carbon dioxide tension to arterial-central venous oxygen content ratio combined with lactate clearance rate as early resuscitation goals of septic shock]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 2018 Feb 13;98(7):508–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29495219>
18. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 May 20;41(5):796–805. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3720-6>

19. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Tang B. The Prognostic Value of Central Venous-to-Arterial CO₂ Difference/Arterial-Central Venous O₂ Difference Ratio in Septic Shock Patients with Central Venous O₂ Saturation $\geq 80\%$. *Shock* [Internet]. 2017 Nov;48(5):551–7. Available from: <https://journals.lww.com/00024382-201711000-00008>
20. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care* [Internet]. 2015 Dec 1;19(1):126. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0858-0>
21. Shaban M, Salahuddin N, Kolko MR, Sharshir M, AbuRageila M, AlHussain A. The Predictive Ability of PV-ACO₂ Gap and PV-ACO₂/CA-VO₂ Ratio in Shock. *Shock* [Internet]. 2017 Apr;47(4):395–401. Available from: <https://journals.lww.com/00024382-201704000-00001>
22. Zhou J, Song J, Gong S, Li L, Zhang H, Wang M. Persistent hyperlactatemia high central venous-arterial carbon dioxide to arterial-venous oxygen content ratio is associated with poor outcomes in early resuscitation of septic shock. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017 Aug;35(8):1136–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675717301900>
23. Alejandro Trejo Arteaga, Ricardo Martínez Zubieta, Ulises W Cerón Díaz LSS. Relación de la diferencia de presión venoarterial de dióxido de carbono sobre contenido arteriovenoso de oxígeno ($\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$) versus lactato como marcadores pronóstico en pacientes en estado de choque. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int*. 2016;30(2):119–26.
24. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Dec 13 [cited 2019 May 27];40(12):1795–815. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25392034>
25. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO₂ to arterial–venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Nov 12;42(11):1801–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-016-4233-7>
26. Christiansen J, Douglas CG HJ. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J Physiol*. 1914;48:244–271.
27. Ltaief Z, Schneider AG, Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO₂ gap. *Crit Care* [Internet]. 2021 Dec 31;25(1):318. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-02103671-w>

Figure 1 - Flow diagram of literature search to identify studies regarding the prognostic value of ratio between venoarterial CO₂ difference to arteriovenous O₂ content difference in patients with sepsis or septic shock

