

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

**AVALIAÇÃO DO LACTATO SÉRICO, DA SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL DE  
OXIGÊNIO E DA DIFERENÇA VENOSA - ARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO  
NA PREDIÇÃO DA MORTALIDADE EM PACIENTES VÍTIMAS DA SÍNDROME  
PÓS-PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA**

**DIEGO FONTOURA MENDES RIVEIRO**

Porto Alegre, Janeiro de 2014

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

**AVALIAÇÃO DO LACTATO SÉRICO, DA SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL DE  
OXIGÊNIO E DA DIFERENÇA VENOSA - ARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO  
NA PREDIÇÃO DA MORTALIDADE EM PACIENTES VÍTIMAS DA SÍNDROME  
PÓS-PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA**

**DIEGO FONTOURA MENDES RIVEIRO**

Orientadora: Prof. Dra. Sílvia Regina Rios Vieira

Co-orientadora: Dra. Janete Salles Brauner

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, UFRGS, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Janeiro 2014

## **DEDICATÓRIA**

A todas as equipes das Unidades de Tratamento Intensivo que diariamente, mesmo com todas as adversidades impostas, esmeram-se em aliviar o sofrimento e a salvar vidas.

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares por oportunizar uma formação científica de alta qualidade.

Ao Hospital Nossa Senhora da Conceição, em especial ao Serviço de Medicina Intensiva, por contribuir decisivamente para minha formação de intensivista e por tornar viável a pesquisa de campo. É um serviço do qual tenho orgulho de ter participado como médico residente. O agradecimento ao serviço é, sem dúvida, um agradecimento às pessoas que dele fazem parte, em especial à minha preceptora, e agora coleta, Vanessa Martins de Oliveira, pela dedicação e paciência durante minha formação e por primeiro ter acreditado no projeto.

Às professoras Sílvia Regina Rios Vieira e Janete Salles Brauner por aceitarem o desafio da orientação desse trabalho, pelo incentivo e por me fazer acreditar que pesquisar é possível e que vale a pena.

Aos meus pais, Néstor e Vera, e a minha irmã, Verônica, por me ensinarem que todo projeto será bem-sucedido, desde que realizado com amor e muita dedicação.

À minha esposa, Maria Laura, pela força e paciência durante as intermináveis horas de estudo e de ausência.

Finalmente, ao meu filho(a) dedico esse trabalho, pois é o motivo final de todas as minhas escolhas a partir de agora.

“Em todo ser vivo, aquilo que designamos como partes constituintes forma um todo inseparável, que só pode ser estudado em conjunto, pois a parte não permite reconhecer o todo, nem o conjunto deve ser reconhecido nas partes”.

(Johann Wolfgang Von Goethe)

## RESUMO

**Introdução:** Os marcadores de hipoperfusão e disóxia tecidual predizem a mortalidade em pacientes sépticos, traumatizados e queimados. O presente estudo avaliou a capacidade do lactado sérico, da saturação venosa central (ScvO<sub>2</sub>) e da diferença venosa-arterial de dióxido de carbono (GapCO<sub>2</sub>) na predição da mortalidade da síndrome pós-parada cardiorrespiratória (pós-PCR). **Método:** Estudo observacional prospectivo. Avaliação seriada do lactato, da depuração do lactato (Clac), do GapCO<sub>2</sub> e da ScvO<sub>2</sub> nas primeiras 72hs pós-PCR. Considerando o nível de significância estatística um p-valor < 0,05, bicaudal, com intervalo de confiança de 95% estimando um poder de 80%. **Resultados:** Foram alocados 54 pacientes, média de idade 63,4±14,9 anos dos quais 61,1% eram homens. A PCR foi intra-hospitalar em 94,4% e extra-hospitalar em 5,6% dos casos. PCR por ritmo não-chocável ocorreu em 68,5% dos eventos. No geral a mediana de tempo de retorno à circulação espontânea foi de 8,5 [5-15] minutos. SAPS3 82±16,5 com mortalidade de 75,9% em 28 dias. Entre os marcadores utilizados apenas o lactato, a partir da 6<sup>a</sup> hora, e o Clac, em 6, 12 e 24hs, foram associados à mortalidade em 28 dias produzindo uma área sobre a curva ROC de 0,797 (lactato 6<sup>a</sup> hora) e 0,717 (Clac 6hs). Em relação à mortalidade em 24 e 72hs, novamente, apenas o lactato e o Clac foram associados ao desfecho. **Conclusão:** O lactato sérico e o Clac foram superiores à ScvO<sub>2</sub> e ao GapCO<sub>2</sub> na predição da mortalidade da síndrome pós-PCR.

### PALAVRAS-CHAVE:

Parada cardíaca, ressuscitação cardiopulmonar, lactato, saturação venosa central de oxigênio, gradiente de dióxido de carbono, mortalidade.

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras da revisão da literatura

Figura 1 - Fases da síndrome pós-parada cardiorrespiratória.....	15
Figura 2 - Protocolo pós-parada cardiorrespiratória.....	18
Figura 3 - Metabolismo do Lactato sérico.....	20
Figura 4 - Relação do lactato sérico com a taxa de oferta de oxigênio (DO <sub>2</sub> ) e com a taxa de consumo de oxigênio (VO <sub>2</sub> ) durante os diferentes momentos da parada cardiorrespiratória.....	22

### Figuras do artigo

Figure 1 - Post-cardiac arrest protocol.....	55
Figure 2 - Patient distribution.....	56
Figure 3 - Serum levels of lactate in the first 72 hours post-cardiac arrest between survivors and non-survivors at 28 days.....	57
Figure 4 - ROC curve of markers after the return of spontaneous circulation for predicting 28-day mortality.....	58

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas do artigo

Table 1 - Sample characteristics and relevant variables.....	59
Table 2 - Assessment of perfusion markers and 28-day mortality.....	60
Table 3 - Accuracy for predicting 28-day mortality by threshold values of serum lactate and clearance of lactate.....	61



## LISTA DE ABREVIATURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

ATP: Adenosina trifosfato

Clac: Depuração do lactato sérico

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono

CPC: Escala de categoria de performance cerebral

DC: Débito cardíaco

DO<sub>2</sub>: Taxa de oferta de oxigênio

ErO<sub>2</sub>: Taxa de extração de oxigênio

GapCO<sub>2</sub>: Diferença venosa - arterial de dióxido de carbono

GWTG – Resuscitation Registry: Get With The Guidelines Resuscitation Registry

Hb: Hemoglobina

HT: Hipotermia terapêutica

IC: Intervalo de confiança

OR: Odds ratio

PaCO<sub>2</sub>: Pressão parcial arterial de dióxido de carbono

PAM: pressão arterial média

PCR: Parada cardiorrespiratória

PvCO<sub>2</sub>: Pressão parcial venosa de dióxido de carbono

RCE: Retorno à circulação espontânea

RCP: Reanimação cardiopulmonar

ROC: *Receiver operating characteristic*

SaO<sub>2</sub>: Saturação arterial de oxigênio

ScvO<sub>2</sub>: Saturação venosa central de oxigênio

SvO<sub>2</sub>: Saturação venosa mista de oxigênio

VO<sub>2</sub>: Taxa de consumo de oxigênio

## LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO

CA: Cardiac arrest

Clac: Lactate clearance

DO<sub>2</sub>: Oxygen delivery

GapCO<sub>2</sub>: Venous - arterial carbon dioxide difference

GapEtCO<sub>2</sub>: End-tidal - arterial carbon dioxide difference

ICU: Intensive care unit

O<sub>2</sub>ER: Systemic oxygen extraction

PCO<sub>2</sub>: Partial pressure of carbon dioxide

ROC: Receiver operating characteristic

SAPS III: Simplified Acute Physiology Score 3

SvO<sub>2</sub>: Mixed venous oxygen saturation

ScvO<sub>2</sub>: Central venous oxygen saturation

TH: Therapeutic hypothermia

VO<sub>2</sub>: Oxygen consumption

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
REVISÃO DA LITERATURA	13
1. Síndrome pós-parada cardiorrespiratória	13
2. Marcadores perfusionais e de disóxia celular na síndrome pós-parada cardiorrespiratória	19
2.1 Lactato	19
2.2 Saturação venosa central de oxigênio	24
2.3 Diferença venosa - arterial de dióxido de carbono	27
OBJETIVOS	30
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	31
ARTIGO	41
CONSIDERAÇÕES FINAIS	62

## INTRODUÇÃO

Durante os últimos 50 anos, com a introdução da ressuscitação cardiopulmonar (RCP), ocorreram muitos avanços no atendimento das emergências cardiovasculares e no suporte avançado de vida. Essas intervenções têm contribuído para restaurar a hemodinâmica e melhorar a sobrevida das vítimas de parada cardiorrespiratória (PCR) [1-2].

