

Araldo Dubin¹, Cecilia Inés Loudet²,
Francisco Javier Hurtado³, Mario Omar Pozo⁴,
Daniel Comandé⁵, Luz Gibbons⁵, Federico
Rodríguez Cairolí⁵, Ariel Bardach⁶

1. Serviço de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi - Buenos Aires, Argentina.
2. Intensive Care Service, Hospital Interzonal de Agudos General San Martín - La Plata, Argentina.
3. Serviço de Terapia Intensiva, Hospital Español - ASSE - Montevideo, Uruguay.
4. Serviço de Terapia Intensiva, Hospital Británico - Buenos Aires, Argentina.
5. Centro de Investigación de Epidemiología y Salud Pública - Buenos Aires, Argentina.
6. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria - Buenos Aires, Argentina.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 4 de setembro de 2021
Aceito em 1 de dezembro de 2021

Autor correspondente:

Araldo Dubin
Cátedra de Farmacología Aplicada
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional
de La Plata
Calle 42, 577
(1900) La Plata, Argentina
E-mail: arnaldodubin@gmail.com

Editor responsável: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20220026-pt

Comparação da proporção entre pressão venosa central menos arterial de dióxido de carbono e conteúdo de oxigênio arterial menos venoso central e níveis de lactato como preditores de mortalidade em pacientes críticos: uma revisão sistemática e metanálise

RESUMO

Objetivo: A proporção entre pressão venosa central menos arterial de dióxido de carbono e conteúdo de oxigênio arterial menos venoso central ($P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$) é frequentemente usada como substituta para a oxigenação tecidual. O objetivo deste estudo foi identificar e sintetizar a literatura e a qualidade das evidências que suportam a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ como um preditor de mortalidade em comparação com o lactato em pacientes críticos.

Métodos: Pesquisamos vários bancos de dados procurando estudos que tivessem medido a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ em pacientes críticos. Pesquisadores independentes realizaram a triagem dos artigos e a extração de dados. Uma metanálise de efeitos aleatórios foi realizada. Diferenças médias padronizadas agrupadas foram usadas para comparar a capacidade prognóstica da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e do lactato.

Resultados: Inicialmente, obtivemos 172 estudos; 17 foram incluídos para

descrição qualitativa, e dez foram incluídos para síntese quantitativa. A média de $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ foi maior nos não sobreviventes do que nos sobreviventes (diferença média padronizada agrupada de 0,75; IC95% 0,34 - 1,17; $I^2 = 83\%$), assim como os níveis de lactato (diferença média padronizada agrupada = 0,94; IC95% 0,34 - 1,54; $I^2 = 92\%$). Ambos os testes foram preditores estatisticamente significativos de mortalidade, embora com sobreposição de IC95% entre eles.

Conclusão: Evidências de qualidade moderada mostraram pouca ou nenhuma diferença na capacidade da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$, em comparação com o lactato, em prever mortalidade. No entanto, nossas conclusões são limitadas pela considerável heterogeneidade entre os estudos.

Palavras-chave: Dióxido de carbono; Oxigênio; Metabolismo anaeróbico; Lactato; Choque séptico; Mortalidade

Registro no PROSPERO: CRD42019130387

INTRODUÇÃO

Em pacientes críticos, a hipóxia tecidual é o principal mecanismo de falência múltipla de órgãos e morte. Assim, a detecção e a correção do metabolismo anaeróbico são tarefas cruciais. Infelizmente, faltam padrões-ouro para a avaliação da oxigenação tecidual. No entanto, o nível de lactato sanguíneo é a principal variável para rastrear a hipoperfusão e apresenta muitas desvantagens.⁽¹⁾

Na fisiologia do exercício, a análise dos gases expirados permite a identificação do metabolismo anaeróbico. Cargas de trabalho progressivas estão associadas a aumentos paralelos da produção de dióxido de carbono (VCO_2) e no consumo de oxigênio (VO_2). A inclinação dessa relação é o quociente respiratório ($QR = VCO_2/VO_2$).



Sob condições aeróbicas, o QR permanece inalterado. Em algum momento, entretanto, os aumentos do VCO_2 superam os do VO_2 e, então, o QR aumenta. Esse ponto de inflexão corresponde ao desenvolvimento da hiperlactatemia, sendo conhecido como limiar anaeróbio.⁽²⁾ No outro extremo da fisiologia, durante a dependência da oferta de oxigênio, as reduções do VO_2 são maiores do que as diminuições do VCO_2 . Consequentemente, ocorrem elevações acentuadas no QR.^(3,4) Em ambas as situações, exercício anaeróbico e diminuição crítica no transporte de oxigênio, o fenômeno subjacente é o aparecimento de VCO_2 anaeróbico secundário ao tamponamento com bicarbonato dos prótons gerados anaerobicamente. Assim, um aumento no QR reflete o metabolismo anaeróbico em andamento.