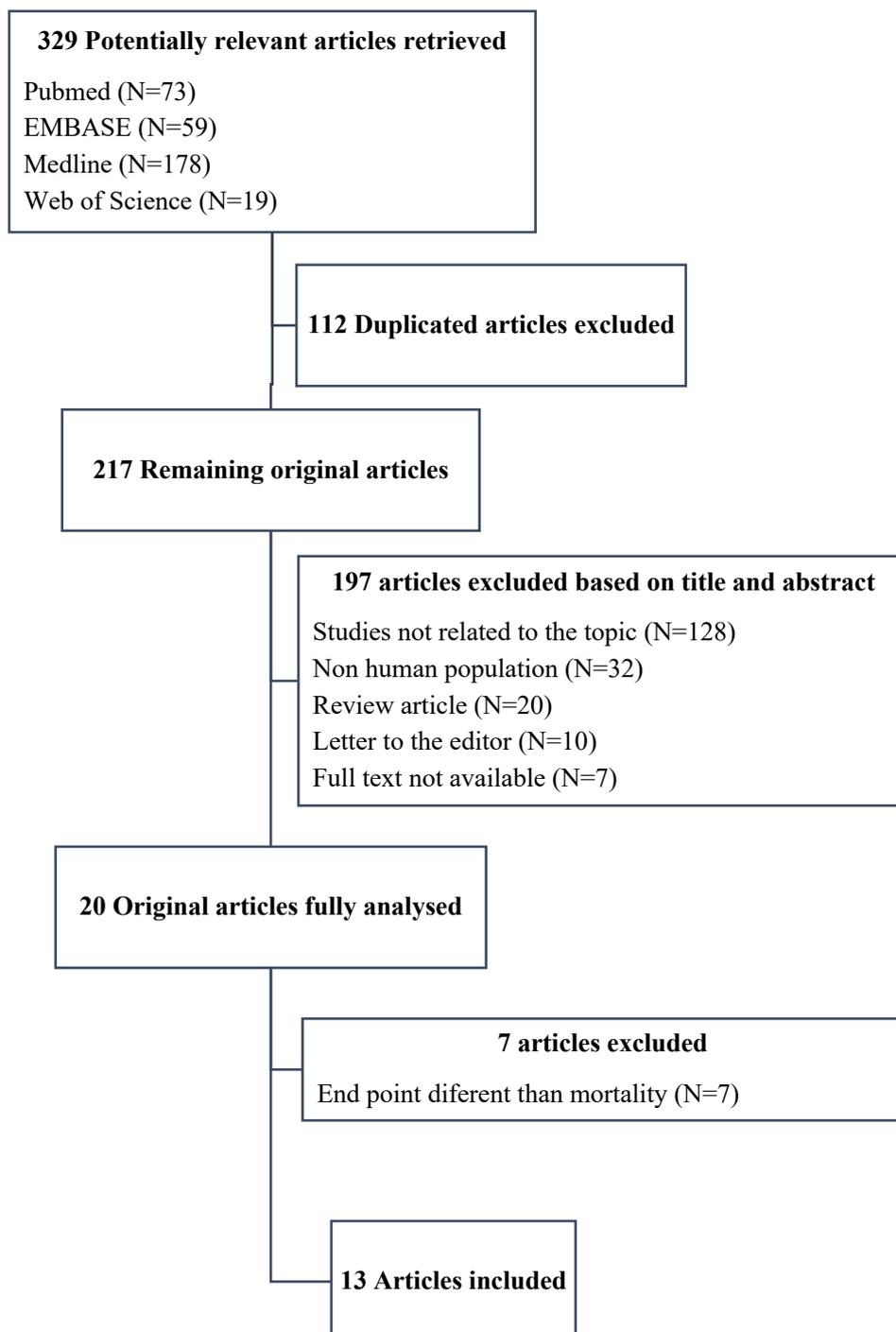


Table 1 - General characteristics of studies included in the systematic review

Study	Study design	Cutoff	Sample size	SOFA at admission (SD)	Follow up	Death N (%)	RR (CI)	NOS score
Dubin et al ⁷	Prospective	-	23	10 (\pm 3)	Hospital mortality	13 (57)	-	5
Gao et al ¹⁷	Retrospective	1.8	145	9 (\pm 3.7)	28d mortality	33 (22.8)	3.88 (2.443-6.189)	8
Gong et al ¹⁵	Retrospective	1	104	11 (\pm 3.67)	28d mortality	61 (58.7)	2.888 (1.676-4.976)	8
He et al ¹⁹	Prospective	1.6	61	11 (\pm 4)	ICU mortality	12 (20)	5.812 (1.17-28.872)	6
Mekontso-Dessap et al. ⁶	Retrospective	1.4	89	-	30d mortality	52 (58)	-	6
Mesquida et al ²⁰	Retrospective	1.4	35	9 (\pm 3)	ICU mortality	10 (29)	-	6
Mesquida et al ¹⁶	Prospective	-	52	11 (\pm 3)	ICU mortality	21 (40)	-	7
Ospina-Tascón et al ¹⁸	Prospective	-	135	11.25 (\pm 4.67)	28d mortality	58 (43)	1.43 (0.86-2.3)	7
Rivera Solis et al ¹³	Prospective	1.4	37	-	30d mortality	14 (38)	5.49 (1.07-28.09)	8
Sánchez Nava et al ¹⁴	Retrospective	1.4	39	10.08 (\pm 3.3)	ICU mortality	14 (36)	-	5
Shaban et al ²¹	Prospective	0.25	50	-	28d mortality	31 (62)	-	7
Trejo Arteaga et al ²³	Prospective	1.4	26	9.48 (\pm 4.84)	28d mortality	17 (65.4)	-	7
Zhou et al ²²	Retrospective	1.4	144	11.27 (\pm 2.76)	28d mortality	74 (51.4)	2.177 (1.749-2.711)	7

SD: Standard deviation; CI: Confidence interval; NOS: Newcastle-Ottawa Scale

Table 2 - Quality assessment of the studies included in the systematic review

Study	Selection			Comparability		Outcome		Total of stars	
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Control for possible confounding factors (major ones and any additional ones)	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur		Adequacy of follow-up of cohorts
Dubin et al ⁷	★	★	-	-	★	★	-	★	5
Gao et al ¹⁷	★	★	★	-	★ ★	★	★	★	8
Gong et al ¹⁵	★	★	★	-	★ ★	★	★	★	8
He et al ¹⁹	★	★	★	-	★	★	-	★	6
Mekontso-Dessap et al. ⁶	★	★	★	-	★	★	★	-	6
Mesquida et al ²⁰	★	★	★	-	★	★	-	★	6
Mesquida et al ¹⁶	★	★	★	-	★ ★	★	-	★	7
Ospina-Tascón et al ¹⁸	★	★	★	-	★	★	★	★	7
Rivera Solis et al ¹³	★	★	★	-	★ ★	★	★	★	8
Sánchez Nava et al ¹⁴	-	★	-	-	★ ★	★	-	★	5
Shaban et al ²¹	★	★	★	-	★	★	★	★	7
Trejo Arteaga et al ²³	★	★	★	-	★	★	★	★	7
Zhou et al ²²	★	★	★	-	★ ★	★	★	-	7

Associação da relação entre a diferença venoarterial de CO₂ e a diferença arteriovenosa de O₂ com mortalidade em pacientes com Sepsis sem choque.

Authors:

Diego Bastos Porto, MD, MSc¹

Beatriz Amorim Beltrão, PhD²

Marcio Manozzo Boniatti, MD, PhD³

¹ Doctoral student, Postgraduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² PhD, Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará, Brazil.

³ PhD, Postgraduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author and reprint requests:

Diego Bastos Porto, Postgraduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

E-mail: bastosdmd@gmail.com; Phone: + 55 85 99925 8663.

RESUMO

Introdução: Sepsé é responsável por cerca de 40% dos óbitos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). O rápido manejo desta patologia pode otimizar desfechos. A relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ ($\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$) pode ser uma variável que auxilie nesta propedêutica.

Objetivos: Avaliar a relevância de $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ na predição de desfechos adversos em pacientes sépticos, sem choque, admitidos em Unidades de Terapia Intensiva.