O sucesso das reanimações levou ao surgimento da síndrome pós-PCR definida como um estado fisiopatológico ou como uma doença pós-ressuscitação, que se origina a partir do fenômeno de isquemia-reperfusão corporal [3]. Esta síndrome, ainda não totalmente entendida, é considerada por alguns especialistas como a fase mais complexa da PCR estando associada à alta morbimortalidade hospitalar [4-7].

Os marcadores perfusionais e de hipóxia tecidual predizem a mortalidade em diversas populações de pacientes criticamente enfermos [8-9]. Entretanto, dados referentes ao lactato, à saturação venosa central de oxigênio (ScvO<sub>2</sub>) e à diferença venosa-arterial de dióxido de carbono (GapCO<sub>2</sub>) são poucos e inconsistentes em pacientes vítimas da síndrome pós-PCR.

Assim, com base no exposto, avaliar os principais marcadores séricos de disóxia e hipoperfusão tecidual utilizados na prática clínica, com o intuito de identificar os pacientes com maior risco de evolução desfavorável, torna-se mister frente à doença com tamanha gravidade e implicação social.

## REVISÃO DA LITERATURA

### 1. SÍNDROME PÓS-PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA

A síndrome pós-PCR foi primeiramente descrita em 1953 com alta mortalidade [10]. Uma recente revisão sistemática de 70 estudos, envolvendo 142.740 vítimas de PCR extra-hospitalar, demonstrou uma taxa de admissão hospitalar de 23,8% com uma sobrevida associada de apenas 7,6% [11]. Em relação aos eventos intra-hospitalares, dados norte-americanos do National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation, renomeado como Get With The Guidelines Resuscitation Registry (GWTG-Resuscitation Registry), indicam que, nos 414 hospitais relacionados, a taxa de sobrevida hospitalar é de 18% [12]. No Brasil, um estudo demonstrou 47,6% de retorno à circulação espontânea (RCE) em vítimas de PCR, sem discriminação do local do evento, com uma sobrevida em um mês de 34,1% [13]. Outro trabalho brasileiro, realizado em 2007, com vítimas de PCR intra-hospitalar evidenciou 43,4% de RCE e 31,7% de sobrevida à internação hospitalar [14]. Entretanto, dados divergentes foram encontrados em um estudo nacional prospectivo analisando 452 pacientes, vítimas de PCR intra-hospitalar, que demonstrou 24% de RCE e apenas 5% de sobrevida à internação hospitalar. Esse estudo identificou como fatores de risco para mortalidade tardia o uso de adrenalina, o atendimento inicial em hospital público e o tempo de RCP maior que 15 minutos [15].

A fisiopatologia da síndrome pós-PCR é complexa e continua parcialmente compreendida. Todavia, parece haver um predomínio dos fenômenos de isquemia-reperfusão e uma ativação inespecífica da resposta inflamatória sistêmica [16]. O estado pós-PCR é caracterizado pelos altos níveis séricos de citocinas e moléculas

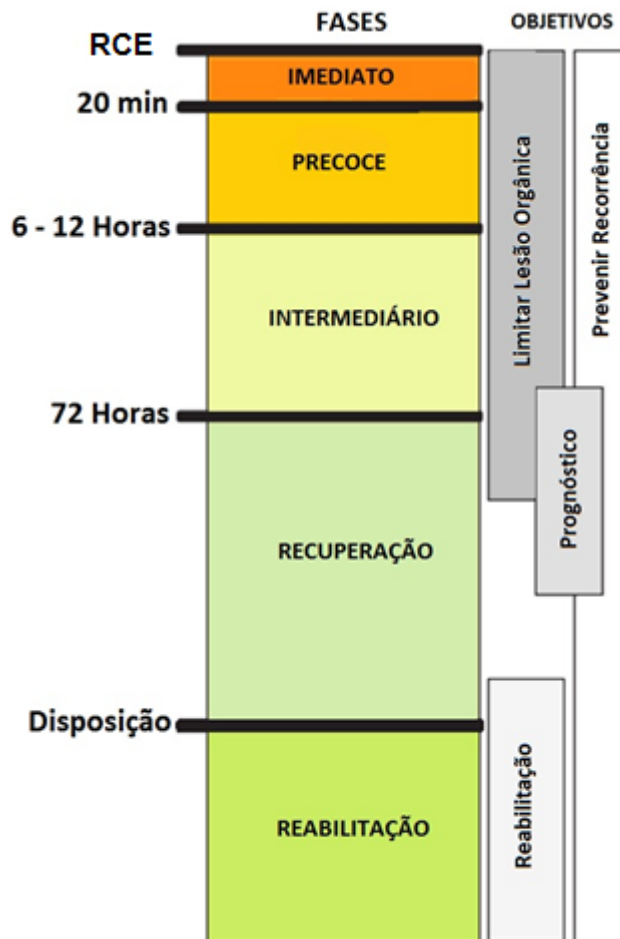
de adesão, pela presença de endotoxinas plasmáticas e pela produção descontrolada de citocinas leucocitárias, ou seja, um perfil semelhante à sepse grave [17]. Além disso, estudos experimentais demonstraram que o dano mitocondrial tem um papel central na fisiopatologia da síndrome pós-PCR através da modulação do metabolismo energético e da sinalização da cascata apoptótica, sendo esses achados acompanhados pelo aumento dos níveis de lactato miocárdico [18].

Assim, a alta mortalidade dessa síndrome pode ser atribuída a um processo fisiopatológico que envolve múltiplos órgãos e, embora a prolongada isquemia cause lesão nos tecidos inicialmente, um dano adicional ocorre durante a fase de reperfusão [19].

Os quatro principais componentes da síndrome pós-PCR são: (1) lesão cerebral, (2) disfunção miocárdica, (3) resposta sistêmica de injúria-reperfusão e (4) processo patológico causador da PCR. A severidade da disfunção multiorgânica pós-RCE não é uniforme e varia baseada na severidade do insulto isquêmico, na causa da PCR e no estado de saúde pré-PCR [3]. Recentemente, estudo unicêntrico observacional evidenciou que a falência hemodinâmica e respiratória são as principais disfunções orgânicas associadas à mortalidade hospitalar da síndrome pós-PCR [20].

A síndrome pós-PCR pode ser dividida em fases conforme o tempo pós-RCE. A fase imediata, nos primeiros 20 minutos; fase precoce, entre 20 minutos e 6 a 12 horas, onde intervenções precoces são mais eficazes; fase intermediária, de 6 a 12 horas até 72 horas pós-reanimação, quando as vias de lesão ainda estão ativas

e um tratamento mais agressivo geralmente é aplicado; e uma fase tardia, após 72 horas, quando o prognóstico torna-se confiável (Figura 1) [3].



**Figura 1.** Fases da síndrome pós-parada cardiorrespiratória. RCE – retorno à circulação espontânea. Resuscitation, 2008. 79(3): p. 350-79.

Os cuidados pós-PCR, com ênfase em programas multidisciplinares, têm como finalidade diminuir, em uma fase inicial, a mortalidade associada à instabilidade hemodinâmica e, como consequência, limitar o dano cerebral e a lesão nos demais órgãos. O tratamento deve estar direcionado para disponibilizar um suporte que inclua ressuscitação volêmica, uso de drogas vasoativas, ventilação

mecânica e até mesmo o emprego de dispositivos de assistência circulatória quando necessário [21].

Essa síndrome é potencialmente tratável e intervenções terapêuticas precoces podem melhorar o seu desfecho, exemplo da hipotermia terapêutica (HT) que, embora discutível com base em recente trabalho [22], demonstrou melhora no desfecho neurológico e, em alguns estudos, na sobrevivência das vítimas de PCR, principalmente em ambiente extra-hospitalar e causada por ritmos chocáveis [23-26].