Embora a medição do QR seja uma abordagem atraente, os carros metabólicos geralmente não estão disponíveis na unidade de terapia intensiva (UTI). Alguns pesquisadores propuseram uma simplificação da equação de Fick adaptada ao dióxido de carbono (CO_2), a proporção entre pressão venosa central menos arterial de dióxido de carbono (PCO_2) e o conteúdo de oxigênio arterial menos venoso central ($P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$) como substituta para o QR. Alguns estudos observacionais pequenos descobriram que $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ maior que 1,4 estava associada à hiperlactatemia,⁽⁵⁾ à presença de dependência de suprimento de oxigênio^(6,7) e a piores desfechos.⁽⁵⁾ Além disso, a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ foi incorporada em alguns algoritmos para avaliação da oxigenação tecidual e reanimação.^(8,9)

O uso da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ como substituta para o QR e a oxigenação tecidual baseia-se em várias suposições. Algumas delas são controversas, como o uso de pressão de CO_2 em vez de conteúdo. A pressão e o conteúdo de CO_2 podem diferir entre si devido a alterações na dissociação do CO_2 da hemoglobina induzida por acidose metabólica, anemia e efeito de Haldane. O efeito de Haldane é a diminuição da capacidade de ligação de CO_2 da hemoglobina com o aumento da saturação de oxigênio. A melhora do fluxo sanguíneo reduz o conteúdo venoso de CO_2 . O aumento associado na saturação venosa de oxigênio, no entanto, poderia atenuar a diminuição esperada na PCO_2 venosa devido a uma maior dissociação da hemoglobina.^(10,11) Outra limitação é que as amostras venosa central e mista não são intercambiáveis.⁽¹²⁾ Além disso, a identificação do metabolismo anaeróbico com base no ponto de corte da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ de 1,4 é arbitrária. Como o início do metabolismo anaeróbico é indicado por aumentos acentuados do QR, e não por um determinado limiar,^(3,4,10,11,13) critérios semelhantes devem ser considerados para a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$. Isso é especialmente relevante considerando que o QR normal varia de 0,67 a 1,30.⁽¹⁴⁾ Além disso, uma boa correlação entre a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e o QR nunca foi demonstrada.

De fato, estudos experimentais mostraram comportamentos discordantes de $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e QR.^(10,11) Esses estudos também mostraram que a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ é determinada principalmente por fatores que modificam a dissociação do CO_2 da hemoglobina, como anemia e acidose metabólica, e não pelo QR. Embora a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ possa ser uma substituta ruim para o QR, ainda pode ser um bom preditor de desfecho, devido ao efeito combinado de anemia e acidose metabólica nessa proporção.

Ao contrário dos relatos mencionados,^(5,7) outros estudos clínicos mostraram que a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ é um preditor enganoso de dependência de suprimento de oxigênio^(15,16) e mortalidade^(12,17) e uma meta inútil de ressuscitação.⁽¹⁸⁾

Apesar de todas essas controvérsias, ainda faltam uma revisão sistemática e uma metanálise sobre a capacidade prognóstica da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$. Para tanto, analisamos a literatura e a qualidade das evidências sobre o assunto. Nossa questão de pesquisa foi se a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$, em comparação com os níveis de lactato, é um melhor preditor de mortalidade em pacientes críticos.

MÉTODOS

Realizamos uma revisão sistemática e metanálise seguindo os métodos Cochrane e as declarações PRISMA para relatos. O protocolo de revisão foi registrado no PROSPERO (CRD42019130387).⁽¹⁹⁾

Incluimos estudos realizados em pacientes críticos que avaliaram a capacidade prognóstica da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ em comparação com o lactato. Os estudos compreenderam os seguintes delineamentos epidemiológicos: estudos transversais (calculando a razão de chance como medida do tamanho do efeito e seu intervalo de confiança); estudos de coorte retrospectivos e prospectivos; ensaios clínicos randomizados; ensaios controlados quase-experimentais; estudos controlados antes e depois; estudos não controlados antes e depois; estudos de séries temporais interrompidos e estudos controlados de séries temporais interrompidas.

Também incluimos estudos comparando a ressuscitação direcionada à $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ com terapias que visam a outros objetivos, como saturação venosa central de oxigênio.

Incluimos estudos de adultos com idade ≥ 16 anos com diferentes tipos de choque, pacientes pós-operatórios de cirurgia cardíaca ou outros subgrupos de pacientes críticos nos quais a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ foi medida.

A pesquisa bibliográfica incluiu as seguintes bases de dados: PubMed®, Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e ClinicalTrials.gov. Nenhuma restrição de idioma foi imposta.

Uma bibliotecária documentarista especializada realizou as buscas. O apêndice 1S (Material suplementar) detalha as estratégias de busca. Para evitar perder qualquer estudo de interesse, também pesquisamos manualmente as listas de referência de estudos primários, artigos de revisão e diretrizes de conduta para outros estudos importantes. Ainda inspecionamos o texto na íntegra de qualquer citação que parecesse relevante. Especialistas nesse tópico foram contatados para verificar se havia estudos adicionais a serem considerados além dos estudos incluídos. Os estudos incluídos foram publicados em inglês entre 2002 e 2019.