Métodos: Coorte prospectiva que incluiu pacientes adultos sépticos, admitidos em UTI, sem choque. À admissão, foram coletadas as variáveis idade, sexo, sítio de infecção, hemoglobina, dados de gasometria arterial, venosa central e lactato. O escore SAPS 3 foi calculado com dados da primeira hora da admissão em UTI. Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito, sendo coletados dados acerca de evolução para choque, necessidade de hemodiálise e de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e hospitalar. Um modelo multivariado foi construído para identificar variáveis independentemente associadas à mortalidade hospitalar. O poder discriminatório das variáveis foi determinado através de análise de curva *receiver operating characteristic* (ROC). O ponto de corte com maior acurácia foi definido pelo índice de Youden.

Resultados: Foram incluídos 81 pacientes. A mediana de idade foi de 75,0 (62,0 – 84,0) anos, com predomínio de sexo masculino (n = 43; 53,1%). A média do score SAPS 3 foi de 53,0 (\pm 12,6). O principal sítio de infecção foi pulmonar (n = 35; 43,2%). Os pacientes com choque durante a internação na UTI apresentaram $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ maior (1,77; 1,34 – 2,43) do que os pacientes sem choque (1,49; 0,73 – 2,15) (p = 0,045). A área sob a curva ROC para a relação foi de 0,77 (0,66 – 0,87). O melhor *cut-off* de discriminação entre sobrevivente e não-sobreviventes foi 1,63, com sensibilidade de 75% e especificidade de 65%. A mortalidade dos pacientes com $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2 > 1,63$ foi 68,2% (vs 27,0% dos demais pacientes) (p < 0,001). Em análise multivariada, $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ manteve associação independente com mortalidade.

Conclusão: Verificamos que $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ tem associação independente com mortalidade hospitalar nos pacientes sépticos sem choque, podendo auxiliar na identificação de pacientes sépticos com evolução potencialmente mais grave, em uma fase mais precoce.

Palavras-chave: Gasometria arterial, dióxido de carbono, consume de oxigênio, sepsé, mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is responsible for about 40% of deaths in Intensive Care Units (ICU). A timely management of this pathology can optimize outcomes. The relation between the venoarterial CO₂ difference and arteriovenous O₂ content difference ($\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$) may be a helpful variable in this setting.

Objectives: To assess the relevance of the $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ in predicting adverse outcomes in septic patients, without shock, admitted to Intensive Care Units.

Methods: Prospective cohort that included adult septic patients, admitted to the ICU, without shock. At admission, age, sex, site of infection, hemoglobin, arterial and central venous blood gas and lactate data were collected. SAPS 3 score was calculated using data from the first hour of ICU admission. Patients were followed until hospital discharge or death and information regarding evolution to shock, need for hemodialysis and mechanical ventilation, ICU and hospital length-of-stay was also collected. A multivariate model was constructed to identify variables independently associated with in-hospital mortality. The discriminatory power of the variables was determined through receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The *cut-off* point with the highest accuracy was defined by the Youden index.

Results: 81 patients were included. The median age was 75.0 (62.0 – 84.0) years, with a predominance of males (n = 43; 53.1%). The mean SAPS 3 score was 53.0 (\pm 12.6). The main site of infection was pulmonary (n = 35; 43.2%). Patients with shock during ICU stay had a higher $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ (1.77; 1.34 – 2.43) than patients without shock (1.49; 0.73 – 2.15) (p = 0.045). The area under the ROC curve for the ratio was 0.77 (0.66 – 0.87). The best cut-off for discrimination between survivors and non-survivors was 1.63, with a sensitivity of 75% and specificity of 65%. The mortality of patients with $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2 > 1.63$ was 68.2% (vs 27.0% of the other patients) (p < 0.001). In multivariate analysis, $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ demonstrated an independent association with mortality.

Conclusion: We found that $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ is an independent variable associated with in-hospital mortality in septic patients without shock. This ratio may help to identify a more severe evolution in septic patients at an earlier stage.

Keywords: Blood gas analysis, carbon dioxide, oxygen consumption, sepsis, mortality.

INTRODUÇÃO

Sepse é caracterizada, atualmente¹, como uma síndrome clínica, com disfunção orgânica, causada por uma resposta inflamatória desenfreada secundária a um insulto infeccioso. Está associada à elevada morbimortalidade, sendo responsável por cerca de 40% dos óbitos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)² e 27% das mortes durante o internamento hospitalar³. Dessa forma, o adequado manejo desta síndrome, de forma precisa e ágil, possibilita melhores desfechos^{4,5}. Tal conduta depende, porém, de seu rápido reconhecimento⁵.