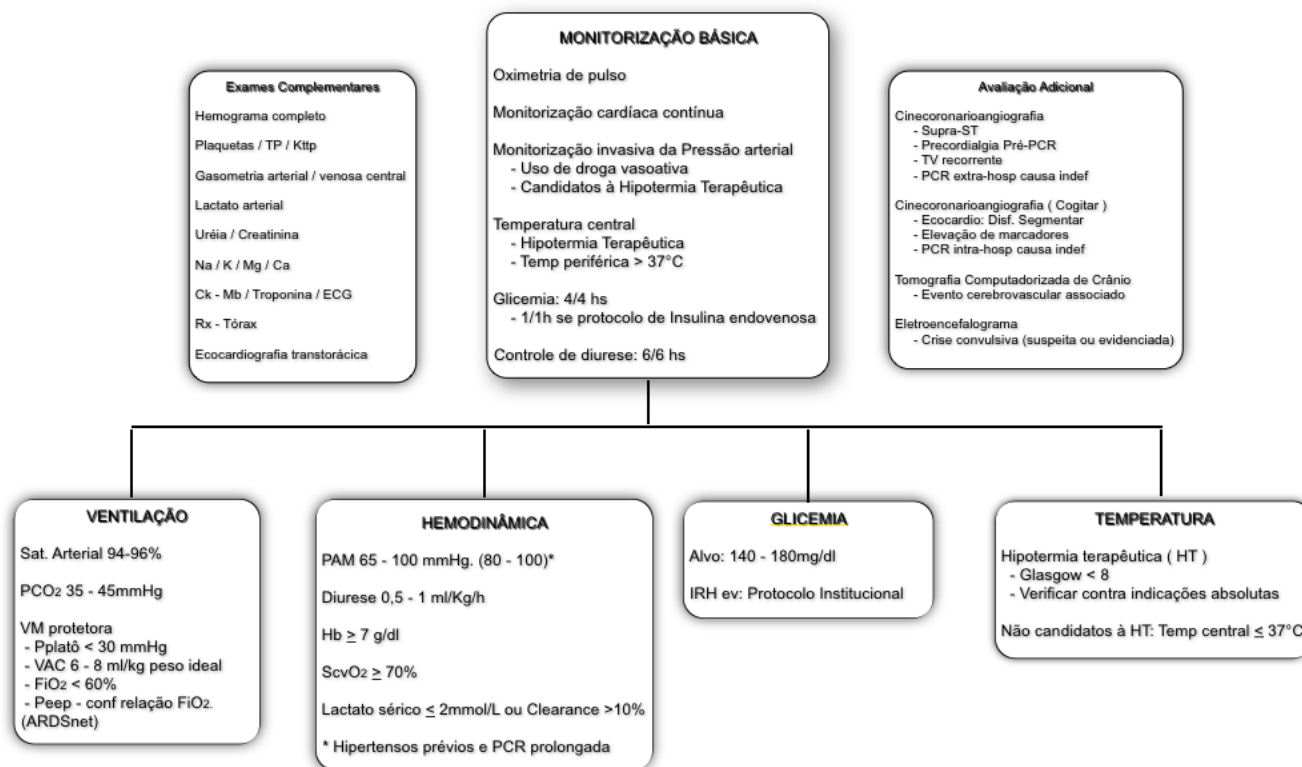
Dois trabalhos recentes demonstraram as incertezas do manejo dessa síndrome. O primeiro estudo, uma revisão sistemática publicada de 2008, que avaliou as evidências sobre o melhor suporte hemodinâmico neste grupo de pacientes e os efeitos dos tratamentos ofertados na sobrevivência, demonstrou que não havia trabalhos clínicos adequados na literatura vigente, uma vez que os estudos eram escassos, com amostras pequenas e heterogêneas [27]. O segundo estudo, uma metanálise, arrolou 13 trabalhos clínicos randomizados. Os resultados demonstraram um importante grau de heterogeneidade dos estudos, tanto na seleção quanto nos desfechos de mortalidade e do grau de incapacidade neurológica. Novamente, não houve evidências claras e consenso sobre qual terapêutica deve ser seguida no estado pós-PCR [28].

A despeito disso, trabalho retrospectivo, analisando 64.155 pacientes, evidenciou uma redução da mortalidade em pacientes vítimas de PCR extra-hospitalar de origem cardíaca que foram submetidos a cuidados pós-PCR ativos, incluindo HT e angioplastia coronariana, em relação aos controles históricos com Odds Ratio (OR) 2.15 (95% IC 1.78–2.59) para sobrevivência hospitalar e OR 2.54 (95% IC 1.98–3.27) para bom status neurológico na alta hospitalar [29]. Esses resultados



foram corroborados por dados norte-americanos do GWTG-Resuscitation Registry, que avaliou 84.625 vítimas de PCR intra-hospitalar, entre 2000 e 2009, e demonstrou uma melhora significativa da mortalidade, de 22,3% em 2000 para 13,7% em 2009, e do desfecho neurológico. Esse fato foi atribuído à melhora do atendimento da PCR e aos cuidados pós-PCR [30].

Com base nas limitadas evidências disponíveis, os alvos de tratamento propostos pela atual diretriz da International Liaison Committee on Resuscitation para pacientes em estado pós-PCR são: pressão arterial média (PAM) entre 65 e 100mmHg [3], embora protocolos recentes sugiram níveis de PAM entre 80 e 100mmHg [1, 31], pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg, saturação venosa central de oxigênio (ScvO<sub>2</sub>) maior que 70%, débito urinário maior que 1 ml/Kg/h e um normal ou descendente nível sérico de lactato [3]. Recentes trabalhos e consensos têm complementado tal diretriz no que tange à otimização dos cuidados hemodinâmicos, ventilatórios e glicêmicos e na investigação a cerca da causa da PCR [21, 25, 27] (Figura 2).

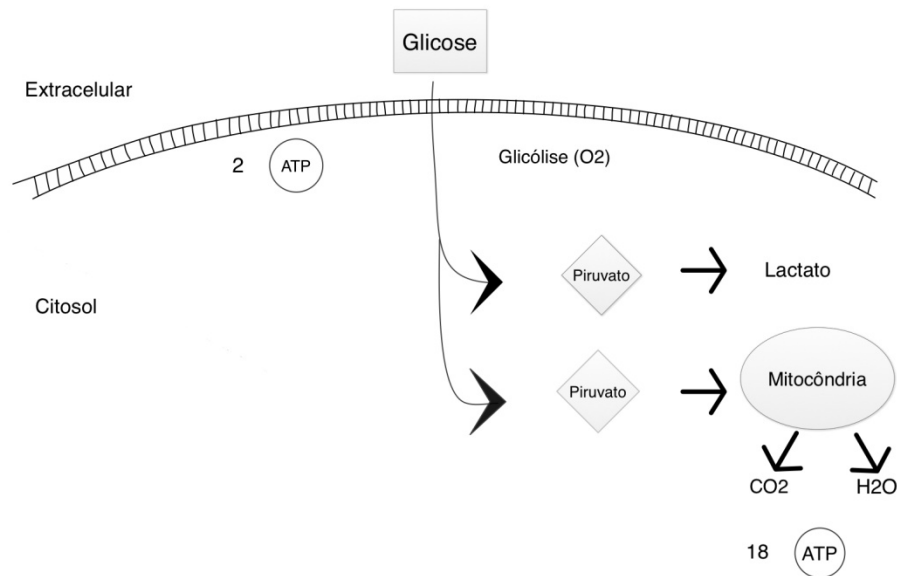


**Figura 2.** Protocolo pós-parada cardiopulmonar. ARDSnet – The Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Ca – cálcio, Ck-MB – creatina quinase isoenzima MB, ECG – eletrocardiograma, FiO<sub>2</sub> – fração inspirada de oxigênio, Hb – hemoglobina, IRHev – protocolo endovenoso de insulina regular, K – potássio, Ktp – tempo de tromboplastina parcial ativada, Mg – magnésio, Na – sódio, PAM – pressão arterial média, PCO<sub>2</sub> – pressão parcial de dióxido de carbono, PCR – parada cardiopulmonar, Peep – pressão expiratória final positiva, Rx – radiografia, ScvO<sub>2</sub> – saturação venosa central de oxigênio, TP – tempo de protrombina, TV – taquicardia ventricular, VAC – volume de ar corrente, VM – ventilação mecânica.

## **2. MARCADORES PERFUSIONAIS E DE DISÓXIA CELULAR NA SÍNDROME PÓS-PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA**

### **2.1 LACTATO**

O lactato é um produto da glicólise, sequência metabólica composta por um conjunto de dez reações catalisadas por enzimas livres no citosol, na qual a glicose é oxidada. Em um primeiro momento, reações enzimáticas no citoplasma celular transformam, de forma aeróbia, uma molécula de glicose em duas moléculas de piruvato, duas moléculas de adenosina trifosfato (ATP) e dois equivalentes reduzidos de coenzima nicotinamida adenina dinucleotídeo. Esse processo acontece mesmo durante estados de baixa perfusão tecidual. O piruvato, a partir deste momento, pode seguir duas rotas metabólicas. A primeira opção é entrar em uma segunda série de reações enzimáticas dependentes de oxigênio, chamado de ciclo de Krebs, localizada na mitocôndria, onde o piruvato é finalmente oxidado gerando dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e água, produzindo assim 18 ATPs. Como alternativa, na ausência de oxigênio, o piruvato é transformado em lactato, através do ciclo de Cori (Figura 3). Por fim, o lactato é metabolizado no fígado e nos rins e em condições metabólicas basais os níveis de lactato arterial variam entre 0,5 a 1 mEq/l, sendo esse equilíbrio representante da produção e do metabolismo final do lactato [32].



**Figura 3.** Metabolismo do Lactato sérico. ATP – Adenosina Trifosfato, (O<sub>2</sub>) – reação dependente de oxigênio, CO<sub>2</sub> – Dióxido de carbono, H<sub>2</sub>O – Água.

Medidas de lactato sérico foram primeiramente aferidas em 1843, pelo médico e químico alemão Johann Joseph Scherer, em duas pacientes vítimas de choque séptico associado à febre puerperal [33]. Desde então, a hiperlactatemia é utilizada como um marcador de hipóxia e hipoperfusão tecidual em pacientes críticos [8]. Estudo clínico da década 90 validou o lactato frente a variáveis dependentes de oxigênio, como taxa de oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>), taxa de consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e saturação venosa mista de oxigênio (SvO<sub>2</sub>), na predição da mortalidade em pacientes com choque séptico [9].