Coleta e análise de dados

As citações foram carregadas no COVIDENCE, a ferramenta de plataforma oficial baseada na web da Cochrane, projetada para conduzir as fases iniciais de revisões sistemáticas.⁽²⁰⁾ Estudos duplicados foram removidos. Títulos e resumos de todas as citações importadas foram selecionados de modo independente por três revisores, e aqueles que eram potencialmente elegíveis foram selecionados para leitura do texto na íntegra. Como segunda fase de triagem, os mesmos três revisores analisaram independentemente os textos na íntegra para confirmar que os critérios de elegibilidade foram atendidos. Os dados foram resumidos em uma planilha *on-line* do Excel pré-testada. Extraímos as seguintes informações: dados demográficos e clínicos, como idade, sexo, comorbidades, tipo de internação, escores de gravidade na internação (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* - APACHE II, *Simplified Acute Physiology Score* - SAPS e *Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA) e variáveis laboratoriais; tipo de delineamento do estudo, métodos de seleção e inclusão de participantes, tipos de comparadores prognósticos e quaisquer tratamentos médicos utilizados; média e desvio-padrão (DP) de $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e lactato. Caso os estudos reportassem apenas a mediana dessas variáveis, a média e o DP foram estimados com duas fórmulas simples.⁽²¹⁾ Para ambas as variáveis, a primeira medida disponível após a internação na UTI foi considerada para análise. Outros comparadores prognósticos, idioma e ano de publicação e região de origem do estudo também foram verificados.

Avaliação da qualidade metodológica

Risco geral de viés: o risco de viés (qualidade) foi avaliado pelo *National Institutes of Health (NIH) Quality Assessment Tool for Observational Cohorts and Cross-Sectional Studies* em todos os estudos.⁽²²⁾ Dois revisores avaliaram independentemente o risco de viés para cada estudo e resolveram qualquer discordância por meio de discussão e consenso.

Os revisores fizeram um julgamento explícito sobre se os estudos tinham uma classificação de qualidade boa, regular ou ruim, de acordo com os 14 critérios do instrumento de avaliação (Apêndice 2S – Material suplementar).⁽²²⁾

Avaliação de vieses de relatórios: a estratégia de busca incluiu consultas com líderes da área, anais de conferências e congressos e técnicas de bola de neve para maximizar a possibilidade de encontrar estudos inéditos. Realizamos análises de gráfico de funil quando oito ou mais estudos foram incluídos em cada análise de resultado.

Avaliação da heterogeneidade e síntese quantitativa: a heterogeneidade entre os estudos para cada desfecho foi avaliada usando o cálculo estatístico do I-quadrado de Higgins (I^2). O teste de Egger foi usado para avaliar a assimetria do gráfico de funil para inspecionar o viés de publicação em dados contínuos, enquanto o teste de Harbord foi usado para resultados dicotômicos. Os resultados foram considerados heterogêneos se I^2 fosse > 30%. Os gráficos de floresta foram criados para mostrar visualmente os tamanhos de efeito e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) dos resultados para cada estudo incluído na metanálise e para mostrar o efeito geral combinado com modelos de efeito aleatório. Por fim, uma análise de sensibilidade foi realizada excluindo estudos que usaram amostras venosas mistas em vez de venosas centrais.

A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$, e todos os testes foram bilaterais.

O *software* estatístico da Cochrane Collaboration RevMan 5.3⁽²³⁾ foi usado para realizar a síntese quantitativa. Fornecemos diferenças médias (DMs) para desfechos contínuos medidos nas mesmas escalas e DM padronizadas (DMPs) para os mesmos desfechos medidos por diferentes testes. Devido à impossibilidade de acessar dados de pacientes individuais para estimativas mais precisas de desempenho diagnóstico agrupado e a possível variação nas faixas de diferentes parâmetros bioquímicos, usamos DMPs para comparar a capacidade prognóstica dos testes.⁽²⁴⁾

RESULTADOS

Inicialmente recuperamos 172 estudos. Dezessete deles, envolvendo 1.472 pacientes críticos, foram incluídos para síntese qualitativa (descritiva)^(5-7,12,15-17,25-34) e dez, envolvendo 704 pacientes, foram incluídos para síntese quantitativa^(5,12,17,25,27,28,31-34) (Figura 1). Dos 17 artigos finais incluídos, quatro eram estudos observacionais retrospectivos,^(5,26,33,34) e 13^(6,7,12,15-17,25,27-32) eram estudos observacionais prospectivos. Os estudos incluíram pacientes com sepse ou choque séptico ($n = 12$),^(6,7,12,17,25-28,31-34) cirurgia cardiovascular ($n = 4$)^(15,16,29,30) e/ou requisitos de monitoramento por cateter Swan-Ganz ($n = 1$).⁽⁵⁾