A propedêutica inicial de um paciente séptico, pressupõe investigação de possíveis disfunções orgânicas, além de terapia antimicrobiana precoce. A evolução para status de insuficiência circulatória está, geralmente, associada a pior prognóstico². Dessa forma, a avaliação de marcadores que viabilizem a análise da oxigenação tecidual pode auxiliar estratificação de pacientes com maior risco de complicações. Dentre tais, lactato e saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) são amplamente disponíveis e apresentam boa correlação com predição de desfechos em pacientes com choque séptico⁶. Outras variáveis, como as relacionadas ao consumo de oxigênio (O₂) e de gás carbônico (CO₂) também podem ter papel relevante nesse contexto. Entre essas variáveis destaca-se, a diferença venoarterial de CO₂ (GapCO₂), a qual parece ser boa ferramenta na avaliação da perfusão sistêmica, além de se correlacionar a predição de prognóstico em pacientes com choque, ainda que com algumas limitações⁷. A relação desta variável à diferença arteriovenosa de O₂ ($\Delta_{A-V}O_2$), representada pela fórmula $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$, pode mitigar algumas destas limitações⁷, tornando esse marcador mais acurado quando comparado GapCO₂ isolado⁸. Todavia, a relevância desta relação na predição de desfechos clínicos ainda não está claramente definida. Assim, o presente estudo visa avaliar a relevância da relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ na predição de desfechos adversos em pacientes sépticos, sem choque, admitidos em Unidades de Terapia Intensiva.

MÉTODOS

O projeto foi aprovado por Comitê de Ética e Pesquisa sob o CAAE: 42343421.5.0000.5040.

Desenho

Trata-se de estudo de coorte prospectivo.

Local do estudo

O estudo foi realizado na cidade de Fortaleza, Ceará, no Hospital São Camilo Cura D'Ars, estabelecimento filantrópico, que conta, atualmente, com um Centro de Terapia Intensiva composto por três UTIs, cada uma com dez leitos, atendendo pacientes de alta complexidade, incluindo transplantes. Todas as unidades contam com equipe multidisciplinar composta por: médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, auxiliares de enfermagem, nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais.

População e Amostra

A população do estudo consistiu em pacientes sépticos internados nas UTIs do hospital onde se deu o estudo. Considerando um *odds ratio* (OR) de 2,2 para associação da $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ com mortalidade na UTI⁹, um poder de estudo de 80% e erro alfa de 5%, o tamanho amostral foi estimado em 106 pacientes.

Todos os pacientes maiores de 18 anos admitidos na UTI com diagnóstico de sepse, definido consoante os critérios do Sepsis-3, foram avaliados para inclusão no estudo. Os critérios de exclusão foram: choque no momento da admissão (definido como necessidade de vasopressor); ausência de variáveis laboratoriais necessárias para o cálculo da relação da $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$; ausência de cateter venoso central posicionado em veias jugular interna ou subclávia admissão em UTI; pacientes em cuidados paliativos exclusivos; recusa em assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Procedimento de Coleta de dados

Os dados de caracterização foram coletados à admissão na UTI, definido como T0, e consistiram em: idade, sexo, e sítio de infecção. Os exames laboratoriais hemoglobina, gasometria arterial, venosa central e lactato foram coletados na admissão. O escore SAPS 3 foi calculado com dados da primeira hora da admissão. Os pacientes

foram acompanhados até a alta hospitalar ou óbito, sendo que, no momento do desfecho, foram coletados dados acerca de evolução para choque, necessidade de terapia de substituição renal (TSR) e de ventilação mecânica (VM), tempo de internação em UTI e hospitalar. Choque foi definido como a necessidade de vasopressor por hipotensão refratária a volume.

O desfecho primário foi mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários foram evolução para choque séptico, necessidade de VM ou necessidade de terapia de substituição renal (TSR) nas primeiras 24 horas e necessidade de vasopressor durante a internação na UTI.

Cálculo da $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$

Foram utilizados dados de gasometrias arterial e venosa central. O posicionamento do lúmen distal do acesso foi checado por raio-X antes da coleta dos exames visando assegurar adequado posicionamento (inserção em veia cava superior próximo ao átrio direito) e quantificação de valores.

A relação entre a diferença venoarterial de CO_2 e a diferença arteriovenosa de O_2 foi calculada através da seguinte fórmula:

$$\frac{PCO_{2v} - PCO_{2a}}{CaO_2 - CvO_2}$$

Onde: PCO_{2v} e PCO_{2a} correspondem a pressões parciais de CO_2 em amostras venosas central e arterial e C_aO_2 e C_vO_2 correspondem aos conteúdos de O_2 em amostras arterial e venosa, respectivamente.

O cálculo do conteúdo de O_2 foi realizado através da fórmula:

$$(1,34 \times Hb \times SatO_2) + (0,003 \times PO_2)$$

Onde: Hb corresponde a hemoglobina; $SatO_2$ a saturação de O_2 e PO_2 a pressão parcial de O_2 em amostra de gasometria, seja ela arterial ou venosa.

Análise Estatística

A análise estatística dos dados coletados foi realizada por meio de estatística descritiva com cálculo da média, desvio padrão, frequência e percentual, além de mediana e intervalos interquartis. A avaliação de normalidade foi feita através do teste de Shapiro-Wilk. Os testes estatísticos utilizados foram o teste *Qui-quadrado* e exato de Fisher, juntamente com os resíduos ajustados padronizados para avaliar a associação entre as variáveis categóricas e o desfecho e o teste t de *student* ou de Mann-Whitney para associação entre as variáveis quantitativas e o desfecho. Um modelo multivariado foi construído para identificar variáveis independentemente associadas à mortalidade hospitalar. Além da $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$, outras variáveis definidas *a priori* foram aquelas com plausibilidade para associação com o desfecho primário. O poder discriminatório das variáveis foi determinado através de análise de curva *receiver operating characteristic* (ROC). O ponto de corte com maior acurácia foi definido pelo índice de Youden, calculado como = (Sensibilidade + Especificidade - 1). Foi considerado estatisticamente significativo um valor de $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 20.0.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 81 pacientes com sepse sem choque foram incluídos. A mediana de idade foi de 75,0 (62,0 - 84,0) anos, com predomínio de sexo masculino ($n = 43$; 53,1%). A média do score SAPS 3 foi de $53,0 \pm 12,6$. O principal sítio de infecção foi pulmonar ($n = 35$; 43,2%). A comparação das características clínicas entre sobreviventes e não-sobreviventes está descrita na tabela 1.

