

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

RAÍSSA AIRES RIBEIRO BRINGEL

**Avaliação da diferença entre a tensão venoarterial de dióxido de carbono como
marcador da eficácia da terapia de ressuscitação em crianças com choque**

**Ribeirão Preto
2023**

RAISSA AIRES RIBEIRO BRINGEL

Avaliação da diferença entre a tensão venoarterial de dióxido de carbono como marcador da eficácia da terapia de ressuscitação em crianças com choque

Versão original

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa: Mestrado Profissional em Medicina

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula de Carvalho Panzeri
Carlotti

Ribeirão Preto

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Bringel, Raíssa Aires Ribeiro

Avaliação da diferença entre a tensão venoarterial de dióxido de carbono como marcador da eficácia da terapia de ressuscitação em crianças com choque. Ribeirão Preto, 2023.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

Orientador: Ana Paula de Carvalho Panzeri Carlotti

1. Choque. 2. Gap de PCO₂.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: Raíssa Aires Ribeiro Bringel

Título: Avaliação da diferença entre a tensão venoarterial de dióxido de carbono como marcador da eficácia da terapia de ressuscitação em crianças com choque.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

RESUMO

Bringel, R. A. R. **Avaliação da diferença entre a tensão venoarterial de dióxido de carbono como marcador da eficácia da terapia de ressuscitação em crianças com choque.** Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introdução: O choque é uma condição clínica potencialmente fatal resultante do desequilíbrio entre a oferta e a demanda tecidual de oxigênio. A complexidade da disfunção circulatória torna impossível considerar apenas um único marcador hemodinâmico para guiar a ressuscitação do choque, fazendo-se necessário utilizar marcadores adicionais. Nesse contexto, investigamos a associação do gradiente venoarterial de dióxido de carbono (ΔPCO_2) com outros marcadores de perfusão tecidual (lactato sérico, clearance de lactato, saturação venosa central de O_2 (SvcO_2), o débito cardíaco e o desfecho. **Métodos:** realizou-se estudo de coorte prospectivo com pacientes com choque admitidos nas UTIs-pediátricas de hospital terciário universitário. Os dados demográficos e clínicos foram coletados dos prontuários dos pacientes. Amostras de sangue arterial e venoso foram coletadas simultaneamente à admissão na UTI e 6 h (T6), 24 h (T24) e 48 h (T48) após, para obtenção dos valores de ΔPCO_2 , lactato, clearance de lactato e ScvO_2 . O débito cardíaco (DC) foi estimado por ecocardiografia. **Resultados:** Participaram do estudo 54 pacientes, que foram divididos em grupos de acordo com o $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg e > 6 mmHg. No grupo com $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg em T6, os valores do escore de disfunção orgânica PELOD e do escore inotrópico foram maiores e houve maior proporção de pacientes com baixo DC. Observou-se também maior proporção de pacientes desse grupo com concentrações de lactato elevadas, clearance de lactato reduzido e SvcO_2 abaixo de 70% em comparação ao grupo com $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg em T6. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos nos desfechos (tempo de internação na UTI, tempo de ventilação mecânica e tempo de uso de drogas vasoativas). A mortalidade foi 4 vezes maior no grupo com $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg em T6 ($p=0,21$). Houve correlação positiva significativa entre o ΔPCO_2 e as concentrações de lactato e correlação negativa significativa entre o ΔPCO_2 e o clearance de lactato e a SvcO_2 . As curvas ROC dos valores de ΔPCO_2 para predição do clearance de lactato mostraram área sob a curva de 0,95 (T6) e 0,93 (T24). **Conclusões:** O ΔPCO_2 pode detectar a presença de

hipoperfusão tecidual e pode ser utilizado para a monitorização da terapia de ressuscitação em pacientes pediátricos com choque.

Palavras-chave: Choque. Gap pCO₂.

ABSTRACT

Bringel, R. A. R. **Assessment of central venous-arterial carbon dioxide difference as a marker of the effectiveness of resuscitation therapy in pediatric shock.**

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Introduction: Shock is a potentially fatal clinical condition resulting from an imbalance between tissue oxygen supply and demand. The complexity of circulatory dysfunction makes it impossible to consider only a single hemodynamic marker to guide shock resuscitation, making it necessary to use additional markers. In this context, we investigated the association of venoarterial carbon dioxide gradient (ΔPCO_2) with other markers of tissue perfusion (serum lactate, lactate clearance, central venous O_2 saturation (SvcO_2)), cardiac output (CO) and outcome. **Methods:** A prospective cohort study was carried out with patients with shock admitted to the pediatric ICUs of a tertiary-care university hospital. Demographic and clinical data were collected from medical records. Arterial and venous blood samples were collected simultaneously at admission to the ICU and at 6 h (T6), 24 h (T24) and 48 h (T48) after, to obtain the values of ΔPCO_2 , lactate, lactate clearance and ScvO_2 . Cardiac output was estimated by echocardiography. **Results:** 54 patients participated in the study, which were divided into groups according to $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg and > 6 mmHg. In the group with $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg at T6, the organ dysfunction score PELOD and the inotropic score were higher and there was a higher proportion of patients with low CO. There was also a higher proportion of patients in this group with high lactate concentrations, reduced lactate clearance and SvcO_2 below 70% compared to the group with $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg at T6. However, there was no significant difference between the groups in outcomes (length of stay in the ICU, time on mechanical ventilation and time on vasoactive drugs). Mortality was 4 times higher in the group with $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg at T6 ($p=0.21$). There was a significant positive correlation between ΔPCO_2 and lactate concentrations and a significant negative correlation between ΔPCO_2 and lactate clearance and SvcO_2 . The ROC curves of ΔPCO_2 values for predicting lactate clearance showed an area under the curve of 0.95 (T6) and 0.93 (T24). **Conclusions:** ΔPCO_2 can detect the presence of tissue hypoperfusion and can be used to monitor resuscitation therapy in pediatric patients with shock.

Keywords: Shock. pCO₂ Gap.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Curva ROC $\Delta p\text{CO}_2$ (T6) e clearance de lactato (T6)	35
Figura 2 – Curva ROC $\Delta p\text{CO}_2$ (T24) e clearance de lactato (T24)	36
Figura 3 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T6) e clearance de lactato (T6)	37
Figura 4 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T24) e clearance de lactato (T24)	37
Figura 5 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T48) e clearance de lactato (T48)	38
Figura 6 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T6) e SvcO_2 (T0)	39
Figura 7 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T24) e SvcO_2 (T6)	39
Figura 8 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T48) e SvcO_2 (T24)	40
Figura 9 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T0) e SvcO_2 (T48)	40
Figura 10 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T6) e lactato (T0)	41
Figura 11 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T24) e lactato (T6)	41
Figura 12 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T48) e lactato (T24)	42
Figura 13 – Correlação entre $\Delta p\text{CO}_2$ (T0) e lactato (T48)	42
Figura 14 – Curva de Kaplan Meier	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas e demográficas	33
Tabela 2 – Variáveis bioquímicas da perfusão ao longo do tempo	34
Tabela 3 – Risco relativo de óbito	43

LISTA DE SIGLAS

DC	Débito cardíaco
DO ₂	Oferta de oxigênio
EO ₂	Extração de oxigênio
RVS	Resistência vascular sistêmica
SvcO ₂	Saturação venosa central de oxigênio
VCO ₂	Volume de gás carbônico produzido
VO ₂	Consumo de oxigênio
$\Delta p\text{CO}_2$	Gradiente venoarterial de dióxido de carbono

SUMÁRIO

1. Introdução	14
2. Justificativa do estudo	20
3. Benefícios esperados	22
4. Hipótese	24
5. Objetivo	26
6. Casuística e métodos	28
6.1. Desenho do estudo	29
6.2. População	29
6.3. Critérios de inclusão	29
6.4. Critérios de exclusão	29
6.5. Aspectos éticos	29
6.6. Coleta de dados	30
6.7. Análise estatística	31
7. Resultados	32
8. Discussão	45
9. Conclusão	51
10. Referências	53

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A função da circulação envolve manter a necessidade metabólica dos tecidos através da oferta de oxigênio (DO_2) e nutrientes e da eliminação de gás carbônico e outros produtos do metabolismo celular. Para isso, é necessário manter uma pressão de perfusão e débito cardíaco (DC) adequados ^[1]. Quando ocorre um desequilíbrio entre a oferta e a demanda tecidual de oxigênio instala-se o choque. Trata-se de condição clínica potencialmente fatal, caracterizada por estado de falência circulatória, resultante da combinação de um ou mais mecanismos (hipovolemia, disfunção cardíaca, obstrução ao fluxo sanguíneo e alteração do tônus vascular) que levam à redução da DO_2 e da capacidade de extração de O_2 (EO_2) pelas células, de modo que não é mais possível manter o consumo de oxigênio (VO_2) constante, instalando-se o metabolismo anaeróbico e acidose láctica ^[2].

Em relação à fisiopatologia, o choque pode ser didaticamente classificado em cinco categorias: hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo, distributivo e séptico ^[3]. O choque séptico caracteriza-se por três componentes: componente hipovolêmico, resultante do aumento de perdas e do extravasamento capilar secundário à lesão endotelial e resposta inflamatória sistêmica; componente distributivo, que advém da alteração da resistência vascular sistêmica (RVS) e lesão celular direta da microvasculatura; e componente cardiogênico, que ocorre, principalmente, em razão da redução da contratilidade miocárdica secundária aos efeitos miocárdio-depressores das toxinas bacterianas e dos mediadores inflamatórios ^[4, 5].

A disfunção cardiovascular que ocorre no choque pode ser definida pelos seguintes critérios ^[6]:

Paciente que apresenta, apesar da administração de bolus de fluido isotônico intravenoso maior ou igual a 40 ml/kg em 1 hora:

- a) Redução da pressão arterial (hipotensão) abaixo do percentil 5 para a idade ou pressão sistólica dois desvios-padrão abaixo do normal para a idade;

OU

b) Necessidade de droga vasoativa para manter a pressão arterial normal;

OU

c) Presença de dois dos seguintes critérios:

- Acidose metabólica inexplicável: déficit de base > 5 mEq/l;
- Aumento do lactato arterial duas vezes acima do limite superior do normal;
- Oligúria: débito urinário $< 0,5$ ml/kg/h;
- Tempo de enchimento capilar prolongado (> 2 segundos);
- Diferença entre temperatura central e periférica $> 3^{\circ}\text{C}$.

O diagnóstico de choque é clínico e fundamenta-se na presença de sinais clínicos de perfusão tecidual inadequada, incluindo qualquer um dos seguintes [7]:

- a) Alteração do estado mental;
- b) Tempo de enchimento capilar > 2 segundos ou < 1 segundo;
- c) Alteração da amplitude dos pulsos;
- d) Alteração da temperatura das extremidades: frias ou em flush;
- e) Oligúria: débito urinário < 1 ml/kg/h.