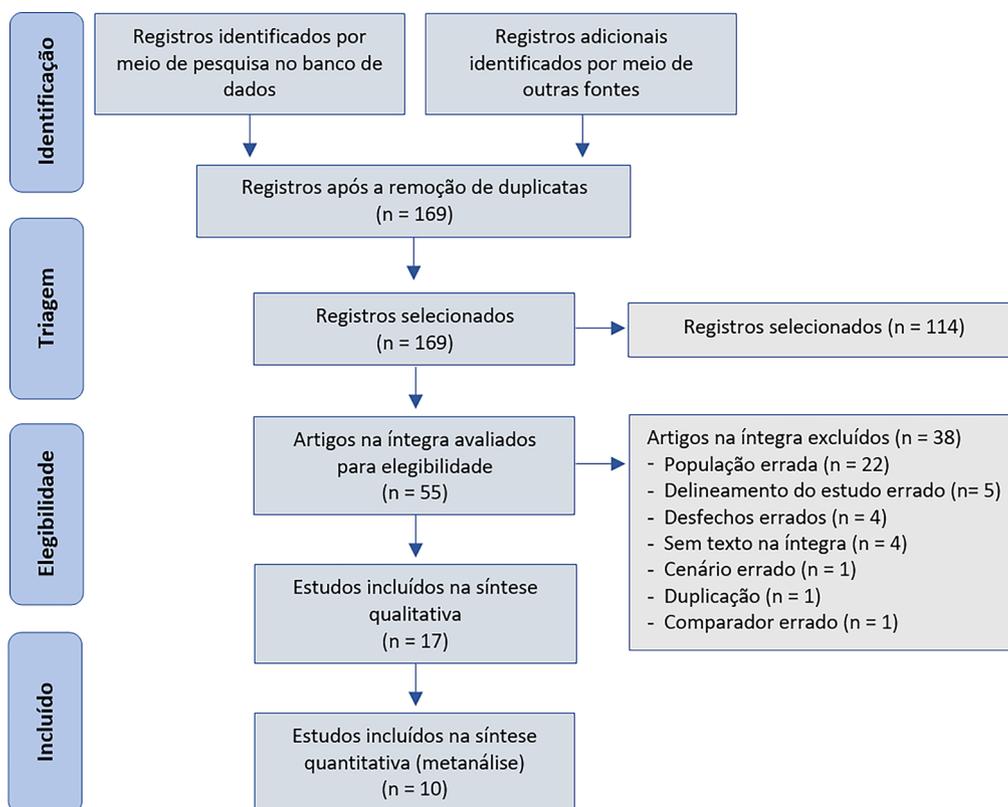


Figura 1 - Seleção dos estudos.

Oito estudos foram realizados na Europa,^(6,7,15,16,28,29,32) quatro na América^(12,25,31,34) e cinco na Ásia.^(17,26,27,30,33) O tempo de seguimento foi de 28 a 30 dias em nove estudos,^(5,7,12,17,25,26,28,31,33) até a alta da UTI em dois,^(32,34) até a alta hospitalar em um⁽²⁹⁾ e não especificado em cinco deles.^(6,15,16,27,30) O apêndice 3S (Material suplementar) mostra dados dos 17 estudos incluídos para síntese qualitativa, incluindo tipo de estudo, tamanho da amostra, tipo de participantes, variável de interesse, comparador, principais desfechos e principais resultados.

$P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e lactato como preditores de mortalidade

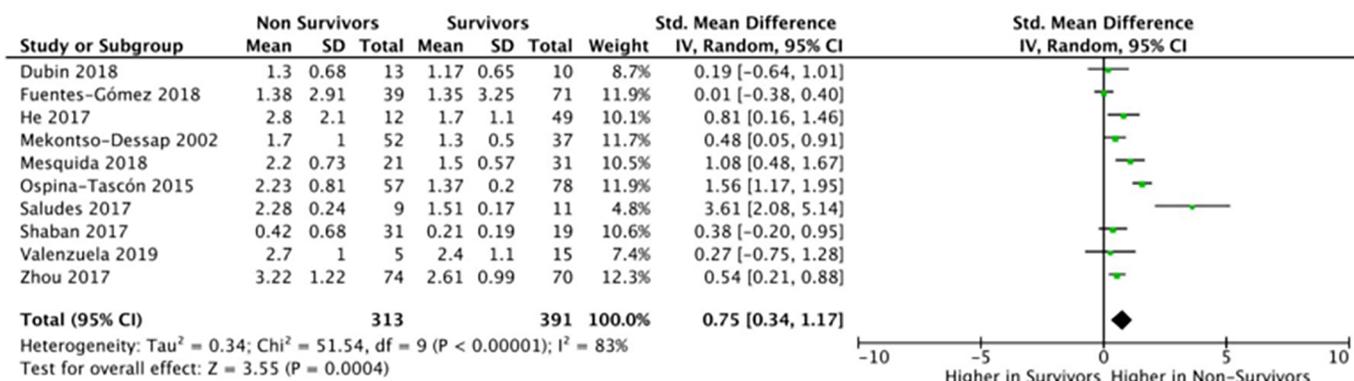
Dez artigos forneceram informações sobre valores da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e do lactato em sobreviventes e não sobreviventes principalmente de choque séptico e foram agrupados para realização de metanálises.^(5,12,17,25,27,28,31-34) Na síntese quantitativa, os níveis de lactato foram significativamente maiores nos não sobreviventes do que nos sobreviventes (DMP agrupada = 0,94; IC95% 0,34 - 1,54; $p < 0,00001$). Encontramos considerável heterogeneidade estatística ($I^2 = 92\%$). A $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ também foi significativamente maior em não sobreviventes (DMP agrupada = 0,75; IC95% 0,34 - 1,17; $p < 0,00001$). Também encontramos considerável heterogeneidade estatística ($I^2 = 83\%$).