Nos últimos anos, o conceito de lactato, interpretado meramente como um produto perdido do metabolismo “Bad Lactate”, tem evoluído no sentido de considerar o lactato como uma fonte energética temporária “Good Lactate”. Sendo

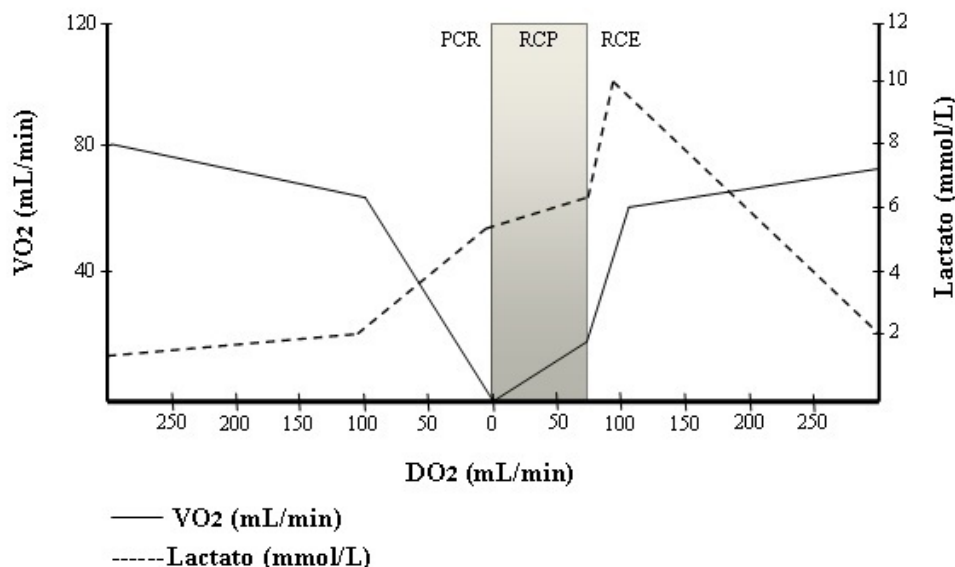
assim, em algumas situações clínicas a hiperlactatemia deve ser reconhecida como uma resposta adaptativa perante a um estado crítico e não apenas como um marcador de hipóxia tecidual. Apesar disso, independentemente do seu mecanismo de formação, a hiperlactatemia continua um excelente marcador prognóstico para o paciente criticamente enfermo [34].

Recentemente, a depuração do lactato sérico (Clac) tem sido também associado à redução da mortalidade e da disfunção multiorgânica em pacientes sépticos, queimados, cirúrgicos graves e politraumatizados [35-39]. Estudos recentes sugerem que o Clac é comparável ou até mesmo superior à ScvO<sub>2</sub> na predição da mortalidade de pacientes portadores de sepse grave ou choque séptico [40-41]. Entretanto, ressalta-se que a avaliação do Clac deve ser realizada com cautela na presença de insuficiência renal aguda [42], em estados pós-convulsivos, cirurgias cardíacas, insuficiência hepática aguda, hipotermia e alcalose [43]. O Clac pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Clac} = \left( \frac{\text{Lactato final} - \text{Lactato inicial}}{\text{Lactato inicial}} \right) \times 100$$

Estudos experimentais da década de 80, pela primeira vez, demonstraram a elevação dos níveis séricos de lactato durante a PCR e a sua correlação com a sobrevivência pós-ressuscitação. Carden et al em modelo canino de PCR, induzido por fibrilação ventricular, associaram os níveis de lactato com o tempo de início das manobras de RCP e com a adequação dessas medidas ao sucesso da ressuscitação [44]. Mais tarde, Levy et al em outro estudo experimental, agora em suínos, demonstraram que os níveis de lactato sérico reduziram cerca de 50% em um período de 60 a 90 minutos após a adequação da reperfusão tecidual [45]. Assim, conclui-se que os níveis séricos de lactato aumentam progressivamente à

medida que a  $DO_2$  e a  $VO_2$  tornam-se dependentes, abaixo do  $DO_2$  crítico, e esse aumento torna-se pronunciado após o RCE, devido à reperfusão de tecidos hipóxicos, com posterior queda da lactatemia sérica conforme a adequação hemodinâmica e a capacidade de Clac pelo organismo (Figura 4).



**Figura 4.** Relação do Lactato sérico com a taxa de oferta de oxigênio ( $DO_2$ ) e com a taxa de consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) durante os diferentes momentos da parada cardiorrespiratória. PCR – Parada Cardiorrespiratória, RCP – Reanimação Cardiopulmonar, RCE – Retorno da circulação espontânea.

Os níveis de lactato sérico estão elevados precocemente após o RCE devido à isquemia global, isso limita o uso de uma simples aferição durante a otimização hemodinâmica precoce. Com base nisso, os recentes estudos têm associado o Clac com o desfecho de pacientes pós-PCR extra-hospitalar [46-47].

Kliegel et al em 2004 compararam, retrospectivamente, os níveis de lactato sérico com os desfechos de 394 pacientes vítimas de PCR, predominantemente extra-hospitalar, e verificaram que a hiperlactatemia persistente em 48 horas pós-

PCR era um preditor independente de mortalidade, OR 1,49 (IC 95% 1,17-1,89), e de desfecho neurológico desfavorável em 6 meses, OR 1,28 (IC 95% 1,08-1,51) com uma especificidade de 86% e 87% respectivamente, entretanto com uma sensibilidade de apenas 31%, tanto para mortalidade quanto para desfecho neurológico desfavorável [47]. Outro estudo retrospectivo, avaliando 79 pacientes em estado pós-PCR extra-hospitalar, demonstrou uma diferença estatisticamente significativa no Clac em 6hs e 12hs entre sobreviventes e não-sobreviventes, sendo que, após o ajuste estatístico através da método de regressão logística, apenas o Clac em 12 horas manteve-se significativamente diferente entre os grupos. Os autores sugeriram ainda que o prejuízo do Clac pode ser reflexo da disfunção microcirculatória e que esse fato pode ser independente dos cuidados pós-PCR [46].

Recentemente, Cochii et al, avaliando retrospectivamente 128 sobreviventes de PCR extra-hospitalar, evidenciaram que, nos pacientes em uso de vasopressor, níveis progressivamente maiores de lactato estavam associados a maior mortalidade hospitalar com uma área sob a curva ROC (receiver operating characteristic) de 0,82 (IC 95% 0,75-0,90) [48].

Por fim, Seeger et al, em estudo retrospectivo de 206 pacientes em estado pós-PCR intra ou extra-hospitalar, evidenciaram que, na admissão hospitalar, níveis séricos de lactato superiores a 6,94mmol/L, pH menor que 7,21 e idade superior ou igual a 65 anos apresentaram 100% de sensibilidade e 63% de valor preditivo positivo para morte ou desfecho neurológico desfavorável em 30 dias [49].

Outra função aparente para o lactato no contexto da síndrome pós-PCR é a predição de desfecho neurológico. Em 1997, Müllner et al relataram os dados de uma coorte retrospectiva com 167 pacientes vítimas de PCR extra-hospitalar por

fibrilação ventricular. Os níveis de lactato, na admissão, apresentaram fraca correlação com a duração da PCR. Entretanto, a hiperlactatemia foi associada com desfecho neurológico desfavorável, aferida pela escala de categorias de performance cerebral (CPC), em seis meses com OR 1,15 (IC 95% 1,04-1,27). Apesar disso, a relação do lactato com o desfecho neurológico apresentou um baixo valor prognóstico devido a sua baixa sensibilidade [50]. Em 2011, Shinozaki et al, em estudo prospectivo observacional, acompanharam 98 vítimas de PCR extra-hospitalar e demonstraram que, na admissão, uma lactatemia menor que 12 mmol/L associado a níveis séricos de amônia menores que 170µg/dl predisseram um resultado neurológico favorável, CPC 1 – 2, em 6 meses com OR 9,86 (IC 95% 1,2-81,1) [51].

Em suma, o lactato, produto do metabolismo anaeróbio, está elevado após o RCE e as evidências atuais demonstram que a hiperlactatemia está relacionada tanto à maior mortalidade quanto ao pior desfecho neurológico. Todavia, restam lacunas na literatura em relação ao potencial do lactato, frente a outros marcadores de disóxia e hipoperfusão tecidual, na predição de desfechos clínicos dos pacientes vítimas da síndrome pós-PCR.