A hipotensão não é necessária para o diagnóstico do choque pediátrico já que constitui manifestação tardia do choque em crianças. O tratamento do choque tem como objetivo reestabelecer a perfusão e a oxigenação com normalização dos parâmetros hemodinâmicos da perfusão tecidual [7, 8].

O manejo inicial do paciente em choque é geralmente feito baseado em parâmetros clínicos [7, 8]. No entanto, a avaliação isolada das variáveis clínicas é insuficiente para avaliar o sucesso da ressuscitação do choque e por essa razão, recomenda-se o emprego da avaliação multimodal, que envolve a utilização de marcadores clínicos, bioquímicos e hemodinâmicos da circulação para guiar a terapia de ressuscitação do choque [9].

Atualmente, um dos parâmetros utilizados para avaliar o sucesso da ressuscitação do choque é o valor de saturação venosa central de oxigênio ($ScvO_2$) acima de 70% [10]. Estudos demonstraram aumento da mortalidade em pacientes com $ScvO_2$ baixa, sugerindo que a ressuscitação seja mais eficaz quando a $ScvO_2$ é incorporada na estratégia de tratamento, resultando em impacto significativo e aditivo no desfecho de crianças com choque que receberam terapias de ressuscitação direcionadas à esta meta terapêutica [11, 12].

Uma $ScvO_2$ baixa representa o desequilíbrio entre DO_2 e VO_2 . No entanto, o aumento na EO_2 quando a demanda está aumentada ou a oferta encontra-se reduzida é uma resposta fisiológica precoce que visa prevenir a hipóxia tecidual. Sendo assim, uma $ScvO_2$ baixa não indica hipóxia tecidual per se. Por outro lado, sua normalização não significa necessariamente adequação da oferta à demanda, assim como também não descarta a persistência de hipóxia tissular e a possibilidade de evolução para disfunção orgânica e morte [13]. Isso pode ocorrer em decorrência da presença de shunt entre capilares e disfunção da microcirculação, resultante de estresse oxidativo e lesão mitocondrial, com conseqüente redução da capacidade de EO_2 e VO_2 inadequado [10,12]. Desta forma, consistente com as evidências encontradas, uma $ScvO_2$ normal ou alta em pacientes que claramente deterioraram sua condição hemodinâmica sugere disfunção microcirculatória grave e pode estar associada a pior desfecho [14-16].

Por essa razão, avaliar apenas a $ScvO_2$ como marcador de eficácia da ressuscitação do choque pode ser impreciso, em virtude dos frequentes distúrbios da microcirculação que esse parâmetro não avalia adequadamente, podendo levar à conclusão equivocada de que o paciente apresentou melhora [17].

De modo semelhante, também foi proposto o uso do lactato como marcador da eficácia da ressuscitação [18]. Estudos científicos demonstraram associação entre hiperlactatemia e aumento da mortalidade em crianças com choque [19-21]. Por outro lado, o clearance de lactato > 10% após a ressuscitação inicial esteve associado à menor mortalidade e menor tempo de internação hospitalar [22].

Concentrações elevadas de lactato no choque tradicionalmente indicam hipoperfusão tecidual [23, 24]. Entretanto, a hiperlactatemia pode ocorrer por outros mecanismos além daqueles derivados da má perfusão tecidual (p. ex., redução da depuração hepática de lactato, uso de medicações) e não significa, necessariamente, hipóxia celular, dificultando a utilidade desse marcador isoladamente para avaliar o sucesso da ressuscitação [18, 23-25].

Por essa razão, no último consenso sobre monitoramento hemodinâmico no paciente crítico pediátrico, publicado pela *European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care* (ESPNIC), em 2020, recomenda-se que os níveis de lactato devam ser interpretados em conjunto com outros indicadores clínicos, bioquímicos e hemodinâmicos de hipoperfusão sistêmica [10]. Isso é muito relevante, uma vez que buscar a normalização do lactato pode levar à ressuscitação hídrica excessiva e aumento da morbimortalidade [13, 23, 24].

A complexidade da disfunção circulatória relacionada ao choque torna impossível considerar apenas um único parâmetro como forma de monitorar a perfusão tecidual ou guiar a ressuscitação do choque, uma vez que todos os parâmetros individualmente apresentam limitações e dificuldades de interpretação, o que torna o monitoramento multimodal da perfusão imprescindível [10, 13].

Diante disso, faz-se necessário o emprego de parâmetros adicionais sobre a circulação a fim de identificar pacientes com choque que permaneçam insuficientemente reanimados, especialmente quando os valores de ScvO₂ estão normais ou altos em um contexto de hiperlactatemia. Dessa forma, estudos propuseram o uso da diferença venoarterial de dióxido de carbono (Δ PCO₂ ou gap de PCO₂) como marcador de adequação da terapia de ressuscitação no choque [26].

O Δ PCO₂ equivale ao gradiente entre as pressões parciais de CO₂ no sangue venoso e arterial e, em condições fisiológicas, pode variar entre 2 e 6 mmHg. Na equação de Fick aplicada ao CO₂, o volume total de CO₂ produzido (VCO₂) equivale ao produto do DC pela diferença do conteúdo de CO₂ no sangue venoso (CvCO₂) e arterial (CaCO₂): $VCO_2 = DC \times (CvCO_2 - CaCO_2)$. Como a relação entre a pressão parcial e o conteúdo de CO₂ é quase linear, a PCO₂ pode ser utilizada como uma

medida do conteúdo de CO₂. Assim, podemos reescrever a equação da seguinte forma: $\Delta\text{PCO}_2 = (\text{VCO}_2 \times k)/\text{DC}$, em que k é constante, cujo valor é influenciado pelo pH sanguíneo, hematócrito, saturação arterial de oxigênio (SaO₂) e o ΔPCO_2 é linearmente relacionado à produção de CO₂ e inversamente relacionada ao DC [26].

Sendo assim, pode-se concluir que alterações no DC influenciam o ΔPCO_2 . Em uma situação de baixo DC, o ΔPCO_2 aumenta em função da redução do fluxo sanguíneo e da estagnação tecidual de CO₂ [27-29]. De modo semelhante, Muller et al. constataram que pacientes com choque e baixo DC tinham ΔPCO_2 elevado em comparação àqueles com função cardíaca preservada, mesmo quando a ressuscitação inicial conseguiu normalizar outros marcadores de hipoperfusão, como a ScvO₂, por exemplo. Tais achados estiveram significativamente associados com aumento da mortalidade [30].

Consistente com as evidências encontradas, o ΔPCO_2 pode detectar a presença de hipoperfusão tecidual em pacientes com disfunção cardiovascular [17, 26, 31 – 33] e indicar de forma confiável se o fluxo sanguíneo é suficiente para transportar o CO₂ produzido pelos tecidos, refletindo, portanto, a adequação do DC à condição metabólica [26]. Diante do exposto acima, pode-se concluir que valores elevados de ΔPCO_2 podem indicar: (1) DC insuficiente em estados de suposta hipóxia tecidual e/ou (2) Fluxo microcirculatório insuficiente ou inadequadamente distribuído para remover o excesso de CO₂, apesar do DC normal ou elevado [13].

Estudos demonstram que o ΔPCO_2 persistentemente elevado após a ressuscitação esteve relacionado à piores desfechos em pacientes com choque [31, 34, 35]. Associado a isso, observou-se que esses pacientes também apresentaram clearance de lactato mais lento [34, 36–40]. Tais achados sugerem que esses marcadores possam prever resultados clínicos adversos e ter utilidade diagnóstica na avaliação da adequação do fluxo sanguíneo tecidual quando relacionado a um clearance de lactato mais eficiente [24, 38].

2. JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

Atualmente o choque, principalmente o choque séptico, é uma das principais causas de morbimortalidade na população pediátrica, com cerca de 4 milhões de casos por ano ^[41, 42]. Apesar da significativa redução da mortalidade por essa etiologia nas últimas décadas, o choque ainda é responsável por 4 – 9% dos óbitos em crianças, sendo a maioria nas primeiras 48-72h de tratamento em decorrência de choque refratário e da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos ^[42].

Pensando nisso, esse estudo propõe investigar a utilização do ΔPCO_2 como marcador de adequação da terapia de ressuscitação em crianças com choque. O emprego do ΔPCO_2 como marcador indireto do DC e do fluxo sanguíneo tecidual permite avaliar indiretamente a adequação do DC para atender à demanda de perfusão tecidual e pode contribuir para a adoção de estratégias terapêuticas que se baseiem neste marcador, refletindo-se em redução da morbimortalidade.

3. BENEFÍCIOS ESPERADOS

3. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Este estudo irá contribuir para a avaliação de um marcador do fluxo sanguíneo tecidual em crianças com choque. Entender melhor esse marcador poderá contribuir para melhorar a qualidade do tratamento oferecido a esses pacientes, reduzindo sua morbimortalidade. Entretanto, não haverá benefícios imediatos ao paciente incluído no estudo, já que a utilidade deste marcador ainda se encontra em investigação.

4. HIPÓTESE

4. HIPÓTESE

O ΔPCO_2 é um índice acurado de perfusão tecidual capaz de predizer o clearance de lactato, podendo identificar pacientes que se mantenham inadequadamente ressuscitados, com utilidade diagnóstica e prognóstica no choque.

5. OBJETIVO

5. OBJETIVO

Avaliar o valor do ΔPCO_2 como medida indireta da adequação da perfusão tecidual e do débito cardíaco em crianças em choque e verificar sua associação com o desfecho.

6. CASUÍSTICA E MÉTODOS

6. CASUÍSTICA E MÉTODOS

6.1. Desenho do estudo

Trata-se de estudo analítico, observacional do tipo coorte prospectivo.

6.2. População do estudo

O estudo foi realizado com pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIPs) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) no período de março de 2021 a dezembro de 2022.

6.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 0 e 18 anos incompletos admitidos nas UTIPs com diagnóstico de choque séptico, hipovolêmico ou cardiogênico.

6.4. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes portadores de hipertensão pulmonar, aqueles admitidos mais de 6h após o diagnóstico de choque e os pacientes que receberam droga vasoativa antes da admissão na UTIP.

6.5. Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Ribeirão Preto (CAAE: 80988317.6.0000.5440). O recrutamento de pacientes para o presente estudo ocorreu mediante obtenção de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) dos pais ou responsável legal. Todos os pacientes receberam tratamento de acordo com o protocolo do serviço segundo as diretrizes do *American College of Critical Care Medicine* [7].