A figura 2 mostra os gráficos de floresta de ambas as variáveis. A análise de sensibilidade excluindo os estudos que utilizaram amostras venosas mistas, ao invés de venosas centrais, é apresentada no apêndice 4S (Material suplementar). Os gráficos de floresta da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e do lactato também mostraram que ambos os níveis foram significativamente maiores nos não sobreviventes do que nos sobreviventes (Apêndice 5S - Material suplementar).

Risco de viés nos estudos incluídos

Avaliamos 14 domínios de possíveis vieses, de acordo com critérios pré-especificados. Os detalhes de cada estudo incluído são fornecidos na tabela 1. No geral, apenas cinco estudos foram classificados como de qualidade “boa”.^(15-17,26,29) Dentro desse grupo, apenas um estudo apresentou baixo risco de viés em 13 dos 14 domínios avaliados.⁽²⁹⁾ Onze estudos foram classificados com classificação de qualidade “regular”,^(5-7,12,25,27,30-34) sendo que os demais estudos foram classificados como “ruim”.⁽²⁸⁾ Os domínios com mais “alto risco de viés” foram cegamento dos avaliadores de resultados, justificativa do tamanho da amostra, análises estatísticas (principais variáveis de confusão potenciais medidas e ajustadas estatisticamente) e população do estudo.

A



B

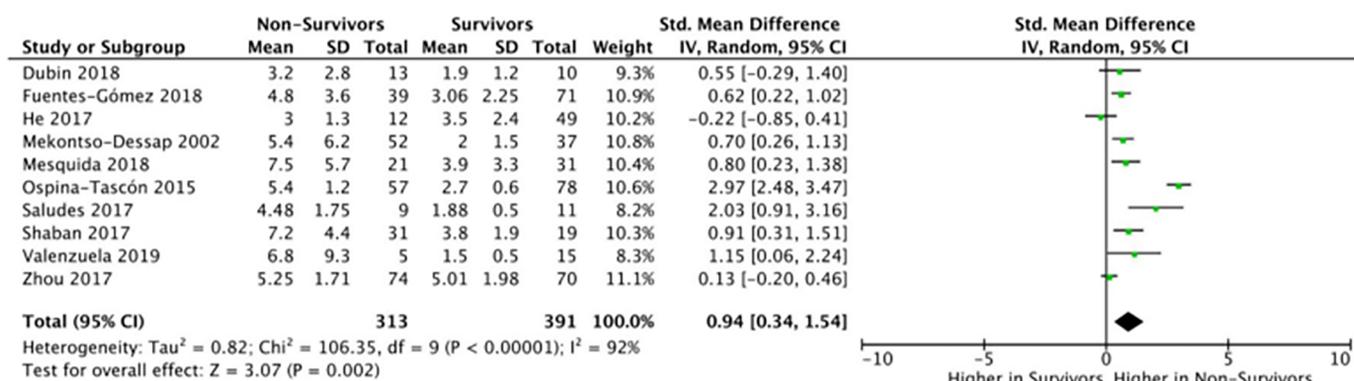


Figura 2 - Gráficos de floresta da P_{cv-a}CO₂/C_{a-cv}O₂ (A) e lactato (B) em sobreviventes e não sobreviventes.

Tabela 1 - O risco de viés (qualidade) foi avaliado pelo NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies⁽²²⁾