As variáveis derivadas da análise dos gases sanguíneos estão descritas na tabela 2. $SvcO_2$, $GapCO_2$ e $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ foram diferentes entre sobreviventes e não-sobreviventes. As áreas sob a curva ROC destas variáveis para mortalidade hospitalar foram 0,63 (0,51 - 0,75), 0,69 (0,58 - 0,81), e 0,77 (0,66 - 0,87), respectivamente (Figura 1). Não houve diferença entre os valores de lactato. Pelo Índice de Youden, o melhor *cut-off* de discriminação entre sobrevivente e não-sobreviventes foi 1,63, com sensibilidade de 75% e especificidade de 65%. A mortalidade dos pacientes com $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2 > 1,63$ foi 68,2% (vs 27,0% dos demais pacientes) ($p < 0,001$).

Os pacientes com choque durante a internação na UTI apresentaram $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ maior (1,77; 1,34 – 2,43) do que os pacientes sem choque (1,49; 0,73 – 2,15) ($p = 0,045$). Não houve diferença de valores da $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ em relação à necessidade de vasopressor [1,68 (1,33 – 2,22) vs 1,68 (1,04 – 2,38); $p = 0,799$], de VM [2,08 (1,42 – 2,87) vs 1,63 (1,00 – 2,17); $p = 0,065$] e de TSR [1,68 (0,94 – 2,29) vs 1,69 (1,30 – 2,24); $p = 0,566$] nas primeiras 24 horas.

Em análise multivariada com ajuste para idade, SAPS 3 e lactato, $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ manteve associação independente com mortalidade (tabela 3). Analisando a $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ de maneira dicotômica a partir do ponto de corte de 1,63, o OR ajustado foi 5,0 (1,6 – 15,1).

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2 mostrou associação independente com mortalidade em pacientes sépticos, admitidos em Unidades de Terapia Intensiva, sem choque. Esse é o primeiro estudo delineado para avaliar tal relação nesta população de pacientes.

Em sua descrição original da relação, Mekontso-Dessap et al¹⁰, verificaram, em uma população de 89 pacientes, que um valor de 1,4 mmHg/ml foi o *cut-off* ideal para discriminar metabolismo anaeróbio (AUROC 0,85, IC 95% 0,79 - 0,91). Ospina-Tascón et al¹¹, por sua vez, avaliaram o valor prognóstico da relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2 associada ao lactato nas fases precoces do manejo do choque séptico. Em seu estudo, incluíram 135 pacientes e demonstraram que a complementação do lactato pela relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2 pode identificar melhor pacientes em risco para piores desfechos. Sugeriram, inclusive, que a normalização da relação pode ser um potencial alvo terapêutico no manejo de pacientes com choque séptico¹¹. Essa constatação foi corroborada em estudo por Zhou et al⁹, no qual os autores demonstraram que a associação lactato e relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2 seriam preditores independentes de mortalidade em fases precoces do manejo do choque séptico. Em nossa coorte, valores maiores que 1,63 da relação entre as diferenças venoarterial de CO_2 e arteriovenosa de O_2 discriminaram pacientes sépticos entre sobreviventes e não

sobreviventes com acurácia moderada (AUROC= 0,77), atuando como um marcador de gravidade e prognóstico mesmo naqueles ainda sem choque ou hiperlactatemia.

Monnet et al⁸, compararam a capacidade do lactato, da saturação venosa central e da relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ na predição da redução dos déficits de oxigênio (avaliado por aumentos de VO₂) após aumentos de débito cardíaco, induzido pela administração fluidos. Os autores concluíram que, em pacientes volume-responsivos, o lactato e a relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ foram bons preditores de incrementos na oferta de oxigênio e, conseqüentemente, de VO₂, diferente da saturação venosa central⁸. Em nosso estudo, a relação não se mostrou boa preditora da necessidade de uso de drogas vasoativas nas primeiras 24 horas.

O uso da relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ já foi descrito em outras situações além de sepse. Por exemplo, Moussa et al¹², avaliaram o uso de variáveis relacionadas ao CO₂, dentre elas a relação $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$, na predição de complicações pós-operatórias graves em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar. Não houve diferença dos valores da relação entre os grupos estudados (0.31 ± 0.13 vs. 0.28 ± 0.13 kPa ml⁻¹, p-valor = 0.229), sendo tal variável, portanto, não relacionada a essas intercorrências. A ausência de correlação entre metabolismo anaeróbico e complicações pós-operatórias em cirurgia cardíaca foi uma das hipóteses aventadas, pelos autores, para tal resultado. Andreis et al¹³, em estudo experimental com modelo porcino, tencionaram avaliar a hipótese que relação $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ também seria um marcador de disóxia tecidual por disfunção mitocondrial, em cenário não relacionado a hipoperfusão tecidual. Para tal, induziram intoxicação por metformina em porcos sedados e mecanicamente ventilados. Constataram um aumento significativo de valores da relação de 1.6 (1.2 – 1.8) para 2.3 (1.9 – 3.2) mmHg/ml/dl, (p-valor = 0.004), corroborando a hipótese do estudo. Ambos os artigos avaliaram o potencial uso da relação em outros cenários clínicos não relacionados a disfunção circulatória, ampliando a perspectiva de uso da relação na prática cotidiana.