6.6. Coleta de dados

Amostras de sangue foram obtidas por meio de cateteres arterial e venoso central instalados à admissão na UTIP, a cada 6 horas nas primeiras 48h da admissão e a partir delas foi determinado o valor do gradiente venoarterial de PCO_2 , da $SvcO_2$ e da concentração de lactato arterial em quatro momentos: na admissão (T0), com 6 (T6), 24 (T24) e 48 horas (T48) da admissão. O clearance do lactato arterial foi obtido 6, 24 e 48 horas após a admissão hospitalar e foi calculado de acordo com as seguintes fórmulas [22, 24]:

- a) Clearance do lactato em 06h = $([Lactato\ T0 - Lactato\ T06] / Lactato\ T0) \times 100\%$
- b) Clearance do lactato em 24h = $([Lactato\ T0 - Lactato\ T24] / Lactato\ T0) \times 100\%$
- c) Clearance do lactato em 48h = $([Lactato\ T0 - Lactato\ T48] / Lactato\ T0) \times 100\%$

Durante as primeiras 48h de internação nas UTIPs os pacientes permaneceram com monitorização contínua dos sinais vitais. Foi realizado ecocardiograma transtorácico bidimensional no primeiro dia de internação para avaliação indireta do débito cardíaco por meio do cálculo da fração de ejeção, admitindo-se como ponto de corte para débito cardíaco normal uma fração de ejeção maior ou igual 60%.

Os dados clínicos e demográficos foram coletados dos prontuários, incluindo sexo, idade, diagnóstico e presença de comorbidades. Foram obtidos os valores do escore de gravidade PRISM III (Pediatric Risk Index Score for Mortality) [43] nas primeiras 4 horas de internação na UTIP e do escore de disfunção orgânica PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) 48 horas após a admissão na UTIP [44]. O escore inotrópico foi calculado segundo a fórmula: doses de dopamina + dobutamina + milrinona $\times 10$ + epinefrina $\times 100$ + norepinefrina $\times 100$ [45].

Os pacientes foram acompanhados até 28 dias após a internação e foram registrados os seguintes desfechos:

Desfecho primário: óbito

Desfechos secundários: tempo de internação em UTI, tempo de ventilação mecânica e tempo de uso de droga vasoativa.

Os dados coletados foram armazenados em uma planilha de dados do Excel. A partir dos dados obtidos, os pacientes foram divididos em grupos, com base no ΔPCO_2 : (1) ΔPCO_2 normal ($\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$) e (2) ΔPCO_2 elevado ($\Delta\text{PCO}_2 > 6$).

6.7. Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas em mediana e variação e as variáveis categóricas, em número e porcentagem. A comparação das variáveis contínuas entre os grupos foi feita pelo Teste U de Mann-Whitney e a comparação dos dados categóricos, pelo Teste Exato de Fisher. A associação entre ΔPCO_2 , SvcO_2 , lactato e clearance de lactato arterial foi analisada pelo teste de correlação de Spearman. Foram construídas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para avaliar a capacidade do ΔPCO_2 em predizer o clearance do lactato. Para verificar a associação do ΔPCO_2 com variáveis de desfecho foi utilizado o método de Kaplan-Meier e o modelo de risco proporcional de Cox. O risco relativo de óbito foi calculado pelo modelo de regressão log binomial. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

7. RESULTADOS

7. RESULTADOS

Durante o período de março de 2021 a dezembro de 2022 foram admitidos 65 pacientes com critérios de choque nas UTIPs. Destes, 54 pacientes foram incluídos no estudo; 11 foram excluídos por dados insuficientes para análise. A idade da população do estudo variou de 0 a 16 anos (mediana de 2 anos). Os valores do escore PRISM III variaram de 0 a 35 (mediana de 13) e os valores do escore PELOD, de 0 a 61 (mediana de 21). Onze (20,4%) pacientes tiveram choque cardiogênico e 43 (79,6%) tiveram choque séptico. Trinta (55,6%) pacientes tiveram $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg 6 horas após a admissão na UTIP e em 24 (44,4%), o ΔPCO_2 era ≤ 6 mmHg em T6. As características dos grupos do estudo de acordo com o ΔPCO_2 6 horas após a admissão na UTIP (T6) são descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos dos grupos de acordo com o ΔPCO_2 6 horas após a admissão na UTIP

Características	ΔPCO_2 T6 ≤ 6 mmHg (n = 24)	ΔPCO_2 T6 > 6 mmHg (n = 30)	p-valor
Idade (anos)	1,5 (0-14)	2,0 (0-16)	0,65
Sexo masculino	12 (50)	18 (60)	0,58
Etiologia			1,00
Cardiogênico	5 (20,8)	6 (20,0)	
Séptico	19 (79,2)	24 (80,0)	
Pulmonar	15 (62,5)	18 (60,0)	
ICSRC	1 (4,2)	2 (6,7)	
Abdominal	2 (8,3)	3 (10,0)	
SNC	1 (4,2)	1 (3,3)	
Presença de comorbidades	13 (51,2)	17 (56,6)	1,00
Disfunção cardíaca (FEVE $< 60\%$)	8 (33,3)	22 (73,3)	$< 0,05^*$
PRISM	12,0 (0-28)	16,0 (3-35)	0,08
PELOD	13,0 (1-33)	23,0 (0-61)	$< 0,01^*$
Escore inotrópico	22 (4-205)	77,5 (5-270)	0,01*
Lactato (mmol/L) T6			$< 0,01^*$
Lactato > 2 mmol/L	15 (62,5)	28 (93,3)	
Lactato ≤ 2 mmol/L	9 (37,5)	2 (6,7)	
Clearance de lactato (%) T6			$< 0,01^*$
Clearance de lactato $\leq 10\%$	1 (4,2)	26 (86,7)	
Clearance de lactato $> 10\%$	23 (95,8)	4 (13,3)	
SvcO ₂ (%) T6			$< 0,01^*$
SvcO ₂ (%) $< 70\%$	1 (4,2)	14 (46,6)	
SvcO ₂ (%) $\geq 70\%$	23 (95,8)	16 (53,3)	
Tempo de UTI (dias)	12,5 (5-62)	11 (2-138)	0,28
Tempo de VM (dias)	8,5 (3-39)	7,0 (1-48)	0,51
Tempo de DVA (dias)	4,0 (1-24)	4,0 (1-21)	0,49
Uso de TSR	3 (12,5)	8 (26,6)	0,31
Óbito	1 (4,2)	5 (16,6)	0,21
Choque séptico	1 (100)	5 (100)	

Legenda: Os dados estão expressos em mediana (variação) ou n (%). ICSRC, infecção da corrente sanguínea associada a cateter; SNC, sistema nervoso central; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PRISM, Pediatric Risk of Mortality; PELOD, Pediatric Logistic Organ Dysfunction; SvcO₂, saturação venosa central de oxigênio; UTI, Unidade de Terapia Intensiva; VM, ventilação mecânica; TSR, terapia de substituição renal.

Observa-se que no grupo com Δ PCO₂ elevado 6 horas após a admissão na UTIP houve maior proporção de pacientes com disfunção cardíaca. Além disso, os valores do escore PELOD e do escore inotrópico foram maiores, houve maior proporção de pacientes com concentrações elevadas de lactato e com menor clearance de lactato e menores valores de SvcO₂ 6 horas após admissão na UTIP no grupo de Δ PCO₂ elevado em comparação aos pacientes com Δ PCO₂ normal em T6.

As variáveis bioquímicas de perfusão tecidual nos quatro tempos do estudo são descritas na tabela 2. Os valores de Δ PCO₂ foram maiores que 6 mmHg em 38 pacientes em T0, 30 pacientes em T6, 21 pacientes em T24 e 20 pacientes em T48 (neste tempo, há seis conjuntos de dados faltantes). Em pacientes com Δ PCO₂ > 6 mmHg, os valores absolutos do lactato foram significativamente maiores em T6, T24 e T48 enquanto o clearance de lactato foi significativamente menor 6h, 24h e 48h após a admissão na UTIP. Observa-se, também, valores menores de SvcO₂ em T6, T24 e T48 em pacientes com Δ PCO₂ > 6 mmHg.

Tabela 2 – Marcadores bioquímicos da perfusão tecidual

Variável	Δ PCO ₂ ≤ 6 mmHg	Δ PCO ₂ > 6 mmHg	p-valor
T0	(N = 16)	(N = 38)	
Lactato (mmol/L)	3,2 (2,1-6,2)	2,9 (1,3-7,5)	0,92
SvcO ₂ (%)	68,3 (54-85)	68,9 (35-92)	0,87
T6	(N = 24)	(N = 30)	
Lactato (mmol/L)	2,1 (1,3-5,5)	3,0 (1,9-6,8)	<0,01*
SvcO ₂ (%)	78,6 (50-90)	72,6 (26-90)	<0,01
Clearance de lactato (%)	28,9 (8,3-61,8)	5,3 (-86,7-14,5)	<0,01
T24	(N = 33)	(N = 21)	
Lactato (mmol/L)	1,7 (0,8-4,7)	3,4 (1,5-17,5)	< 0,01*
SvcO ₂ (%)	80,0 (64-90)	70,8 (46-88)	<0,01*
Clearance de lactato (%)	50,0 (18,2-72)	-8,6 (-348-20)	< 0,01*
T48	(N = 28)	(N = 20)	
Lactato (mmol/L)	1,6 (0,5-4,7)	2,6 (1,1-7,9)	<0,01*
SvcO ₂ (%)	76,1 (54-89)	62,7 (40-81)	<0,01*
Clearance de lactato (%)	53,5 (24,2-88)	8,3 (-155-63,8)	< 0,01*

Legenda: Os dados estão expressos em mediana (variação) e n (%).

As curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) com os valores do ΔPCO_2 em 6h e 24h após a admissão são mostradas nas figuras 1 e 2, respectivamente. O ponto de corte de 7,1 mmHg para o ΔPCO_2 6 horas após a admissão teve sensibilidade de 93% e especificidade de 89% para a predição do clearance de lactato em T6 (área sob a curva de 0,95; IC 95%; 0,87 – 0,99). Após 24 horas da admissão (T24), o ponto de corte de 6,2 mmHg para o ΔPCO_2 teve sensibilidade de 89% e especificidade de 100% para a predição do clearance de lactato em T24 (área sob a curva de 0,93; IC 95%; 0,85 – 0,99).