Lista de verificação do NIH de risco de viés	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Qualidade geral
Mekontso-Dessap et al. ⁽⁵⁾	✓	±	±	±	∅	✓	✓	✓	✓	±	✓	∅	±	∅	Regular
Monnet et al. ⁽⁶⁾	✓	∅	±	±	∅	✓	✓	✓	✓	✓	∅	∅	✓	∅	Regular
Mallat et al. ⁽⁷⁾	✓	∅	±	±	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	∅	✓	∅	Regular
Dubin et al. ⁽¹²⁾	✓	∅	±	±	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓	✓	Regular
Abou-Arab et al. ⁽¹⁵⁾	✓	✓	±	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	∅	✓	∅	Boa
Fischer et al. ⁽¹⁶⁾	✓	✓	✓	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	∅	∅	✓	∅	Boa
Shaban et al. ⁽¹⁷⁾	✓	✓	±	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓	∅	Boa
Valenzuela Espinoza et al. ⁽²⁵⁾	✓	∅	±	±	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓	∅	Regular
Gao et al. ⁽²⁶⁾	✓	✓	±	✓	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	±	±	Boa
He et al. ⁽²⁷⁾	✓	✓	±	✓	∅	✓	✓	✓	∅	✓	✓	∅	✓	✓	Regular
Mesquida et al. ⁽²⁸⁾	✓	∅	±	±	✓	✓	✓	✓	∅	∅	✓	∅	±	∅	Ruim
Moussa et al. ^{(29)*}	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓	✓	Boa
Mukai et al. ^{(30)*}	✓	∅	±	±	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓	✓	Regular
Ospina-Tascón et al. ⁽³¹⁾	✓	∅	±	±	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	✓	✓	Regular
Saludes et al. ⁽³²⁾	✓	∅	±	±	∅	✓	✓	✓	✓	✓	∅	∅	✓	∅	Regular
Zhou et al. ⁽³³⁾	✓	✓	±	✓	∅	✓	✓	✓	∅	✓	✓	∅	✓	✓	Regular
Fuentes-Gómez et al. ⁽³⁴⁾	✓	∅	±	±	∅	✓	✓	✓	✓	✓	✓	∅	±	∅	Regular

✓ - sim; ± - não se pode determinar, não se aplica ou não reportado; ∅ - não.

Avaliação do viés de relato

Os gráficos de funil apresentam uma leve assimetria que provavelmente é explicada pela heterogeneidade metodológica entre os estudos. Não há fortes evidências de viés de publicação devido à ausência de uma assimetria acentuada nesses gráficos. Os valores de *p* no teste de regressão de Egger são superiores a 0,1, excluindo a presença desse tipo de viés. Gráficos de funil para $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e lactato são mostrados na figura 3. Para $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$, o I^2 no teste de inconsistência de Higgins foi de 83% (IC95% = 69% a 89%). O valor de *p* do teste de Begg-Mazumdar foi de 0,73, e o valor de *p* do teste de Egger foi de 0,48. Para o lactato, o I^2 foi de 92% (IC95% = 87% a 94%). O valor de *p* do teste de Begg-Mazumdar foi de 0,11, e o valor de *p* do teste de Egger foi de 0,46.

Gráficos de funil para a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e para o lactato, excluindo estudos que usaram amostras venosas mistas, são mostrados no apêndice 4S (Material suplementar).

DISCUSSÃO

A $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ é frequentemente usada como substituta para a oxigenação tecidual e como preditor de desfecho em pacientes críticos. Nesta revisão sistemática e metanálise, nosso objetivo foi identificar as evidências que suportam a capacidade dessa variável de prever a mortalidade e compará-la com o desempenho dos níveis de lactato. Descobrimos que a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ esteve positivamente associada ao aumento da mortalidade. Essa capacidade prognóstica, no entanto, não foi melhor que a do lactato.

Todos os artigos incluídos confirmaram que a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ é um preditor de mortalidade. Mesquida et al.⁽²⁸⁾

relataram área sob a curva *receiver operating characteristic* (ASC ROC) da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ melhor do que os níveis do lactato. Além disso, Zhou et al.⁽³³⁾ mostraram que a ASC ROC da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ combinada com o lactato foi significativamente maior do que o lactato sozinho. Embora a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e o lactato estejam positivamente associados a piores desfechos, os dados atualmente publicados não permitem interpretar qual dessas duas variáveis é melhor preditora de mortalidade. No entanto, aproximamos uma estimativa comparando as DMPs agrupadas de lactato e $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ para avaliar a força de sua associação com a mortalidade na UTI. Ao contrário da DM, que mede a diferença absoluta entre os valores médios de dois grupos, a DMP é a estatística ideal a ser usada quando as medidas de desfechos têm escalas diferentes. A DMP expressa o tamanho do efeito da intervenção em cada estudo em relação à variabilidade entre participantes nas medidas de desfechos observadas naquele estudo.⁽²⁴⁾ Um valor mais alto da DMP indica associação mais forte com o desfecho. Neste estudo, a DMP do lactato foi maior que a da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$. Consequentemente, a primeira apresenta uma tendência de maior associação com a mortalidade do que a segunda. Os intervalos de confiança, no entanto, sobrepuseram-se. Assim, os intervalos de confiança amplos e sobrepostos impedem a possibilidade de tirar conclusões definitivas dessas observações.

Este estudo tem muitos pontos fortes, como o registro do protocolo no PROSPERO, a estratégia de busca exaustiva utilizada e a diversidade de delineamentos de estudos epidemiológicos considerando o risco de avaliação de viés (qualidade), além de terem sido usados modelos de efeito aleatório para realizar a metanálise.