## **2.2 SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL DE OXIGÊNIO**

O balanço entre a  $DO_2$  e a  $VO_2$  pode ser monitorado indiretamente com a saturação venosa mista de oxigênio ( $SvO_2$ ) e com a  $ScvO_2$  [52]. A  $SvO_2$  depende da saturação arterial de oxigênio ( $SaO_2$ ), do balanço entre a  $VO_2$  e o débito cardíaco (DC) e também dos níveis de hemoglobina (Hb). De acordo com o princípio de Fick, a  $SvO_2$  pode ser descrita pela seguinte fórmula [53]:



$$SvO_2 = SaO_2 - \left( \frac{VO_2}{1.34 \times Hb \times DC} \right)$$

Os valores de referência da SvO<sub>2</sub> variam entre 65% a 75% em pacientes criticamente enfermos [53-54]. Estudos realizados em indivíduos saudáveis demonstraram que os valores da ScvO<sub>2</sub> são em média 5mmHg maiores do que a SvO<sub>2</sub>, provavelmente refletindo a maior taxa de extração de oxigênio do sangue venoso misto oriundo do sistema esplâncnico [55].

Trabalhos recentes, utilizando a análise de Bland-Altman [56], realizados em pacientes portadores de sepse grave ou submetidos à cirurgia cardíaca evidenciaram que, apesar da correlação existente entre a SvO<sub>2</sub> e a ScvO<sub>2</sub>, seus valores não são intercambiáveis, principalmente em estados de aumentada taxa de extração de oxigênio (ErO<sub>2</sub>) [57-58]. Em estados pós-PCR, Emerman et al demonstraram uma boa correlação entre a oximetria venosa central e a mista em modelo experimental de PCR [59]. Assim, apesar de não existir na literatura análise de Bland-Altman que valide ou refute tal informação, protocolos de cuidados pós-PCR orientam o uso da ScvO<sub>2</sub> como meta terapêutica [1, 21, 27].

A despeito das possíveis discrepâncias, evidências recentes sugerem uma melhora nos desfechos de paciente críticos associados a medidas de ScvO<sub>2</sub> em substituição à SvO<sub>2</sub>. Um estudo multicêntrico realizado com pacientes sépticos, considerando a ScvO<sub>2</sub> como uma das metas terapêuticas, demonstrou uma significativa redução na mortalidade do grupo submetido ao protocolo do trabalho em relação ao grupo controle [60]. Posteriormente, esses achados foram reproduzidos [61-63]. Entretanto, recentemente surge a evidência que um valor normal/alto de ScvO<sub>2</sub> parece não ser suficiente para alterar a mortalidade de pacientes com sepse grave/choque séptico, uma vez que valores normais de ScvO<sub>2</sub>

podem refletir o prejuízo da utilização do oxigênio, significando em última análise a incapacidade da célula de extrair oxigênio ou a presença de shunt na microcirculação [41, 64-65]. Mesmo assim, consensos atuais sugerem que a ScvO<sub>2</sub> seja utilizada no manejo do paciente séptico associada a outros marcadores de disfunção microcirculatória e em conjunto com achados clínicos relevantes [53, 66].

Outras potenciais implicações para a ScvO<sub>2</sub> têm sido demonstrada por estudos prospectivos que têm associado a ScvO<sub>2</sub> como um possível marcador de hipovolemia e responsividade a fluidos [67] e até mesmo como preditor de extubação em pacientes em desmame difícil [68-69].

Em pacientes vítimas de PCR, durante a RCP ocorre um aumento compensatório na ErO<sub>2</sub> o que leva inicialmente a uma significativa redução da SvO<sub>2</sub> e da ScvO<sub>2</sub> [70]. Entretanto, estudo observacional da década de 90 evidenciou um aumento, tanto da SvO<sub>2</sub> quanto da ScvO<sub>2</sub> em vítimas da síndrome pós-PCR, a despeito da inadequada DO<sub>2</sub>. Esse fenômeno, chamado de hiperóxia venosa, foi atribuído a um prejuízo da utilização do oxigênio causado pela falência microcirculatória e mitocondrial, em última análise resultado da limitação da ErO<sub>2</sub> [71]. Outra aplicação para a ScvO<sub>2</sub> é a predição do RCE, conforme achado de estudo prospectivo que aferiu continuamente a oximetria venosa central durante a PCR e demonstrou que um valor de ScvO<sub>2</sub> maior de 72% era altamente preditivo do RCE [70]. Esse achado é, em parte, corroborado por recente diretriz brasileira de ressuscitação cardiopulmonar e cuidados cardiovasculares na emergência que cita a ScvO<sub>2</sub> maior do que 30%, durante a RCP, como preditora do RCE [21].

Em suma, o papel da ScvO<sub>2</sub> e sua relação com outros marcadores perfusionais utilizados na prática clínica não foi estabelecido ainda por estudos clínicos prospectivos em pacientes em estado pós-PCR.

### **2.3 DIFERENÇA VENOSA - ARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO**

O GapCO<sub>2</sub> é a diferença entre a pressão parcial de dióxido de carbono (PvCO<sub>2</sub>) do sangue venoso misto e a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) do sangue arterial [72]. A utilização da PvCO<sub>2</sub> obtido de cateter venoso central tem se demonstrado uma acurada alternativa em relação ao sangue venoso misto [73]. O GapCO<sub>2</sub> pode ser aferido através da fórmula:

$$\text{GapCO}_2 = \text{PvCO}_2 - \text{PaCO}_2$$

Sob condições fisiológicas o GapCO<sub>2</sub> varia de 4 a 6mmHg [74]. O aumento fisiopatológico do GapCO<sub>2</sub>, associado a estados de choque, pode ser devido ao fenômeno de estagnação do CO<sub>2</sub>. Quando o DC é demasiadamente reduzido para transportar o CO<sub>2</sub> acumulado nos tecidos, ocorre um aumento na fração venosa do CO<sub>2</sub> e conseqüentemente do GapCO<sub>2</sub> [75].

A hipercapnia venosa e a relação do GapCO<sub>2</sub> com a hiperlactatemia em estados de baixo fluxo foi estudado inicialmente em modelos animais de choque hemorrágico e em estados de PCR [76-78]. Posteriormente, estudos clínicos comprovaram a associação entre o GapCO<sub>2</sub>, o DC e a hipoperfusão tecidual em diversas populações, principalmente em pós-operatório de cirurgia cardíaca e em estados de choque hipovolêmico e séptico [79-81]. Revisão atual sugeriu que o GapCO<sub>2</sub> não deve ser considerado um marcador de hipóxia tecidual, mas sim um

indicador do fluxo sanguíneo, ou seja, um marcador indireto da adequação do DC [72]. Recentemente, estudos clínicos demonstraram uma tendência à melhora nos índices de mortalidade e disfunção multiorgânica em pacientes críticos com um  $\text{GapCO}_2 < 6 \text{ mmHg}$  [82-83].

Outro potencial papel atribuído recentemente ao  $\text{GapCO}_2$  é a identificação de hipovolemia, e até mesmo da responsividade a fluidos [67, 84], e a possibilidade de prever complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgias de alto risco quando associado a protocolo de reposição volêmica guiada por metas considerando a  $\text{ScvO}_2$  maior do que 70% como alvo terapêutico [85].

Por outro lado, dados referentes ao papel do  $\text{GapCO}_2$  nos pacientes vítimas de PCR são escassos.

Um antigo estudo, que avaliou os distúrbios ácido-básicos em pacientes vítimas de PCR, relatou pela primeira vez a presença do  $\text{GapCO}_2$  em humanos. Foram avaliados prospectivamente 16 pacientes criticamente enfermos nos quais se evidenciou um significativo aumento nos valores médios de  $\text{GapCO}_2$  de  $11 \pm 2 \text{ mmHg}$ , antes da PCR, para  $36 \pm 6 \text{ mmHg}$ , durante as manobras de RCP. Alteração similar ocorreu com os níveis séricos de lactato, reflexo do estado de hipofluxo e disóxia celular presente nessa situação [86]. Recente trabalho prospectivo avaliou o gradiente de dióxido de carbono, utilizando a fração expirada de  $\text{CO}_2$  aferida pelo método de capnografia como estimativa da  $\text{PvCO}_2$ , em pacientes vítimas da síndrome pós-PCR. Um gradiente de dióxido de carbono  $> 12,5 \text{ mmHg}$ , após uma hora do RCE, foi associado a uma maior mortalidade hospitalar com uma área sobre a curva ROC de 0,793 (IC 95% 0,64-0,94) [87].

Todavia, não há dados prospectivos sobre o GapCO<sub>2</sub> na condição da síndrome de injúria-reperusão pós-PCR e a sua relação com a mortalidade dessa população.

## **OBJETIVOS**

### **GERAL**

Avaliar o papel do lactato, do Clac, da ScvO<sub>2</sub> e do GapCO<sub>2</sub> na predição da mortalidade em 28 dias da síndrome pós-PCR.

### **ESPECÍFICO**

Comparar a acurácia do lactato, do Clac, da ScvO<sub>2</sub> e do GapCO<sub>2</sub> na predição da mortalidade de pacientes vítimas da síndrome pós-PCR.

## REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Peberdy, M.A., et al., Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 2010. 122(18 Suppl 3): p. S768-86.
2. Deakin, C.D., et al., European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*, 2010. 81(10): p. 1305-52.
3. Nolan, J.P., et al., Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*, 2008. 79(3): p. 350-79.
4. Stub, D., et al., Post cardiac arrest syndrome: a review of therapeutic strategies. *Circulation*, 2011. 123(13): p. 1428-35.
5. Negovsky, V.A. and A.M. Gurvitch, Post-resuscitation disease--a new nosological entity. Its reality and significance. *Resuscitation*, 1995. 30(1): p. 23-7.
6. Negovsky, V.A., Reprint of: The second step in resuscitation-the treatment of the post-resuscitation disease. *Resuscitation*, 2012. 83(10): p. 1187-90.
7. Negovsky, V.A., Postresuscitation disease. *Crit Care Med*, 1988. 16(10): p. 942-6.

8. Ronco, J.J., et al., Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA*, 1993. 270(14): p. 1724-30.
9. Bakker, J., et al., Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*, 1991. 99(4): p. 956-62.
10. Stephenson, H.E., Jr., L.C. Reid, and J.W. Hinton, Some common denominators in 1200 cases of cardiac arrest. *Ann Surg*, 1953. 137(5): p. 731-44.
11. Sasson, C., et al., Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010. 3(1): p. 63-81.
12. Meaney, P.A., et al., Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Crit Care Med*, 2010. 38(1): p. 101-8.
13. Timerman, A., et al., Prognostic factors of the results of cardiopulmonary resuscitation in a cardiology hospital. *Arq Bras Cardiol*, 2001. 77(2): p. 142-60.
14. Moretti, M.A., et al., Advanced cardiac life support training improves long-term survival from in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2007. 72(3): p. 458-65.
15. Gomes, A.M., et al., [Prognostic factors of survival in post-cardiopulmonary-cerebral resuscitation in general hospital]. *Arq Bras Cardiol*, 2005. 85(4): p. 262-71.
16. Grace, P.A., Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*, 1994. 81(5): p. 637-47.
17. Adrie, C., et al., Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*, 2004. 10(3): p. 208-12.



18. Ayoub, I.M., J. Radhakrishnan, and R.J. Gazmuri, Targeting mitochondria for resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*, 2008. 36(11 Suppl): p. S440-6.
19. Opie, L.H., Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation*, 1989. 80(4): p. 1049-62.
20. Roberts, B.W., et al., Multiple organ dysfunction after return of spontaneous circulation in postcardiac arrest syndrome. *Crit Care Med*, 2013. 41(6): p. 1492-501.
21. Gonzalez, M.M., et al., I guideline for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care -- Brazilian Society of Cardiology: executive summary. *Arq Bras Cardiol*, 2013. 100(2): p. 105-13.
22. Nielsen, N., et al., Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2013. 369(23): p. 2197-206.
23. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002. 346(8): p. 549-56.
24. Bernard, S.A., et al., Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 2002. 346(8): p. 557-63.
25. Gaieski, D.F., et al., Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2009. 80(4): p. 418-24.
26. Arrich, J., et al., Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 9: p. CD004128.

27. Jones, A.E., et al., Goal-directed hemodynamic optimization in the post-cardiac arrest syndrome: a systematic review. *Resuscitation*, 2008. 77(1): p. 26-9.
28. Trzeciak, S., et al., Outcome measures utilized in clinical trials of interventions for post-cardiac arrest syndrome: a systematic review. *Resuscitation*, 2009. 80(6): p. 617-23.
29. Kim, J.Y., et al., Post-resuscitation care and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide propensity score-matching analysis. *Resuscitation*, 2013.
30. Girotra, S., et al., Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2012. 367(20): p. 1912-20.
31. Hollenbeck, R.D., et al., Implementation of a standardized pathway for the treatment of cardiac arrest patients using therapeutic hypothermia: "CODE ICE". *Crit Pathw Cardiol*, 2012. 11(3): p. 91-8.
32. De Backer, D., Lactic acidosis. *Intensive Care Med*, 2003. 29(5): p. 699-702.
33. Kompanje, E.J., et al., The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Med*, 2007. 33(11): p. 1967-71.
34. Levy, B., Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*, 2006. 12(4): p. 315-21.
35. Abramson, D., et al., Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma*, 1993. 35(4): p. 584-8; discussion 588-9.

36. Bakker, J., et al., Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*, 1996. 171(2): p. 221-6.
37. Husain, F.A., et al., Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg*, 2003. 185(5): p. 485-91.
38. Kamolz, L.P., et al., Lactate: early predictor of morbidity and mortality in patients with severe burns. *Burns*, 2005. 31(8): p. 986-90.
39. Nguyen, H.B., et al., Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2004. 32(8): p. 1637-42.
40. Arnold, R.C., et al., Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*, 2009. 32(1): p. 35-9.
41. Jones, A.E., et al., Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2010. 303(8): p. 739-46.
42. Bellomo, R., Bench-to-bedside review: lactate and the kidney. *Crit Care*, 2002. 6(4): p. 322-6.
43. Jansen, T.C., J. van Bommel, and J. Bakker, Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med*, 2009. 37(10): p. 2827-39.
44. Carden, D.L., et al., Lactic acidosis as a predictor of downtime during cardiopulmonary arrest in dogs. *Am J Emerg Med*, 1985. 3(2): p. 120-4.

45. Leavy, J.A., M.H. Weil, and E.C. Rackow, 'Lactate washout' following circulatory arrest. *JAMA*, 1988. 260(5): p. 662-4.
46. Donnino, M.W., et al., Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 2007. 75(2): p. 229-34.
47. Kliegel, A., et al., Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. *Medicine (Baltimore)*, 2004. 83(5): p. 274-9.
48. Cocchi, M.N., et al., The association of lactate and vasopressor need for mortality prediction in survivors of cardiac arrest. *Minerva Anestesiol*, 2011. 77(11): p. 1063-71.
49. Seeger, F.H., et al., Simplistic approach to prognosis after cardiopulmonary resuscitation-value of pH and lactate. *J Crit Care*, 2013. 28(3): p. 317 e13-20.
50. Mullner, M., et al., The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med*, 1997. 23(11): p. 1138-43.
51. Shinozaki, K., et al., Blood ammonia and lactate levels on hospital arrival as a predictive biomarker in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 2011. 82(4): p. 404-9.
52. Rampal, T., S. Jhanji, and R.M. Pearse, Using oxygen delivery targets to optimize resuscitation in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*, 2010. 16(3): p. 244-9.
53. van Beest, P., et al., Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle. *Crit Care*, 2011. 15(5): p. 232.

54. Kandel, G. and A. Aberman, Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient. *Arch Intern Med*, 1983. 143(7): p. 1400-2.
55. Barratt-Boyes, B.G. and E.H. Wood, The oxygen saturation of blood in the venae cavae, right-heart chambers, and pulmonary vessels of healthy subjects. *J Lab Clin Med*, 1957. 50(1): p. 93-106.
56. Bland, J.M. and D.G. Altman, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986. 1(8476): p. 307-10.
57. van Beest, P.A., et al., No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care*, 2010. 14(6): p. R219.
58. Sander, M., et al., Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 2007. 33(10): p. 1719-25.
59. Emerman, C.L., et al., A comparison of venous blood gases during cardiac arrest. *Am J Emerg Med*, 1988. 6(6): p. 580-3.
60. Rivers, E., et al., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001. 345(19): p. 1368-77.
61. Lin, S.M., et al., A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock*, 2006. 26(6): p. 551-7.

62. Gao, F., et al., The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*, 2005. 9(6): p. R764-70.
63. Castellanos-Ortega, A., et al., Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med*, 2010. 38(4): p. 1036-43.
64. Pope, J.V., et al., Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med*, 2010. 55(1): p. 40-46 e1.
65. Puskarich, M.A., et al., Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med*, 2012. 19(3): p. 252-8.
66. Dellinger, R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 2013. 39(2): p. 165-228.
67. Kocsi, S., et al., Central Venous-to-Arterial CO<sub>2</sub> Gap Is a Useful Parameter in Monitoring Hypovolemia-Caused Altered Oxygen Balance: Animal Study. *Crit Care Res Pract*, 2013. 2013: p. 583598.
68. Wratney, A.T., Central venous saturation as a predictor of extubation failure. *Crit Care Med*, 2010. 38(2): p. 708-9.
69. Teixeira, C., et al., Central venous saturation is a predictor of reintubation in difficult-to-wean patients. *Crit Care Med*, 2010. 38(2): p. 491-6.