Figura 1 - Curva ROC para os valores de ΔPCO_2 (T6) e Clearance de lactato (T6)

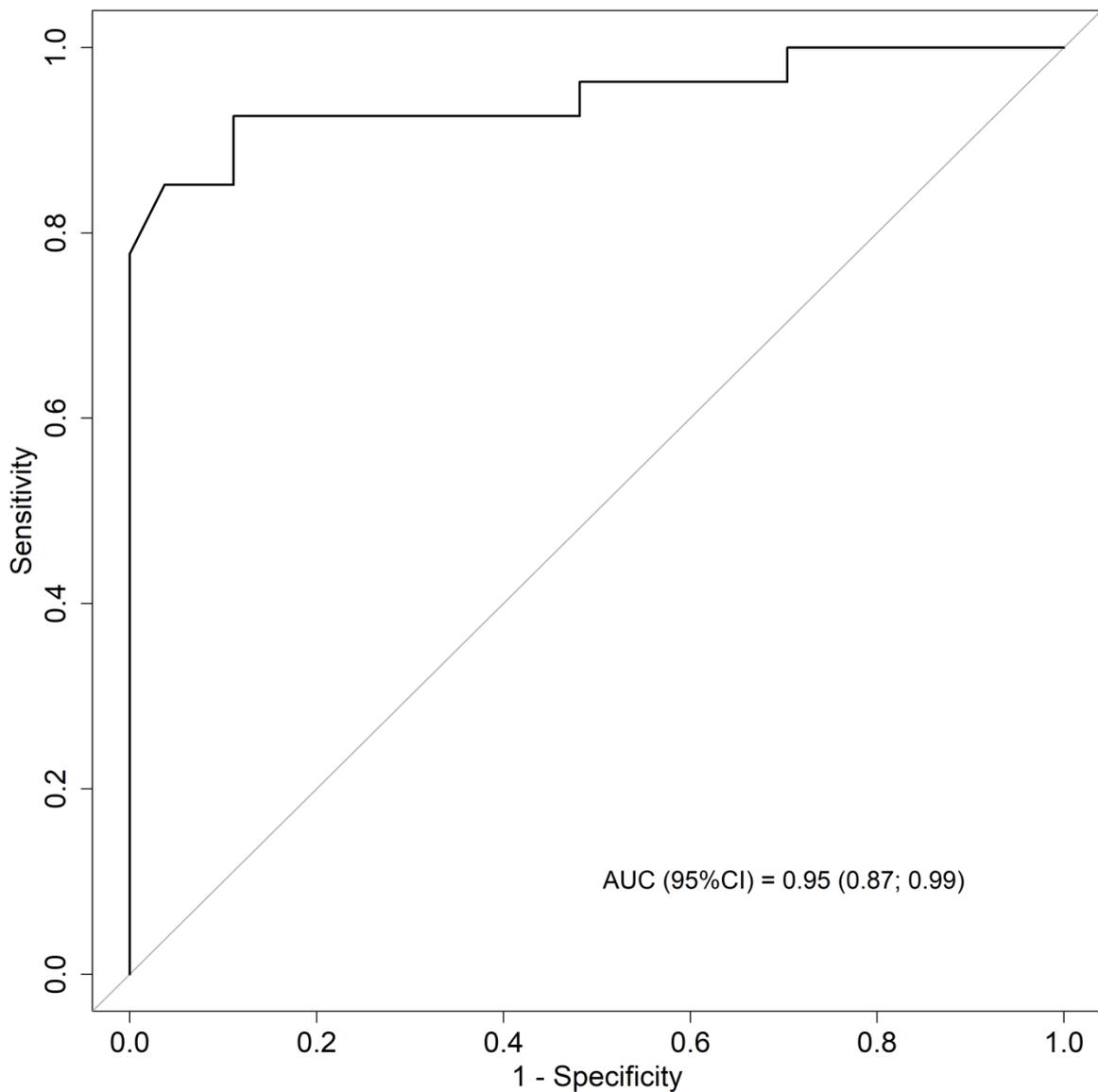
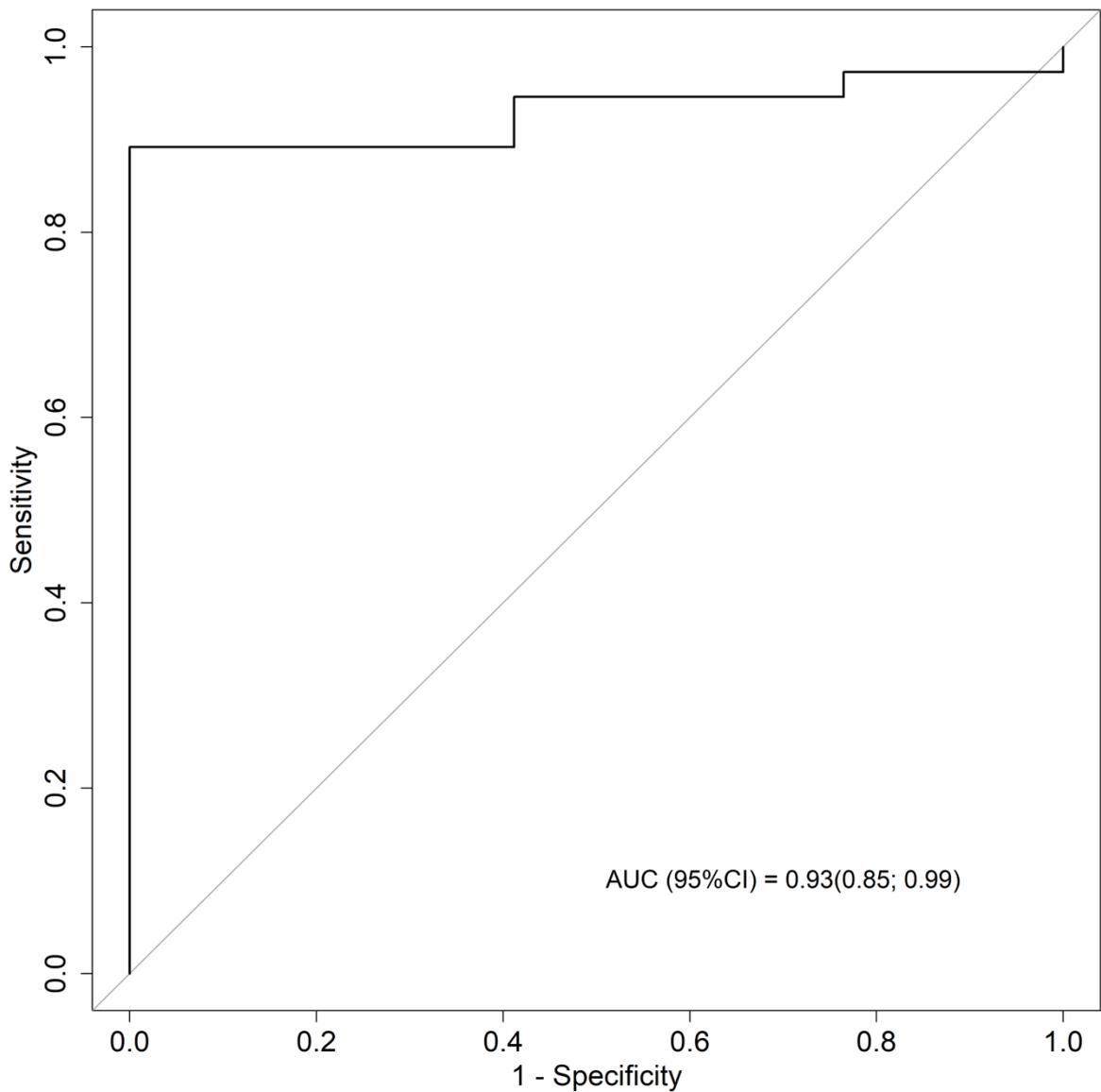


Figura 2 - Curva ROC para os valores de ΔPCO_2 (T24) e Clearance de lactato (T24)

Quando o clearance de lactato foi plotado em relação ao ΔPCO_2 , notou-se uma queda do mesmo conforme ocorria aumento do ΔPCO_2 , determinando, portanto, uma correlação negativa significativa entre essas variáveis. Observou-se uma forte correlação negativa entre o clearance de lactato e o ΔPCO_2 no T6, T24 e T48 ($r=-0,76$, $r=-0,81$ e $r=-0,72$, respectivamente). (figuras 3 – 5).

Figura 3 – Correlação de Spearman: clearance de lactato x Δ PCO₂ na população total (T6).

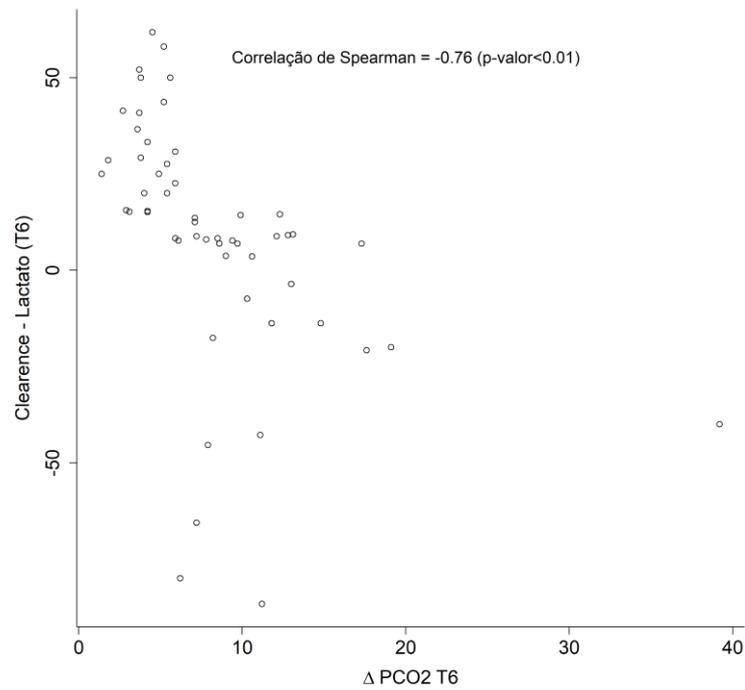


Figura 4 – Correlação de Spearman: clearance de lactato x Δ PCO₂ na população total (T24).