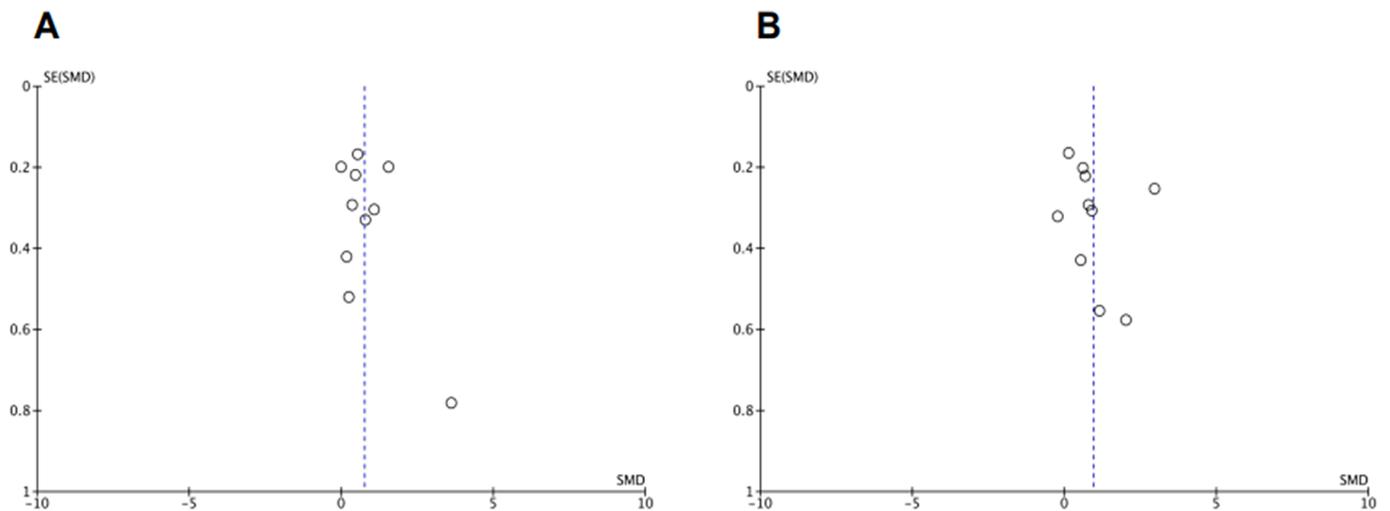


Figura 3 - Gráficos de funil de $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ (A) e lactato arterial (B) em sobreviventes e não sobreviventes.

Como limitações, todos os estudos incluídos na análise qualitativa e quantitativa foram observacionais, sendo que muitos deles não relataram as características operativas dos marcadores como testes diagnósticos. Infelizmente, alguns estudos não mostraram informações clínicas suficientes. Assim, o viés de seleção e informação podem estar presentes devido a diferentes populações, características dos pacientes críticos, definições de variáveis e delineamento dos estudos. Nesse sentido, encontramos um alto grau de heterogeneidade ($I^2 = 84\%$) na análise quantitativa do desempenho $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$. Essa heterogeneidade foi ainda maior para o lactato ($I^2 = 92\%$). Especulamos que essa heterogeneidade pode ser explicada por diferenças nas características clínicas dos pacientes recrutados e no delineamento dos estudos. As diferenças na definição de mortalidade entre os estudos - UTI, hospital, Dia 28 e Dia 30 - também podem ter contribuído para a alta heterogeneidade. No entanto, especulamos também que o efeito foi apenas menor porque todos os critérios envolveram mortalidade em curto prazo.

Apesar de termos analisado os estudos por meio da DMP, observamos importante variabilidade na magnitude das DMs. Como não conseguimos acessar os conjuntos de dados originais dos estudos incluídos para realizar uma metanálise individual em nível de paciente, tivemos que recorrer a dados agregados.

A causa da associação entre a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ e os resultados dos pacientes é outra questão relevante. Enquanto a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ é considerada um substituto para a oxigenação tecidual, uma correlação clínica entre essa variável e o QR nunca foi demonstrada. Infelizmente, não há estudos clínicos comparando a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ com o QR. Em pacientes cirúrgicos, o QR, mas não a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$, foi um preditor de complicações. Além disso, o QR e a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ não estiveram correlacionados.⁽³⁵⁾ Por outro lado, estudos experimentais mostraram que a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ é mais dependente de fatores que modificam a curva de dissociação de CO_2 do que de QR.^(10,11) Como a $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ é uma variável composta, poderia ser um preditor de mortalidade mesmo na ausência de hipóxia tecidual e alterações no QR. Portanto, a presença de anemia e acidose metabólica, que são preditores de mortalidade em pacientes críticos, poderiam explicar a capacidade preditiva da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$.^(36,37)

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise mostrou evidências de qualidade moderada de pouca ou nenhuma diferença na capacidade da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ em comparação com o lactato para prever mortalidade. No entanto, nossas conclusões são limitadas pela considerável heterogeneidade entre os estudos.

AGRADECIMENTOS

Ao estatístico sênior Eduardo Bergel, do *Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy*, por sua ajuda nas análises.