70. Rivers, E.P., et al., The clinical implications of continuous central venous oxygen saturation during human CPR. *Ann Emerg Med*, 1992. 21(9): p. 1094-101.
71. Rivers, E.P., et al., Venous hyperoxia after cardiac arrest. Characterization of a defect in systemic oxygen utilization. *Chest*, 1992. 102(6): p. 1787-93.
72. Lamia, B., X. Monnet, and J.L. Teboul, Meaning of arterio-venous PCO<sub>2</sub> difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*, 2006. 72(6): p. 597-604.
73. Cuschieri, J., et al., Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*, 2005. 31(6): p. 818-22.
74. Cohen, I.L., et al., Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med*, 1995. 23(3): p. 545-52.
75. Vallet, B., et al., Venoarterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*, 2000. 89(4): p. 1317-21.
76. Giovannini, I., et al., Calculation of venoarterial CO<sub>2</sub> concentration difference. *J Appl Physiol*, 1993. 74(2): p. 959-64.
77. Benjamin, E., et al., Venous hypercarbia in canine hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 1987. 15(5): p. 516-8.
78. Yamaguchi, Y., K. Suwa, and H. Yamamura, [Arterial-alveolar CO<sub>2</sub> gradient after cardiac resuscitation]. *Masui*, 1969. 18(1): p. 14-22.
79. Ariza, M., et al., Blood lactate and mixed venous-arterial PCO<sub>2</sub> gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med*, 1991. 17(6): p. 320-4.

80. Zhang, H. and J.L. Vincent, Arteriovenous differences in PCO<sub>2</sub> and pH are good indicators of critical hypoperfusion. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148(4 Pt 1): p. 867-71.
81. Ho, K.M., R. Harding, and J. Chamberlain, A comparison of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient in circulatory failure. *Anaesth Intensive Care*, 2007. 35(5): p. 695-701.
82. Bakker, J., et al., Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*, 1992. 101(2): p. 509-15.
83. Vallee, F., et al., Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med*, 2008. 34(12): p. 2218-25.
84. Monnet, X., 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): p. 1412-20.
85. Futier, E., et al., Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care*, 2010. 14(5): p. R193.
86. Weil, M.H., et al., Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*, 1986. 315(3): p. 153-6.
87. Moon, S.W., et al., Arterial minus end-tidal CO<sub>2</sub> as a prognostic factor of hospital survival in patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation*, 2007. 72(2): p. 219-25.



## ARTIGO

### EVALUATION OF SERUM LACTATE, CENTRAL VENOUS SATURATION AND VENOUS-ARTERIAL CARBON DIOXIDE DIFFERENCE IN THE PREDICTION OF MORTALITY IN POST - CARDIAC ARREST SYNDROME

Diego Fontoura Mendes Riveiro, MD<sup>1,2 \*</sup>, Vanessa Martins de Oliveira, MD<sup>3,4</sup>,  
Janete Salles Braunner, MD, PhD<sup>4</sup>, Silvia Regina Rios Vieira, MD, PhD<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Post-Graduation in Medicine: Cardiology and Cardiovascular Sciences. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Intensive Care, Hospital Cristo Redentor / Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre-RS, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Intensive Care, Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre-RS, Brazil.

<sup>4</sup> Department of Intensive Care, Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

---

\*Corresponding author: [dmriveiro@yahoo.com.br](mailto:dmriveiro@yahoo.com.br) Intensive Care Unit, Hospital Cristo Redentor / Hospital Nossa Senhora da Conceição, Rua Domingos Rubbo, 20, bairro Cristo Redentor - Porto Alegre / RS - Brazil. Phone: +55 51 3357-4257

## ABSTRACT

**Introduction:** Tissue hypoperfusion and hypoxia markers predict mortality in sepsis, trauma and burn patients. This study evaluates the ability of serum lactate, central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) and venous-arterial carbon dioxide difference (GapCO<sub>2</sub>) to predict mortality in patients with post-cardiac arrest (post-CA) syndrome. **Methods:** A prospective observational study of post-CA patients in a tertiary teaching hospital. Serial assessments of lactate, lactate clearance (Clac), GapCO<sub>2</sub> and ScvO<sub>2</sub> in the first 72 hours post-CA were analyzed. Adults ( $\geq 18$  years) patients resuscitated from CA were included. The primary endpoint was 28-day mortality and second endpoints were 24 and 72 hour mortality. **Results:** Fifty four patients were recruited for this study. The average of the participants was 63.4 years old  $\pm 14.9$  years, and 61.1% were men. CA occurred in-hospital in 94.4% of the participants and in out-of-hospital settings in 5.6% of the participants. A non-shockable rhythm occurred in 68.5% of the participants, with a median time to return of spontaneous circulation of 8.5 [5-15] minutes. The SAPS III score was  $82 \pm 16.5$ , with a 28-day survival of 24.1%. Among the markers used, only lactate from the 6th hour post-CA and Clac at 6, 12 and 24 hours post-CA were associated with mortality at 28 days, yielding an area under the ROC curve of 0.797 (lactate 6 h) and 0.717 (Clac 6 h). Only lactate and Clac were associated with mortality at 24 and 72 hours. **Conclusions:** In post-CA syndrome only serum lactate and Clac were able to predict mortality.

**Keywords:** Cardiac arrest, cardiopulmonary resuscitation, lactate, central venous oxygen saturation and gradient of carbon dioxide.

## INTRODUCTION

Successful resuscitation after cardiac arrest has led to the emergence of post-cardiac arrest (post-CA) syndrome, which is defined as an unnatural pathophysiological state or as post-resuscitation disease [1]. The pathophysiology of post-CA syndrome is complex and still not fully understood. However, there appears to be a prevalence of the phenomena of ischemia-reperfusion and nonspecific activation of the systemic inflammatory response [2]. Thus, a high mortality rate can be attributed to a pathophysiologic process that involves multiple organs, and, although prolonged global ischemia initially causes damage to tissues and organs, additional damage occurs during reperfusion [3]. Serum markers of tissue perfusion predict mortality in critically ill patients [4-5]. However, data relating to lactate, central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) and venous-arterial carbon dioxide difference (GapCO<sub>2</sub>) are few and inconsistent in patients suffering from post-CA syndrome.

Hyperlactatemia is used as a marker of tissue hypoperfusion and hypoxia in critically ill patients [5]. Serum lactate and lactate clearance (Clac) have been associated with mortality and multiple organ failure in patients with sepsis, burns, severe multi-system trauma and surgical patients [6-10]. Lactate levels are rapidly elevated after the return of spontaneous circulation in post-CA states due to global ischemia, and recent studies have associated lactate and Clac with mortality in patients in post-CA states [11-13].

During cardiac arrest, a compensatory increase in systemic oxygen extraction (O<sub>2</sub>ER) occurs, which leads to a significant reduction in ScvO<sub>2</sub> and mixed venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>)[14]. However, Rivers et al showed an increase in SvO<sub>2</sub> and ScvO<sub>2</sub> in patients post-CA, despite inadequate oxygen delivery (DO<sub>2</sub>). This phenomenon, called venous hyperoxia, can be attributed to a loss of oxygen utilization caused by microcirculatory and mitochondrial failure [15]. Thus, the role of ScvO<sub>2</sub> in the evaluation of patients post-CA has not been yet established by prospective clinical trials.

The GapCO<sub>2</sub> correlates inversely with cardiac output [16] and can be used to predict mortality in patients with septic shock [17-18]. An early study that evaluated acid-base disturbances in CA patients reported the presence of GapCO<sub>2</sub> for the first time in humans [19], and a recent prospective study using capnography to estimate

venous carbon dioxide linked end-tidal - arterial carbon dioxide difference (GapEtCO<sub>2</sub>) with the mortality rate of out-of-hospital CA victims [20]. However, data on the role of GapCO<sub>2</sub> in post-CA syndrome and its relationship with mortality are scarce.

Based on the current evidence and the need to identify the best markers of perfusion and tissue hypoxia associated with mortality in patients with post-CA syndrome, this study seeks to evaluate the role of lactate, Clac, ScvO<sub>2</sub> and GapCO<sub>2</sub> in predicting mortality in post-CA syndrome.

## **METHODS**

A prospective observational study was conducted in the 59-bed medical and surgical adult Intensive Care Unit (ICU) of Hospital Nossa Senhora da Conceição / Grupo Hospitalar Conceição (HNSC / GHC) Porto Alegre, Rio Grande do Sul / Brazil, between June, 2010 and December, 2011. The study was approved by the Institutional Committee of Ethics, the Term of Consent being missed due to the observational nature of the research design, however was signed a term of commitment to data privacy.

The study included patients 18 years or older in a post-CA state. The exclusion criteria were as follows: therapeutic hypothermia (TH), pregnancy, recent trauma (less than 7 days), postoperative state (less than 7 days), death less than 6 hours after CA and more than 20% incomplete data. Resuscitation attempts followed the guidelines of the American Heart Association 2010 [21]. Additional patient evaluation and management followed pre-established institutional protocols based on recent guidelines [1, 22]. **(Figure 1)**

Laboratory and clinical data were collected during the first 72 hours post-CA. The serum lactate level, in mmol/L, was used for the calculation of CLac, which was calculated as the difference between the final and initial lactate levels divided by the initial value and multiplied by 100, assuming a value in % GapCO<sub>2</sub> was calculated from the difference between the partial pressure of carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) in venous and arterial blood, shown in mmHg. ScvO<sub>2</sub>, expressed in %, was verified by the analysis of venous blood from the central venous catheter, which was inserted in the

subclavian or internal jugular vein, with subsequent radiology verification of the correct position of the catheter. Patients surviving 72 hours post-CA were followed by a review of electronic records until hospital discharge or death, for a maximum period of 28 days.