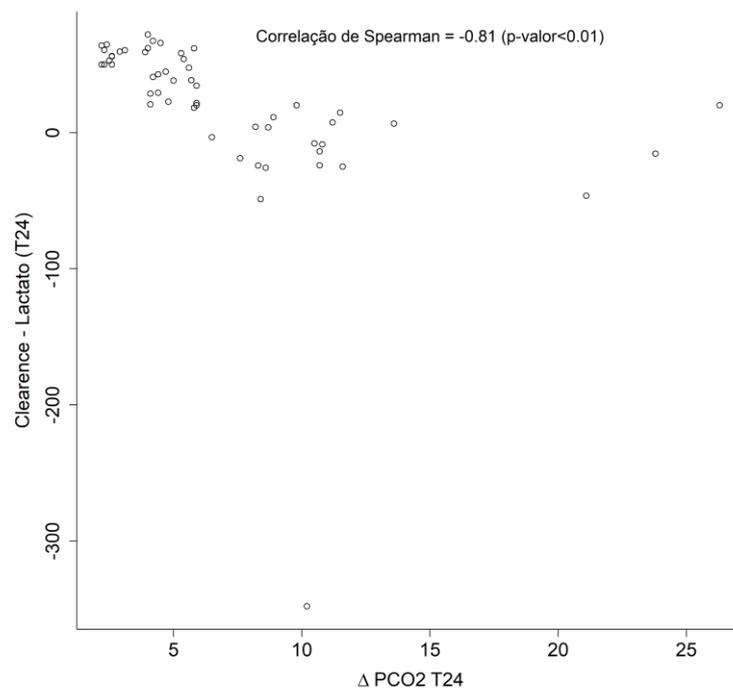
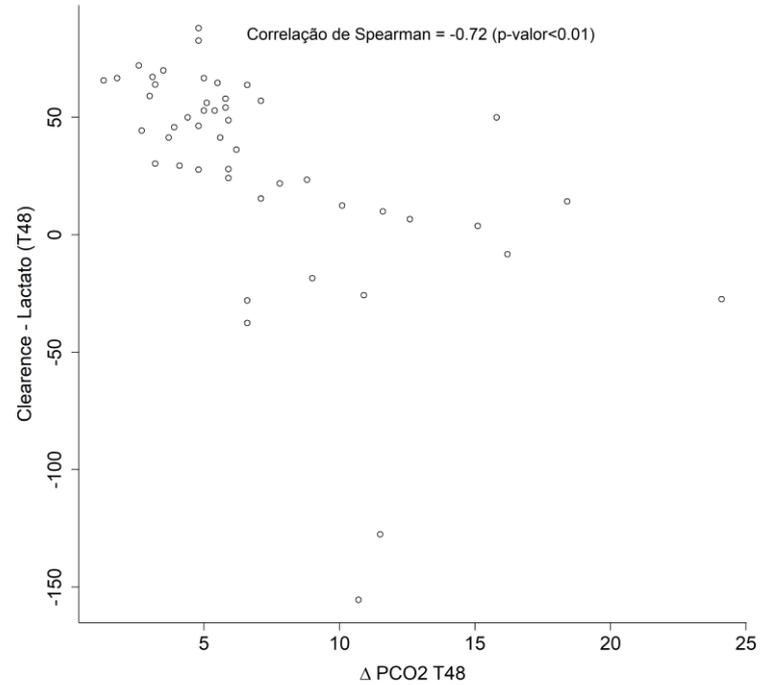


Figura 5 – Correlação de Spearman: clearance de lactato x ΔPCO_2 na população total (T48).



Ao analisar o valor do ΔPCO_2 em relação aos valores de SvcO_2 , observou-se correlação negativa significativa em T6, T24 e T48, mas não em T0 (figuras 6 – 9).

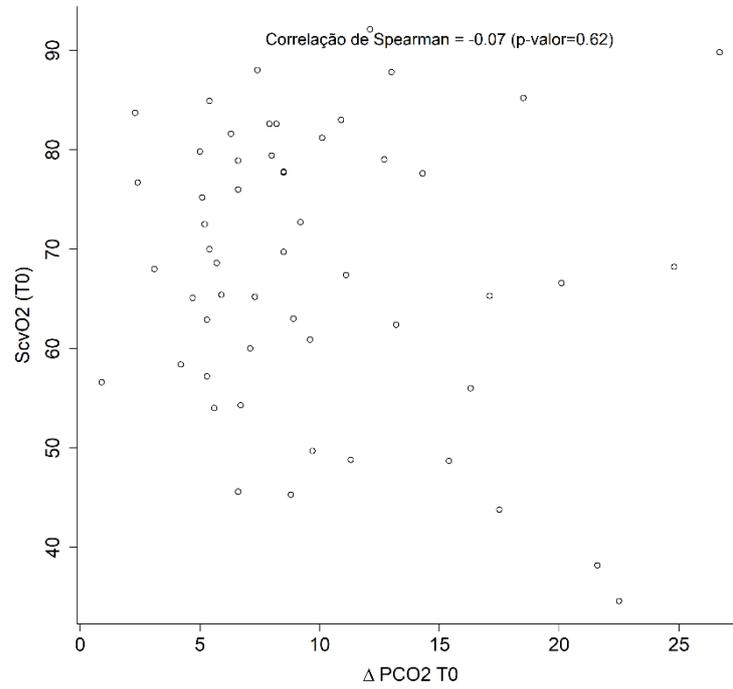
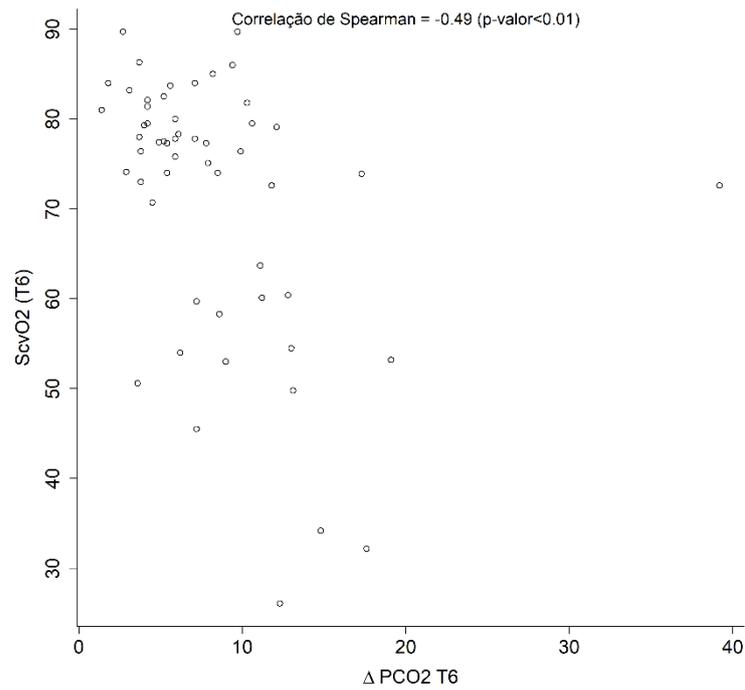
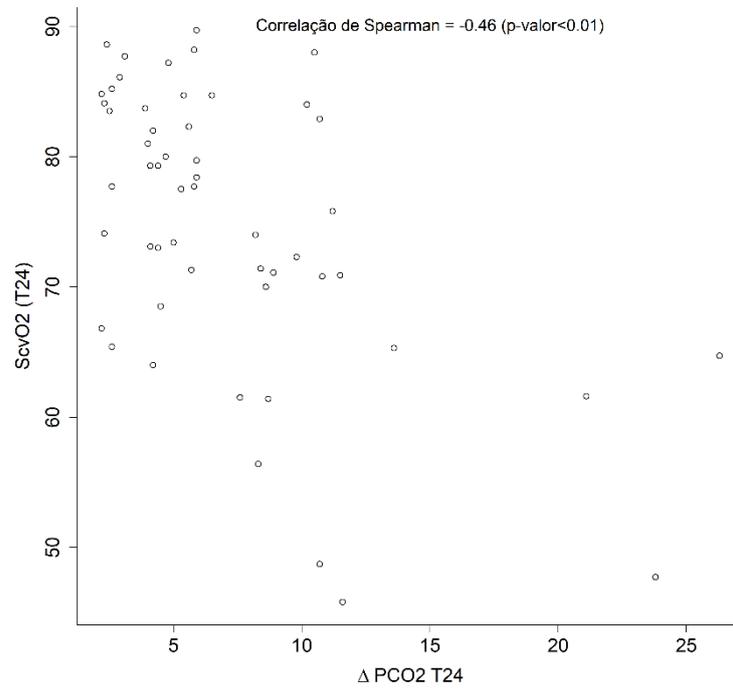
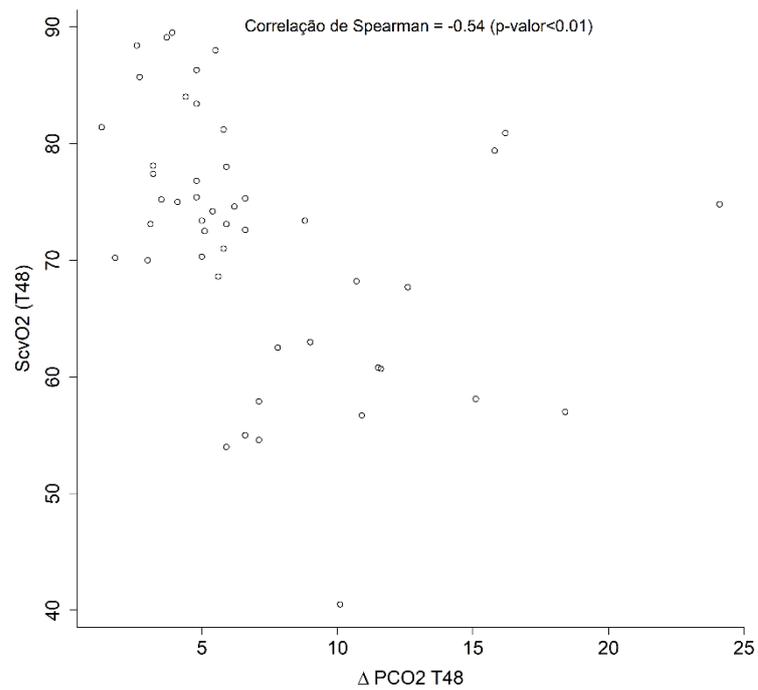
Figura 6 – Correlação de Spearman: SvcO₂ x ΔPCO₂ na população total (T0).Figura 7 – Correlação de Spearman: SvcO₂ x ΔPCO₂ na população total (T6).

Figura 8 – Correlação de Spearman: SvcO₂ x ΔPCO₂ na população total (T24).Figura 9 – Correlação de Spearman: SvcO₂ x ΔPCO₂ na população total (T48).

Também foi avaliada a correlação entre o ΔPCO_2 e as concentrações de lactato, obtendo-se uma correlação positiva significativa em T6, T24 e T48, mas não em T0 (figuras 10 – 13).

Figura 10 – Correlação de Spearman: lactato x ΔPCO_2 na população total (T0).

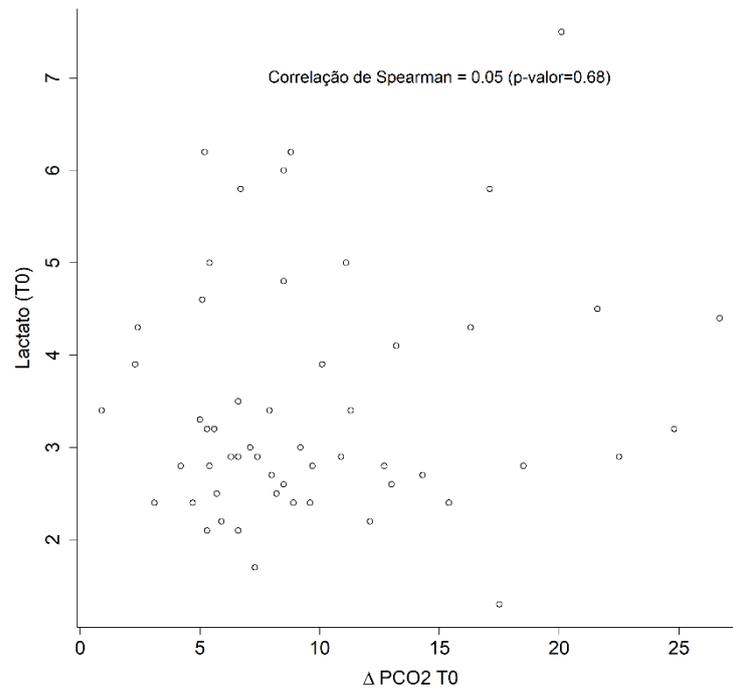


Figura 11 – Correlação de Spearman: lactato x ΔPCO_2 na população total (T6).