REFERÊNCIAS

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
- Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation.* 1990;81(1 Suppl):II14-30.
- Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med.* 1995;23(3):545-52.
- Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Sottile P, Badie J, et al. End-tidal CO_2 pressure determinants during hemorrhagic shock. *Intensive Care Med.* 2000;26(11):1619-23.
- Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO_2 difference with arteriovenous O_2 content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):272-7.
- 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.* 2013;41(6):1412-20.
- Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):10.
- Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO_2 to arterial-venous O_2 content difference ratio. *Intensive Care Med.* 2016;42(11):1801-4.
- Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1958-69.
- Dubin A, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Martins E, Canales HS, Canullán C, et al. Venoarterial PCO_2 -to-arteriovenous oxygen content difference ratio is a poor surrogate for anaerobic metabolism in hemodilution: an experimental study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):65.
- Ferrara G, Edul VS, Canales HS, Martins E, Canullán C, Murias G, et al. Systemic and microcirculatory effects of blood transfusion in experimental hemorrhagic shock. *Intensive Care Med Exp.* 2017;5(1):24.
- Dubin A, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Rizzo Vazquez A, Enrico C. Poor agreement in the calculation of venoarterial PCO_2 to arteriovenous O_2 content difference ratio using central and mixed venous blood samples in septic patients. *J Crit Care.* 2018;48:445-50.
- Ferrara G, Kanoore Edul VS, Martins E, Canales HS, Canullán C, Murias G, et al. Intestinal and sublingual microcirculation are more severely compromised in hemodilution than in hemorrhage. *J Appl Physiol (1985).* 2016;120(10):1132-40.
- McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, McConnell JW, Jung LY, Goldsmith LJ. Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2003;27(1):21-6.
- Abou-Arab O, Braik R, Huette P, Bouhemad B, Lorne E, Guinot PG. The ratios of central venous to arterial carbon dioxide content and tension to arteriovenous oxygen content are not associated with overall anaerobic metabolism in postoperative cardiac surgery patients. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205950.

16. Fischer MO, Bonnet V, Lorne E, Lefrant JY, Rebet O, Courteille B, Lemétayer C, Parienti JJ, Gérard JL, Fellahi JL, Hanouz JL; French Hemodynamic Team. Assessment of macro- and micro-oxygenation parameters during fractional fluid infusion: a pilot study. *J Crit Care.* 2017;40:91-8.
17. 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: a prospective, cohort study. *Shock.* 2017;47(4):395-401.
18. Su L, Tang B, Liu Y, Zhou G, Guo Q, He W, et al. P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂-directed resuscitation does not improve prognosis compared with SvO₂ in severe sepsis and septic shock: a prospective multicenter randomized controlled clinical study. *J Crit Care.* 2018;48:314-20.
19. Dubin A, Loudet C, Hurtado J, Pozo M, Comande D, Bardach A. Central venous minus arterial carbon dioxide pressure to arterial minus central venous oxygen content ratio as a diagnostic tool: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2019 CRD42019130387. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42019130387
20. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia: Veritas Health Innovation; c2021. [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://www.covidence.org>
21. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:13.
22. National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH). Study Quality Assessment Tools. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
23. Cochrane. Training. Review Manager (RevMan). 2020. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
24. Cochrane. Training. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
25. Valenzuela Espinoza ED, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Furche M, Motta MF, Risso Vazquez A, et al. Effects of short-term hyperoxia on systemic hemodynamics, oxygen transport, and microcirculation: an observational study in patients with septic shock and healthy volunteers. *J Crit Care.* 2019;53:62-8.
26. 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.* 2018;98(7):508-13. Chinese.
27. 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.* 2017;48(5):551-7.
28. 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.* 2015;19(1):126.
29. 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: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(4):279-89.
30. Mukai A, Suehiro K, Kimura A, Funai Y, Matsuura T, Tanaka K, et al. Comparison of the venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio with the venous-arterial CO₂ gradient for the predictability of adverse outcomes after cardiac surgery. *J Clin Monit Comput.* 2020;34(1):41-53.
31. 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.* 2015;41(5):796-805.
32. Saludes P, Proença L, Gruartmoner G, Enseñat L, Pérez-Madrugal A, Espinal C, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference and the effect of venous hyperoxia: a limiting factor, or an additional marker of severity in shock? *J Clin Monit Comput.* 2017;31(6):1203-11.
33. 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.* 2017;35(8):1136-41.
34. Fuentes-Gómez AJ, Monares-Zepeda E, Palacios-Moguel P, Aguirre-Sánchez J, Camarena-Alejo G, Franco-Granillo J. 1284 Bayesian analysis for the venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio in post-resuscitation patients and proposal of a simplified formula. *Intensive Care Med Exp.* 2018;6(Suppl 2):670.
35. Bar S, Grenez C, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Abou-Arab O, et al. Predicting postoperative complications with the respiratory exchange ratio after high-risk noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37(11):1050-7.
36. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D; ABC (Anemia and Blood Transfusion in Critical Care) Investigators. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002;288(12):1499-507.
37. Masevicius FD, Rubatto Birri PN, Risso Vazquez A, Zechner FE, Motta MF, Valenzuela Espinoza ED, et al. Relationship of at admission lactate, unmeasured anions, and chloride to the outcome of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2017;45(12):e1233-9.