Ainda que o uso da relação $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ já tenha sido validado em cenários distintos^{8-10,14}, algumas limitações fisiológicas do uso de marcadores relacionados ao CO₂ na prática clínica devem ser discriminadas. Um dos mais importantes, o efeito Haldane, pode, a depender das condições clínicas do paciente, enviesar a análise destas variáveis. Tal efeito descreve o comportamento da Hb oxidada

(aquela ligada a O₂) como ácido mais forte em relação à sua forma reduzida¹⁵. Desta forma, por exemplo, baixos valores de saturação de oxigênio podem, para uma dada pressão parcial de CO₂, aumentar a afinidade, e posterior ligação deste gás à hemoglobina. Outros fatores, mesmo em condições de perfusão tecidual adequada, também podem interferir nesta ligação, a saber, alterações na taxa de extração de oxigênio celular, pH, produção metabólica de CO₂ e concentração de hemoglobina¹⁶.

Sob esta ótica, alguns estudos questionaram a correlação entre os valores de PCO₂ como substitutos do CCO₂ na avaliação da diferença venoarterial de CO₂. Por exemplo, Dubin *et al*¹⁷, estudaram o comportamento da relação $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$, em modelo animal, durante cenários de hemorragia gradual e hemodiluição progressiva. Os autores denotaram que valores da relação foram fortemente correlacionados com os níveis de Hb, apresentando alterações mesmo em cenários sem metabolismo anaeróbio (hemodiluição). Tal conclusão pode ser atribuída a modificações da curva de dissociação CO₂-Hb e desvio para direita da curva PCO₂ x CCO₂, tornando não-linear a equivalência de ambas¹⁸. *A posteriori*, Dubin *et al*¹⁹, analisaram dados de 23 pacientes com choque séptico, em ventilação mecânica, nos quais dobutamina foi iniciada por sinais de hipoperfusão tecidual. Nesse estudo, não houve correlação entre valores de amostras venosas central e mista para cálculo da relação $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$.

De fato, a relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ não é uma variável direta, dependendo correlações e aproximações para utilização prática a beira-leito. Sua análise, visando reduzir vieses de interpretação, principalmente no cenário possível de inexistência de metabolismo anaeróbio, deve sempre ser tomada com cautela, assim como em outras variáveis – lactato, saturação venosa central, por exemplo. Nesta perspectiva, Chiarla *et al*²⁰, alertaram para o fato que as análises e regressão logística envolvidas não necessariamente refletiam causa e efeito (alterações de relação e presença de metabolismo anaeróbio por desacoplamento oferta e consumo), e sim a interdependência de eventos e variáveis envolvidas nos cálculos, haja vista a relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ ser composta por múltiplos determinantes e interações fisiológicas complexas, ainda mais em cenários de pacientes criticamente enfermos.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, trata-se de coorte unicêntrica o que pode limitar sua validade externa. Segundo, a população incluída apresentou uma média de idade de 75 anos, um perfil mais idoso, o que pode contribuir

para um potencial viés na generalização dos resultados para populações mais jovens. Por fim, incluímos um número pequeno de pacientes, o que limita o poder das análises realizadas.

CONCLUSÃO

Nós verificamos que a relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ tem associação independente com mortalidade hospitalar nos pacientes sépticos sem choque, com poder discriminatório maior do que variáveis tradicionalmente utilizadas, como GapCO₂ e lactato. A $\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$ pode auxiliar na identificação de pacientes sépticos mais graves em uma fase mais precoce, ainda sem choque. Novos estudos são necessários para avaliar a inclusão desta variável no manejo de pacientes com sepse.

REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
2. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 18;314(7):708. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.7885>
3. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Aug 22;46(8):1552–62. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06151-x>
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Nov 8;345(19):1368–77. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa010307>
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Oct 2; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00134-021-06506-y>
6. Ryoo SM, Lee J, Lee Y-S, Lee JH, Lim KS, Huh JW, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med* [Internet]. 2018 Jun;46(6):e489–95. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201806000-00043>
7. Gavelli F, Teboul J-L, Monnet X. How can CO₂-derived indices guide resuscitation in critically ill patients? *J Thorac Dis* [Internet]. 2019 Jul;11(S11):S1528–37. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/30008/21662>
8. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and Venoarterial Carbon Dioxide Difference/Arterial-Venous Oxygen Difference Ratio, but Not Central Venous Oxygen Saturation, Predict Increase in Oxygen Consumption in Fluid Responders*. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jun;41(6):1412–20. Available from: <http://journals.lww.com/00003246201306000-00004>
9. Zhou J, Song J, Gong S, Li L, Zhang H, Wang M. Persistent hyperlactatemia high central venous-arterial carbon dioxide to arterial-venous oxygen content ratio is associated with poor outcomes in early resuscitation of septic shock. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017 Aug;35(8):1136–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675717301900>

10. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2002 Mar 8;28(3):272–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-002-1215-8>
11. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 May 20;41(5):796–805. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-015-3720-6>
12. Moussa MD, Durand A, Leroy G, Vincent L, Lamer A, Gantois G, et al. Central venous-to-arterial PCO₂ difference, arteriovenous oxygen content and outcome after adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2019 Apr;36(4):279–89. Available from: <https://journals.lww.com/00003643-201904000-00007>
13. Andreis DT, Mallat J, Tettamanti M, Chiarla C, Giovannini I, Gatti S, et al. Increased ratio of P[v-a]CO₂ to C[a-v]O₂ without global hypoxia: the case of metformin-induced lactic acidosis. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2021 Mar;285:103586. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569904820302457>
14. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(6):R294. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc13160>
15. Christiansen J, Douglas CG HJ. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. *J Physiol*. 1914;48:244–271.
16. Ltaief Z, Schneider AG, Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO₂ gap. *Crit Care* [Internet]. 2021 Dec 31;25(1):318. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-02103671-w>
17. Dubin A, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Martins E, Canales HS, Canullán C, et al. Venoarterial PCO₂-to-arteriovenous oxygen content difference ratio is a poor surrogate for anaerobic metabolism in hemodilution: an experimental study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2017 Dec 12;7(1):65. Available from: <http://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-0170288-z>
18. Mallat J. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* [Internet]. 2016;5(1):47. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v5/i1/47.htm>

19. Dubin A, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Risso Vazquez A, Enrico C. Poor agreement in the calculation of venoarterial PCO₂ to arteriovenous O₂ content difference ratio using central and mixed venous blood samples in septic patients. *J Crit Care* [Internet]. 2018 Dec;48:445–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944118306841>
20. Chiarla C, Giovannini I. Letter to the editor: Poor agreement in the calculation of venoarterial PCO₂ to arteriovenous O₂ content difference ratio using central and mixed venous blood samples in septic patients. *J Crit Care* [Internet]. 2020 Jun;57:272. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944119312195>

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes sobreviventes e não-sobreviventes

Variáveis	Sobreviventes (n = 41)	Não-sobreviventes (n = 40)	P
Idade, anos, mediana (IQ)	70,0 (58,0 – 82,0)	77,0 (68,5 – 85,0)	0,067
Sexo, masculino, n (%)	24 (58,5)	19 (47,5)	0,377
SAPS 3, média ± DP	46,6 ± 10,9	59,5 ± 10,7	< 0,001
Sítio da infecção, n (%)			
<i>ITU</i>	8 (19,5)	6 (15,0)	
<i>Partes moles</i>	0	2 (5,0)	0,425
<i>PNM</i>	16 (39,0)	19 (47,5)	
<i>Corrente sanguínea</i>	5 (12,2)	2 (5,0)	
<i>Abdominal</i>	12 (29,3)	11 (27,5)	
Choque nas primeiras 24h, n(%)	18 (43,9)	22 (55,0)	0,377
Choque durante a evolução, n (%)	25 (61,0)	32 (80,0)	0,088
VM nas primeiras 24h, n (%)	11 (26,8)	23 (57,5)	0,007
TSR nas primeiras 24h, n (%)	10 (24,4)	7 (17,5)	0,587
Tempo de internação na UTI, dias, mediana (IQ)	5,0 (3,0 – 9,0)	8,0 (4,2 – 12,7)	0,048
Tempo de internação no hospital, dias, mediana (IQ)	21,5 (11,25 – 39,75)	16,5 (8,0 – 48,7)	0,614

IQ: intervalo interquartilico; DP: desvio padrão; ITU: infecção do trato urinário; PNM: pneumonia; VM: ventilação mecânica; TSR: terapia de substituição renal.