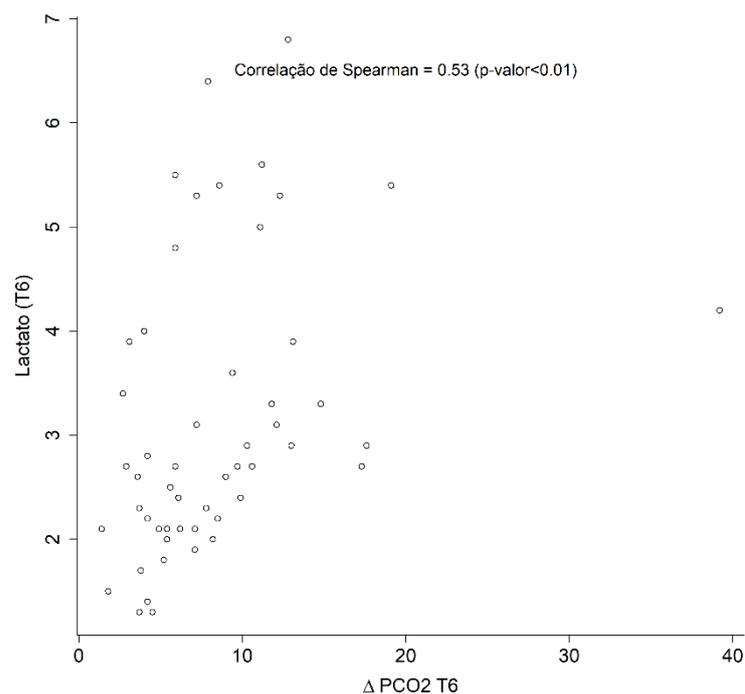
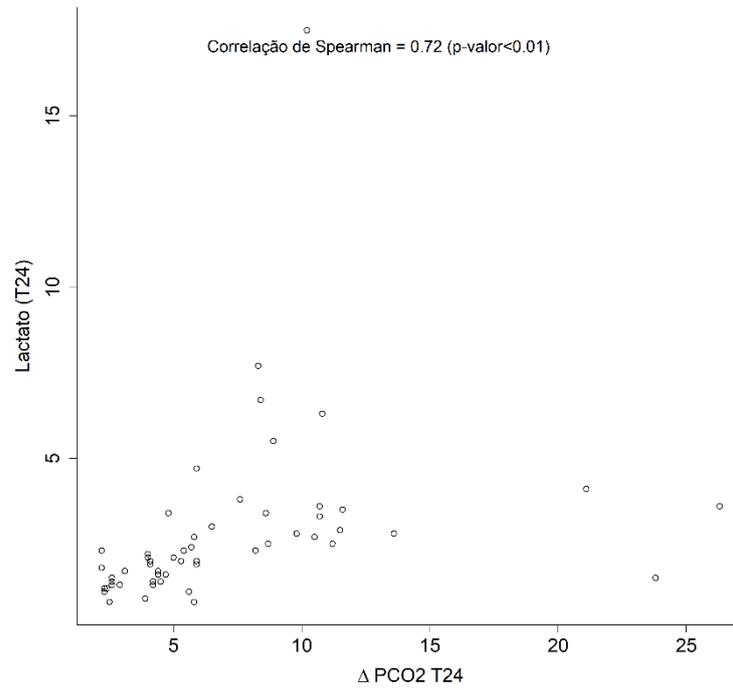
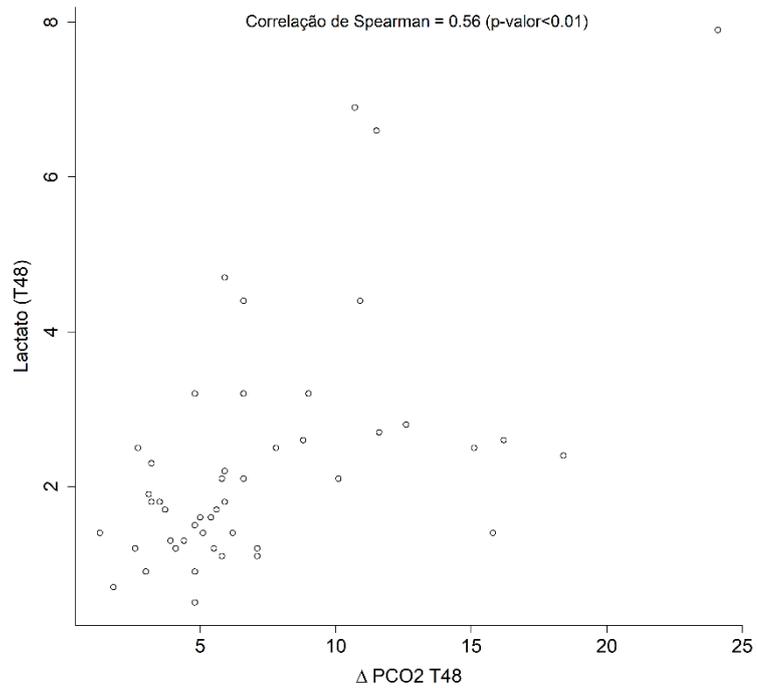


Figura 12 – Correlação de Spearman: lactato x ΔPCO_2 na população total (T24).Figura 13 – Correlação de Spearman: lactato x ΔPCO_2 na população total (T48).

Embora a mortalidade tenha sido aproximadamente 4 vezes maior no grupo com $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg em T6, os resultados da análise de regressão múltipla log-binomial mostraram que o ΔPCO_2 elevado em T6 não foi um fator de risco de óbito na população analisada (Tabela 3).

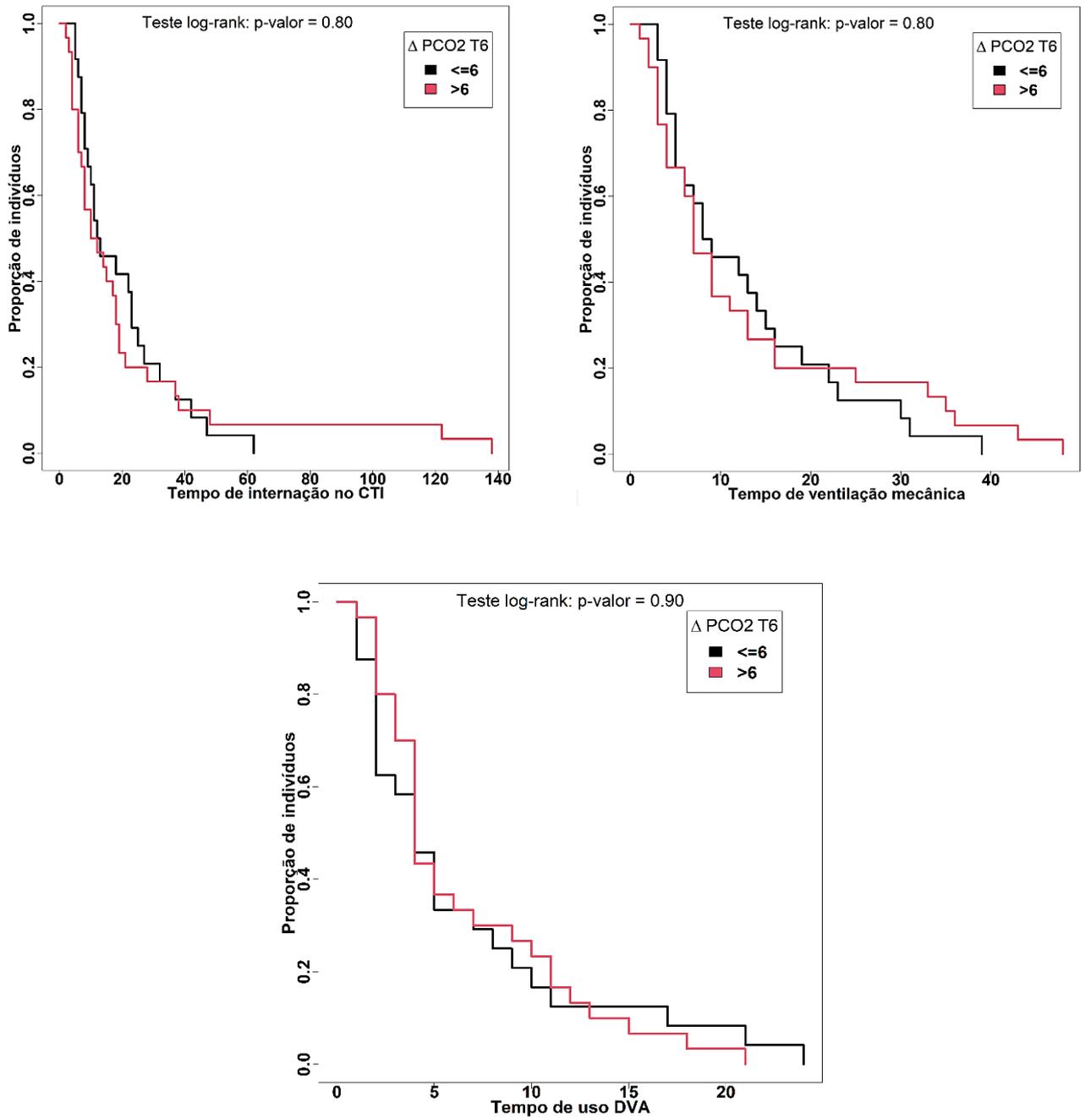
Tabela 3 - Risco Relativo de óbito

Grupos	Taxa de óbito	RR (IC 95%)
▲ PCO₂ T0 ≤ 6 (n = 24)	1,00 (4,2%)	
▲ PCO₂ T0 > 6 (n = 30)	5,00 (16,6%)	4,00 (IC95% 0,5 - 31,98)
Total (n = 54)	6,00 (11,1%)	

Legenda: RR, risco relativo; IC: intervalo de confiança

As análises das curvas de Kaplan-Meier não mostradas na figura 14. Não houve diferença estatística entre os grupos de ΔPCO_2 elevado em T6 nos desfechos analisados (tempo de internação, tempo de ventilação mecânica e tempo de uso de droga vasoativa).

Figura 14 – Curvas de Kaplan-Meier



8. DISCUSSÃO

8. DISCUSSÃO

Nosso estudo analisou a capacidade do gap de PCO_2 em prever desfechos clínicos adversos e sua utilidade diagnóstica na avaliação da adequação do débito cardíaco em pacientes pediátricos com choque circulatório. Em nossos resultados, constatou-se que o gap de PCO_2 elevado esteve associado a menor débito cardíaco.

A associação entre o gap de PCO_2 e o débito cardíaco encontrada em nosso estudo é explicada pela teoria fisiológica que descreve uma relação inversa entre o do gap PCO_2 e o débito cardíaco. Pela equação de Fick, o volume total de CO_2 produzido (VCO_2) equivale ao produto do débito cardíaco pela diferença do conteúdo de CO_2 no sangue venoso ($CvCO_2$) e arterial ($CaCO_2$). Como a relação entre a pressão parcial e o conteúdo de CO_2 é quase linear, a PCO_2 pode ser utilizada como uma medida do conteúdo de CO_2 , sendo assim, o gap de PCO_2 é linearmente relacionado à produção de CO_2 e inversamente relacionado ao DC, portanto, alterações no débito cardíaco influenciam significativamente o gap de PCO_2 [26, 34]. De modo similar, diversos estudos também descreveram em seus achados uma relação inversa entre o DC e o valor do gap PCO_2 [35, 36, 46-48].

Além disso, o gap de PCO_2 elevado foi associado a maior necessidade de vasopressores e inotrópicos e maior pontuação no escore de disfunções orgânicas (PELOD). Não houve associação em nosso estudo entre o escore de gravidade PRISM III e o gap de PCO_2 em T6. Não há dados consistentes na literatura que verifiquem a associação entre o escore de mortalidade pediátrico e o gap de PCO_2 . Há um único estudo publicado que avaliou a associação entre o gap de PCO_2 e o escore PRISM III, no entanto, não havia evidências suficientes para sugerir que o aumento do gap de PCO_2 poderia aumentar o poder preditivo do escore PRISM III. Contudo, a análise foi insuficiente devido ao pequeno número de pacientes incluídos no estudo [49].

Em nosso estudo, quando avaliada a correlação entre o gap de PCO_2 e a $SvcO_2$, observou-se uma correlação negativa fraca entre essas duas variáveis nas primeiras 24h; isso pode ocorrer em função da heterogeneidade do fluxo sanguíneo

microcirculatório e da perda da coerência hemodinâmica que ocorre após um período de hipoperfusão prolongada, na qual a restauração das variáveis macro-hemodinâmicas como o DC e a $SvcO_2$, por exemplo, não é mais capaz de restaurar a microcirculação em função de sua heterogeneidade resultante do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial e endotelial, demonstrando a utilidade do gap de PCO_2 como marcador de adequação da ressuscitação no choque [13].

Estudos relatam que tanto valores altos de $SvcO_2$ assim como valores baixos estão relacionados à piora do desfecho clínico em pacientes com choque séptico [16, 50]. Textoris et. al. constataram que pacientes que apresentaram valores de $ScvO_2$ altos nas primeiras 6 horas de ressuscitação tiveram uma taxa de mortalidade mais alta em relação àqueles com valores normais da $ScvO_2$ [15]. De modo semelhante, Wittayachamnankul e colaboradores constataram que a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo foram mais acentuados nos pacientes com $SvcO_2$ acima de 90% e que tais achados foram associados à piora do desfecho clínico nessa população, sugerindo que $ScvO_2$ normal ou alta não descarta a presença de hipoperfusão tecidual e que, quando presente no paciente que claramente deteriora sua condição hemodinâmica pode indicar disfunção microcirculatória grave e piores desfechos [14].

Além disso, não foi observada correlação significativa entre o gap de PCO_2 e a concentração inicial de lactato em nosso estudo, no entanto, observou-se que as concentrações de lactato eram maiores nos pacientes com gap de PCO_2 persistentemente elevado. Quando avaliada a correlação entre o gap de PCO_2 e o lactato, observamos uma correlação positiva significativa em T6, T24 e T48. Não encontramos estudos pediátricos que avaliassem especificamente a correlação entre o gap de PCO_2 e os níveis de lactato.

Em estudos pediátricos, os níveis iniciais de lactato elevados se correlacionaram com o aumento da mortalidade [21,51]. No entanto, os resultados de estudos que avaliam o lactato como preditor de desfechos em crianças são conflitantes. Em uma coorte prospectiva com 74 pacientes pediátricos, não houve associação entre os níveis iniciais de lactato e a mortalidade em crianças com choque séptico [52]. De modo semelhante, Koliski et al. concluíram que os níveis de lactato na

admissão e após 12 horas de tratamento não foram eficazes em predizer o risco de morte entre os pacientes [53]. Contudo, a maioria dos estudos foi limitada por um pequeno número de pacientes. Atualmente, sabe-se que, durante estados sépticos, a concentração de lactato pode aumentar por outros mecanismos não relacionados à redução da oferta de oxigênio tecidual, dificultando a utilidade desse marcador de forma isolada em predizer o desfecho. Por essa razão, as diretrizes atuais de monitoramento hemodinâmico recomendam que as concentrações de lactato devam sempre ser interpretadas em conjunto com outras variáveis para avaliar o status hemodinâmico do paciente [10, 13].

Por outro lado, observamos que pacientes com gap de PCO_2 persistentemente elevado apresentaram clearance de lactato significativamente mais lento. Em estudos pediátricos, o clearance do lactato mais lento foi correlacionado a piores desfechos, sugerindo que este marcador parece ser um indicador confiável da gravidade da disfunção cardiocirculatória e do prognóstico no choque [20-22]. Diversos estudos demonstraram que pacientes cujos níveis de lactato reduziram >10% em 24 horas após a internação na UTI pediátrica tiveram menor mortalidade hospitalar quando comparados àqueles cuja depuração de lactato em 24 horas foi <10% [20, 22, 54], demonstrando a utilidade prognóstica deste marcador. De modo semelhante, uma metanálise avaliou a eficácia da ressuscitação em adultos com choque guiada pelo clearance de lactato em comparação com a $SvcO_2$ e concluiu que a terapia guiada pela depuração do lactato foi associada à redução da mortalidade, do tempo de ventilação mecânica e do tempo de internação hospitalar, sugerindo que o clearance de lactato parece ser superior à $ScvO_2$ durante os esforços de ressuscitação padrão e deve ser incorporado às estratégias de ressuscitação no choque [55].

Quando se avalia a capacidade do gap de PCO_2 em predizer o clearance de lactato, a área sob a curva para o gap de PCO_2 em T6 (0,95) e em T24 (0,93) sugere que este marcador é um forte preditor do clearance de lactato. Observamos ainda uma significativa forte correlação negativa entre o gap de PCO_2 e o clearance de lactato em T6, T24 e T48. Nos últimos anos, pesquisadores têm buscado constantemente indicadores simples que reflitam a hipoperfusão tecidual com precisão e que sejam capazes de acessar o status hemodinâmico da microcirculação. Nesse contexto, o gap de PCO_2 parece ser um indicador acurado para orientar a terapia de ressuscitação

precoce, uma vez que é fácil de medir e monitorar, reflete a condição atual do paciente e mantém uma forte correlação com a depuração do lactato, tornando-se uma ferramenta valiosa para identificar pacientes inadequadamente ressuscitados em contexto de hiperlactatemia e clearance de lactato lento. Já é bem estabelecido na literatura que pacientes com choque circulatório que mantêm hiperlactatemia após a normalização da $SvcO_2$, esta pode ocorrer por outras razões que não a má perfusão tecidual, logo, buscar a normalização do lactato pode levar à ressuscitação hídrica excessiva, com aumento da morbidade e mortalidade. Nesse contexto, o gap de PCO_2 pode ser utilizado para identificar pacientes que permaneçam insuficientemente reanimados [13, 56].

Diversos estudos encontraram uma mortalidade significativa no grupo com alto gap de PCO_2 [36, 38, 49, 57]. No entanto, apesar da taxa de mortalidade maior no grupo com gap de pCO_2 elevado, não observamos associação significativa entre o gap de PCO_2 elevado e o aumento do risco de óbito na população estudada, o que pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes incluídos.

Um dado interessante é que todos os óbitos ocorreram nos pacientes que tinham como causa da disfunção cardiocirculatória a sepse, enquanto a taxa de mortalidade foi nula nos pacientes que tinham choque cardiogênico no pós-operatório de cirurgia cardíaca como causa da disfunção cardiocirculatória. Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2020 com o objetivo de avaliar o gap de PCO_2 como preditor de desfechos no choque circulatório revelou associação entre o gap de PCO_2 elevado e o aumento da mortalidade nos pacientes admitidos em UTIs clínicas e cirúrgicas, mas o mesmo não foi observado em pacientes com disfunção cardiocirculatória por choque cardiogênico [39]. Isso provavelmente resulta da diferença na fisiopatologia subjacente. A disfunção microcirculatória ocorre em ambas as situações, no entanto, em pacientes cardíacos parece ser transitória (em função da anestesia e da circulação extracorpórea) e tende a se resolver nas primeiras 24 horas após a cirurgia. Somado a isso, a mortalidade nessa população costuma ser menor, em parte, devido aos avanços nas técnicas cirúrgicas e ao processo de seleção criteriosa dos pacientes candidatos à cirurgia cardíaca.

Em contrapartida, é muito bem estabelecida a alta mortalidade em pacientes com disfunção circulatória relacionada à sepse [58-60], o que pode ser explicado pela disfunção microcirculatória persistente e grave, resultante do estresse oxidativo excessivo e da lesão mitocondrial [61].

Em nosso estudo, não houve associação em relação às demais variáveis de desfecho analisadas (tempo de internação, tempo de ventilação mecânica e necessidade de terapia de substituição renal) e o gap de PCO_2 na população estudada.

O presente estudo apresenta como limitação o tamanho amostral relativamente pequeno, em decorrência da redução do número de internações na UTIP durante a pandemia (especialmente em 2020 e 2021). Soma-se a isso o fato de que o resultado em relação à ocorrência do desfecho pode ter sido comprometido em função do tamanho amostral pequeno.

9. CONCLUSÃO

9. CONCLUSÃO

Nosso estudo mostrou que valores elevados de ΔPCO_2 se associaram a alterações de outros marcadores bem estabelecidos de hipoperfusão tecidual, incluindo as concentrações séricas de lactato, o clearance de lactato e a SvcO_2 durante o tratamento do choque pediátrico. Tais achados sugerem que o ΔPCO_2 pode ser utilizado como marcador de adequação da ressuscitação no choque e pode identificar pacientes que necessitem otimizar o DC como parte dos esforços de ressuscitação no choque circulatório.