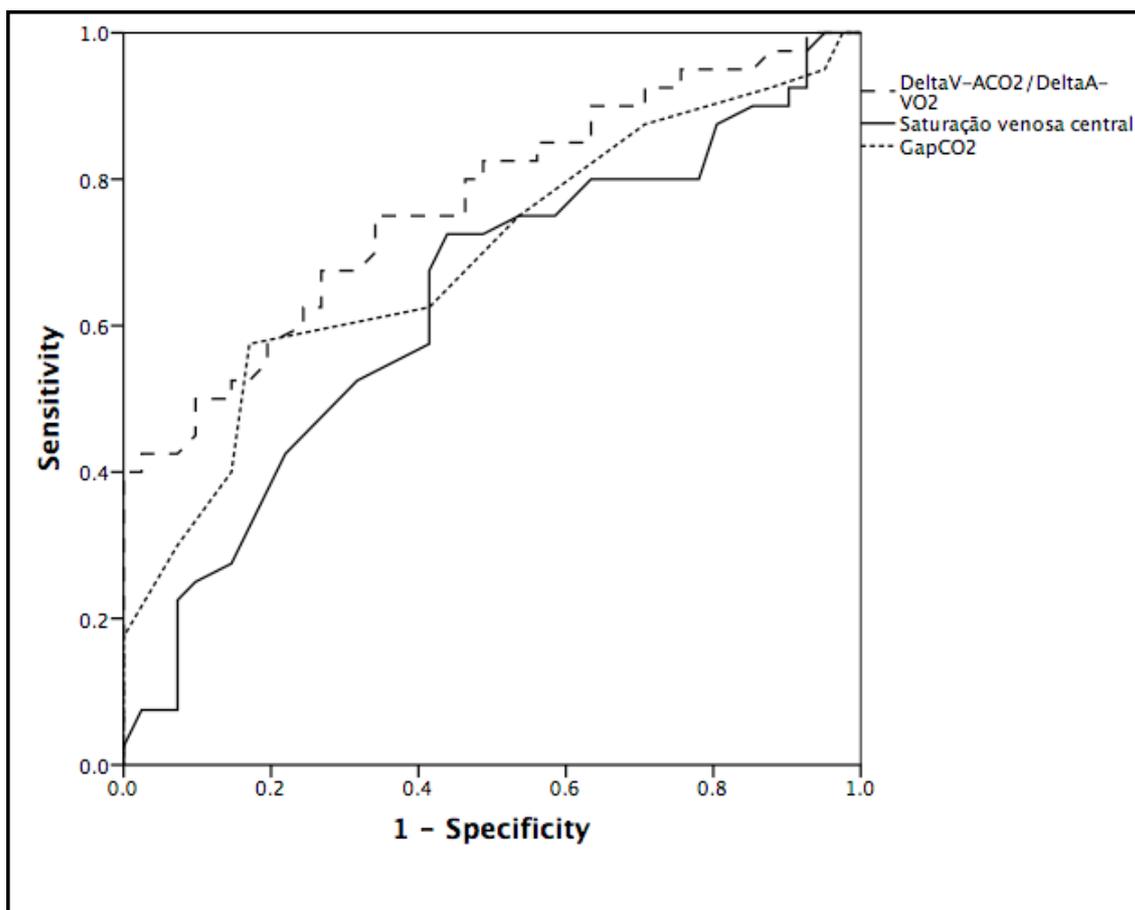
Tabela 2 - Variáveis derivadas de gases sanguíneos

Variável	Sobreviventes (n = 41)	Não-sobreviventes (n = 40)	P
pH arterial	7,42 (7,37 – 7,44)	7,37 (7,31 – 7,44)	0,233
BE arterial, mmol/L	-0,96 ± 5,1	-1,41 ± 5,8	0,712
PaO ₂ , mmHg	110,0 (88,5 – 129,5)	105,0 (75,7 – 126,2)	0,263
PaCO ₂ , mmHg	39,0 (34,0 – 41,5)	38,0 (33,0 – 43,5)	0,850
SvcO ₂ , %	64,0 (61,0 – 70,0)	69,5 (62,5 – 73,7)	0,041
GapCO ₂ , mmHg	6,0 (4,0 – 8,0)	9,0 (5,2 – 11,0)	0,002
CaO ₂ – CvO ₂ , mmHg	4,1 (3,6 – 6,1)	3,6 (2,9 – 4,4)	0,035
$\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$, mmHg/ml	1,46 (0,89 – 1,84)	2,18 (1,56 – 3,01)	< 0,001
Lactato, mmol/L	1,44 (1,00 – 1,78)	1,21 (0,81 – 1,56)	0,233

Tabela 3 - Análise multivariada de variáveis associadas com mortalidade hospitalar

Variável	OR	IC 95%	P
Idade	1,00	0,96 – 1,04	0,982
SAPS 3	1,10	1,03 – 1,17	0,003
Lactato	0,62	0,17 – 2,19	0,456
$\Delta_{V-A}CO_2/\Delta_{A-V}O_2$	3,65	1,53 – 8,72	0,003

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança

Figura 1 - Curva ROC das variáveis derivadas de O₂ e CO₂

Capítulo 5: Considerações finais

A presente tese tencionou avaliar a relevância da relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ na predição de desfechos adversos em pacientes sépticos admitidos em Unidades de Terapia Intensiva.

O primeiro artigo trata-se de uma Revisão Sistemática sobre o assunto. Concluiu que, ainda que evidências robustas abordando o tópico sejam escassas, especialmente em pacientes com sepse, sem choque documentado, a correta interpretação da relação entre as diferenças de venoarterial CO₂ e arteriovenosa O₂ pode contribuir como marcador prognóstico no cenário de alterações hemodinâmicas agudas. Sua complexa interpretação fisiológica deve ser levada em consideração no uso desta variável à beira-leito.

O segundo trabalho avaliou o papel da relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ na predição de mortalidade em pacientes sépticos, sem instabilidade hemodinâmica instaurada, lacuna de conhecimento ainda presente na literatura. Concluiu que, tal relação, é preditora independente deste desfecho. Esse estudo denotou, ainda, que a relação também se associa a precisão de início de vasopressor durante a internação em UTI, dessa forma, contribuindo na estratificação de pacientes potencialmente mais graves.

Em conclusão, o uso relação entre as diferenças venoarterial de CO₂ e arteriovenosa de O₂ na prática cotidiana, em Unidades de Terapia Intensiva, parece ter benefício clínico, ainda que seu cálculo e interpretação denotem complexidade fisiológica. A incorporação desta variável em *bundles* de cuidado pode contribuir para melhores desfechos de pacientes criticamente enfermos.