REFERÊNCIAS

1. Joosten, A., Alexander, B., & Cannesson, M. (2015). Defining Goals of Resuscitation in the Critically Ill Patient. *Critical Care Clinics*, 31(1), 113–132
2. Souza DC, Foronda FK. Métodos de avaliação hemodinâmica no tratamento do choque. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria; Piva JP, Carvalho WB, organizadores. PROTIPED: Programa de atualização em medicina intensiva pediátrica: Ciclo 11. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020. p 67-104. (Sistema de Educação Continuada à Distância, v. 3).
3. Carlotti APCP. Choque em crianças. *Revista Medicina (Ribeirão Preto)* 2012;45(2): 197-207.
4. Ceconi 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.* 2014 Dec;40(12): 1795-1815.
5. Oliveira CF. Terapêutica dirigida por metas na criança grave em pediatria. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria; Piva JP, Carvalho WB, organizadores. PROTIPED: Ciclo 6. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. p 11-39. (Sistema de Educação Continuada à Distância, v. 4).
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and Members of the International Consensus Conference Panel (2005). International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
7. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Critical Care Medicine: June 2017 - Volume 45 - Issue 6 - p 1061-1093 doi: 10.1097/CCM.0000000000002425.*
8. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* (2020) 21:e52–106. 10.1097/PCC.0000000000002197.

9. Souza DC, Foronda FK. Métodos de avaliação hemodinâmica no tratamento do choque. In: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pediatria; Piva JP, Carvalho WB, organizadores. PROTIPED: Ciclo 11. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020. p 67-104 (Sistema de Educação Continuada à Distância, v. 3).
10. Singh, Y., Villaescusa, J.U., da Cruz, E.M. et al. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children—expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care* 24, 620 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03326-2>.
11. De Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC, Vaz FA, Carcillo JA, Rivers EP, Troster EJ. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med.* 2008 Jun;34(6):1065-75. doi: 10.1007/s00134-008-1085-9. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18369591.
12. Boulain T, Garot D, Vignon P, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care.* 2014;18(6):609. Published 2014 Nov 6. doi:10.1186/s13054-014-0609-7.
13. Kattan E, Castro R, Vera M, Hernández G. Optimal target in septic shock resuscitation. *Ann Transl Med.* 2020 Jun;8(12):789. doi: 10.21037/atm-20-1120. PMID: 32647714; PMCID: PMC7333135.
14. Wittayachamnankul B, Apaijai N, Sutham K, Chenthanakij B, Liwsrisakun C, Jaiwongkam T, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. High central venous oxygen saturation is associated with mitochondrial dysfunction in septic shock: A prospective observational study. *J Cell Mol Med.* 2020 Jun;24(11):6485-6494. doi: 10.1111/jcmm.15299. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32352229; PMCID: PMC7294163.
15. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Critical Care*, 2011 Jul. p 154-176.

16. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med.* 2010 Jan;55(1):40-46.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.08.014. Epub 2009 Oct 25. PMID: 19854541; PMCID: PMC2828585.
17. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016; 5: 47-56.
18. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
19. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, et al: The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med* 2012; 19:1276–1280.
20. Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, et al: Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med* 2013; 39:1818–1823.
21. Jat KR, Jhamb U, Gupta VK: Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15:102–107.
22. Nazir M, Wani W, Dar SA, et al. Lactate clearance prognosticates outcome in pediatric septic shock during first 24 h of intensive care unit admission. *J Intensive Care Soc.* 2019;20(4):290-298. doi:10.1177/1751143719855202.
23. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999;354:505–8.
24. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 2014;18:503.
25. Allen M. Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:S43–9.

26. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. How can CO₂-derived indices guide resuscitation in critically ill patients? *J Thorac Dis* 2019;11:S1528-37.
27. Zhang H, Vincent JL. Arteriovenous differences in PCO₂ and pH are good indicators of critical hypoperfusion. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:867-71.
28. Groeneveld AB, Vermeij CG, Thijs LG. Arterial and mixed venous blood acid-base balance during hypoperfusion with incremental positive end-expiratory pressure in the pig. *Anesth Analg* 1991;73:576-82.
29. Rhodes LA, Erwin WC, Borasino S, Cleveland DC, Alten JA. Central Venous to Arterial CO₂ Difference After Cardiac Surgery in Infants and Neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Mar;18(3):228-233. doi: 10.1097/PCC.0000000000001085. PMID: 28121832; PMCID: PMC5336489.
30. Muller G, Mercier E, Vignon P, Henry-Lagarrigue M, Kamel T, Desachy A, Botoc V, Plantefève G, Frat JP, Bellec F, Quenot JP, Dequin PF, Boulain T; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. 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*. 2017 Aug 1;119(2):239-248. doi: 10.1093/bja/aex131. PMID: 28854537.
31. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1990; 18: 585-589.
32. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 1992; 101: 509-515.
33. Scheeren TWL, Wicke JN, Teboul JL. Understanding the carbon dioxide gaps. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Jun;24(3):181-189. doi: 10.1097/MCC.0000000000000493. PMID: 29561287.
34. Ospina-Tascon GA, Bautista-Rincon DF, Umana M, et Al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* 2013;17:R294.

35. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC, et al. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med.* 2013;39:1034–9.
36. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 2014; 31:371-380.
37. Vallée F, Vallet B, Mathe O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: na additional target for goal-directed therapy in septic shock?. *Intensive Care Med* 2008; 34:2218-2225.
38. Du W, Liu DW, Wang XT, et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *Journal of Critical Care* 28 2013; 1110.e1-1110.e5.
39. Al Duhailib Z, Hegazy AF, Lalli R, Fiorini K, Priestap F, Iansavichene A, Slessarev M. The Use of Central Venous to Arterial Carbon Dioxide Tension Gap for Outcome Prediction in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2020 Sep 30. doi: 10.1097/CCM.0000000000004578. Epub ahead of print. PMID: 33003080.
40. Helmy TA, El-Reweny EM, Ghazy FG. Prognostic Value of Venous to Arterial Carbon Dioxide Difference during Early Resuscitation in Critically Ill Patients with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med.* 2017 Sep;21(9):589-593. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_64_16. PMID: 28970659; PMCID: PMC5613611.
41. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Feb;21(2):e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198. PMID: 32032273.
42. Weiss SL, Nicolson SC, Naim MY. Clinical Update in Pediatric Sepsis: Focus on Children With Pre-Existing Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 May;34(5):1324-1332. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.029. Epub 2019 Oct 19. PMID: 31734080.

43. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med.* 1996 May;24(5):743-52. doi: 10.1097/00003246-199605000-00004. PMID: 8706448.
44. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al: Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003; 362:192-197.
45. Belletti A, Lerose CC, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-Inotropic Score: Evolution, Clinical Utility, and Pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Sep 22:S1053-0770(20)31035-1. doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.117. Epub ahead of print. PMID: 33069558
46. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, Pamukov N, Horst HM. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005 Jun;31(6):818-22. doi: 10.1007/s00134-005-2602-8. Epub 2005 Apr 1. PMID: 15803301.
47. Zhao HJ, Huang YZ, Liu AR, Yang CS, Guo FM, Qiu HB, et al.[The evaluation value of severity and prognosis of septic shock patients based on the arterial-to-venous carbon dioxide difference]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51:437-40.
48. Zhang L, Ai Y, Liu Z, Ma X, Ming G, Zhao S, et al. [Significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference for early goal-directed therapy in septic patients]. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012;37:332-7.
49. Chen R, Zhang Y, Cui Y, Miao H, Xu L, Rong Q. [Central venous-to-arterial carbon dioxide difference in critically ill pediatric patients with septic shock]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2014 Dec;52(12):918-22. Chinese. PMID: 25619349.
50. Puskarich MA, Kline JA, Watts JA, et al. Early alterations in platelet mitochondrial function are associated with survival and organ failure in patients with septic shock. *J Crit Care.* 2016;31:63-67.
51. Alam A, Gupta S. Lactate Measurements and Their Association With Mortality in Pediatric Severe Sepsis in India: Evidence That 6-Hour Level Performs Best. *J Intensive Care Med.* 2021 Apr;36(4):443-450. doi: 10.1177/0885066620903231. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32041465.

52. Gorgis N, Asselin JM, Fontana C, Heidersbach RS, Flori HR, Ward SL. Evaluation of the Association of Early Elevated Lactate With Outcomes in Children With Severe Sepsis or Septic Shock. *Pediatr Emerg Care*. 2019 Oct;35(10):661-665. doi: 10.1097/PEC.0000000000001021. PMID: 28072671; PMCID: PMC5502202.
53. Koliski A, Cat I, Giraldi DJ, Cat ML. Blood lactate concentration as prognostic marker in critically ill children. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:287-92.
54. Lee SG, Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Kim JY, Park J, Cha JH. Prognostic value of lactate levels and lactate clearance in sepsis and septic shock with initial hyperlactatemia: A retrospective cohort study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 19;100(7):e24835. doi: 10.1097/MD.00000000000024835. PMID: 33607851; PMCID: PMC7899836.
55. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(8):e14453. doi: 10.1097/MD.00000000000014453. PMID: 30813144; PMCID: PMC6408023.
56. Caruso V, Besch G, Nguyen M, Pili-Floury S, Bouhemad B, Guinot PG; Lactel Study Group. Treatment of Hyperlactatemia in Acute Circulatory Failure Based on CO₂-O₂-Derived Indices: Study Protocol for a Prospective, Multicentric, Single, Blind, Randomized, Superiority Study (The LACTEL Study). *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jun 23;9:898406. doi: 10.3389/fcvm.2022.898406. PMID: 35811716; PMCID: PMC9260150.
57. Troskot R, Simurina T, Zizak M, Majstorovic K, Marinac I, Mrakovcic-Sutic I. Prognostic value of venoarterial carbon dioxide gradient in patients with severe sepsis and septic shock. *Croat Med J*. 2010;51:501-8
58. 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.
59. Wang Z, Wei X, Qin T, Chen S, Liao X, Guo W, Hu P, Wu Y, Li J, Liao Y, Wang S. Prognostic value of central venous-to-arterial carbon dioxide difference in patients with

bloodstream infection. *Int J Med Sci.* 2021 Jan 1;18(4):929-935. doi: 10.7150/ijms.51447. PMID: 33456350; PMCID: PMC7807196.

60. Gao W, Zhang Y, Ni H, Zhang J, Zhou D, Yin L, Zhang F, Chen H, Zhang B, Li W. [Prognostic value of difference between peripheral venous and arterial partial pressure of carbon dioxide in patients with septic shock: a pilot study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2018 Nov 30;38(11):1312-1317. Chinese. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2018.11.06. PMID: 30514678; PMCID: PMC6744123.

61. Nedel WL, Strogulski NR, Kopczynski A, Rodolphi MS, Montes THM, Júnior JA, Friedman G, Portela LV. Association Between Hyperlactatemia, Perfusional Parameters, and Lymphocyte Mitochondrial Dysfunction in Septic Shock Patients. *Shock.* 2022 Mar 1;57(3):378-383. doi: 10.1097/SHK.0000000000001868. PMID: 34628453.