The primary endpoint was to evaluate and compare the ability of serum lactate, Clac, ScvO<sub>2</sub> and GapCO<sub>2</sub> to predict 28-day mortality. The secondary endpoints were evaluate these markers in relation to early mortality at 24 and 72 hours post-CA.

### **Statistical methods**

The variables were tabulated and analyzed using the SPSS version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL). The sample size calculation was performed using Epi Info version 7 (Atlanta, GA).

Continuous variables are presented as the mean and standard deviation or median and interquartile range, as observed in the sampling distribution normality tests. Qualitative variables are expressed as percentages and were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test. The independent variables were continuous variables and were analyzed using the Student t or Mann-Whitney U test and the dependent variables with the Wilcoxon test. The evaluation of the discrimination of the markers was performed by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the best value was determined by Youden's index.

In all of the analyses, the adopted level of statistical significance was a two-tailed p-value <0.05, with a confidence interval of 95%. To obtain a power of 80%, assuming a mortality of 70% in the sample and based on previously presented data [11-12, 14-15, 19-20], we estimated a maximum sample size of 43 patients, considering 8 mmHg an GapCO<sub>2</sub> average between survivors and non-survivors.

### **RESULTS**

During the study period, 104 patients were successfully resuscitated, 50 of whom were excluded: 9 patients died in less than 6 hours post-CA; 12 patients because they were in the immediate postoperative period; 4 patients because they

had a history of recent trauma, 16 patients for whom data collection was incomplete and 9 patients because they had been submitted to TH. **(Figure 2)**

Demographic, clinical and laboratory data of interest are shown in **Table 1**. There was no significant difference between survivors and non-survivors.

*Primary endpoint: 28-day mortality*

The overall mortality of the sample was 75.9% (41/54). Lactate levels and Clac from sixth hour were significantly different between the groups, though ScvO<sub>2</sub> and GapCO<sub>2</sub> did not differ between the survivors and non-survivors at 28 days (**Table 2**).

The serum levels of lactate and Clac during the first 72 hours are shown in **Figure 3**.

Lactate at 6 hours and Clac within 6 hours, with an area under the ROC curve of 0.797 and 0.717, respectively, were the best predictors of 28-day mortality. The best performance in the ROC curve for the other markers was ScvO<sub>2</sub> at 6 hours of 0,429 and GapCO<sub>2</sub> of 0,528. **(Figure 4 and Table 3)**

*Secondary endpoint: 24 and 72 hour mortality*

Only the immediate post-CA lactate ( $p = 0.023$ ) and at 6 hours ( $p = 0.001$ ) and Clac at 6 hours ( $p = 0.002$ ) and 12 hours ( $p = 0.037$ ) were associated with mortality within the first 24 hours. Again, the values of ScvO<sub>2</sub> and GapCO<sub>2</sub> did not differ between the groups.

In assessing mortality at 72 hours, only lactate at 6 hours ( $p < 0.001$ ), 12 hours ( $p = 0.02$ ), 24 hours ( $p < 0.001$ ) and 36 hours ( $p = 0.002$ ) and Clac at 6 hours ( $p < 0.001$ ), 12 hours ( $p = 0.002$ ) and 24 hours ( $p < 0.001$ ) were significantly different between the survivors and non-survivors.

## DISCUSSION

Our study is the first to compare the three main hemodynamic and perfusion markers used in clinical practice in patients suffering from post-CA syndrome. Unlike ScvO<sub>2</sub> and GapCO<sub>2</sub>, serum lactate levels and Clac have been associated with both late mortality, at 28 days, and early mortality, at 24 and 72 hours. Our data corroborate previous studies that correlate lactatemia with the outcome of critically ill patients [6-10] and patients with post-CA syndrome who did not undergo TH [11-13, 23].

### *Lactate and lactate clearance (CLac)*

Our data showed that serum lactate levels are predictors of mortality at 28 days; however, hyperlactatemia immediately post-CPR was only associated with mortality at 24 hours. Our results differ from those of Kliegel et al, who retrospectively analyzed serial serum lactate levels of 394 patients who were victims of out-of-hospital CA and found that hyperlactatemia immediately to the return of spontaneous circulation and persistent in 48 hours post-CA was an independent predictor of mortality (OR 1.49, 95% CI 1.17 to 1.89) and unfavorable neurological outcome at 6 months (OR 1.28, 95% CI 1.08 to 1.51) [12].

However, our data corroborate the results previously published by Donnino et al from a retrospective study evaluating 79 out-of-hospital patients in a post-CA state. The authors demonstrated a statistically significant difference in Clac at 6 hours and 12 hours between survivors and non-survivors at 24 hours and the hospital mortality, which was not observed with the initial lactate levels [11]. In our study, Clac was also associated with delayed early mortality at 24 and 72 hours and also at 28 days.

The lack of correlation between the baseline levels of lactate and late mortality is consistent with the divergent results in the literature [11-12]. A plausible explanation is that, unlike previously published studies with out-of-hospital patients post-CA in which the correlation with initial hyperlactatemia [24] was shown, our sample was predominantly in-hospital CA patients. Therefore, less time was spent on cardiac resuscitation, which led to a lower initial serum lactate level.

Recently, Cochii et al retrospectively evaluated 128 survivors of out-of-hospital CA using a multivariate analysis and showed that, the use of vasopressor and progressively higher lactate levels were associated with higher hospital mortality rates, with an area under the ROC curve of 0.82 (95% CI 0.75-0.90) [23]. These results are corroborated in part by our study; through a univariate analysis, we found that 6-hour post-CA lactate and Clac produced an area under the ROC curve of 0.797 (95% CI - 0.650-0.944) and 0.717 (95% CI - 0.537-0.898), respectively. However, in our study, the use of vasopressors was not associated with mortality.

Despite the inability to perform a multivariate analysis due to the size of our sample, 6-hour post-CA serum lactate levels greater than 2.5 mmol/L or Clac less than 50% represented a positive predictive value of 96% and 89.3%, respectively, for 28-day mortality.

#### *Venous-arterial carbon dioxide difference (GapCO<sub>2</sub>)*

Our data regarding GapCO<sub>2</sub> differ from the findings of Moon et al, who prospectively demonstrated the association of a GapEtCO<sub>2</sub> with the hospital mortality of victims of out-of-hospital CA. However, it is important to note that the end-tidal CO<sub>2</sub>, instead of the partial pressure of carbon dioxide in venous blood, was used to calculate the GapEtCO<sub>2</sub>, which in our opinion lacks scientific validation in this population and besides being influenced by ventilation and acid-base balance. Nevertheless, the study included 44 patients and showed that a GapEtCO<sub>2</sub> > 12.5 mmHg after an hour of successful resuscitation was associated with increased mortality, with an area under the ROC curve of 0.793 (95% CI 0, 64-.94) [20].

However, our data are similar to the literature on this topic, which shows that an increase in GapCO<sub>2</sub> in various populations of critically ill patients, even in a state of post-resuscitation, is most likely related to impaired cardiac output, with no regard to mortality [16-17, 19, 25-26].

#### *Central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>)*

Contrary to the data presented by River et al [14-15], the ScvO<sub>2</sub> values in our study did not differ between survivors and non-survivors. However, although not significantly different between the groups, the mean values of ScvO<sub>2</sub> immediately post-CPR were higher for the non-survivors (74.3% + 14.8% versus 71.3% + 12.3%),



most likely reflecting a lower rate of O<sub>2</sub>ER, with the lowest DO<sub>2</sub> in this group. Ultimately, it is possible that these patients were below critical DO<sub>2</sub> values, reflecting the dependence of the rate of oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) on DO<sub>2</sub>, with a consequent limitation of O<sub>2</sub>ER. This is also suggested by the fact that significant decreases in ScvO<sub>2</sub> occurred at the 6-hour time point in non-survivors. Thus, despite the evidence from patients with severe sepsis and septic shock [27-28], ScvO<sub>2</sub> values were not associated with mortality in patients in a post-CA state. However, the temporal behavior of this marker requires further attention and should be evaluated by further studies.

#### *Global analysis of the markers*

There are no studies that prospectively compare the three main markers of tissue hypoperfusion and hypoxia in relation to clinically important outcomes in patients with post-CA status. However, in an experimental study analyzing the impact of hypovolemia induced in pigs, in which the dependent variable was oxygen, Kocsi et al found that both GapCO<sub>2</sub> and ScvO<sub>2</sub> correlated well with increasing O<sub>2</sub>ER, a finding not evident with lactate levels. This could be explained by the experimental model used and the short observation time[29]. Recently, in a prospective study of 51 patients with shock of various etiologies (78% septic), Monnet et al demonstrated that lactate and the ratio of GapCO<sub>2</sub> and the difference in arteriovenous oxygen content were superior to ScvO<sub>2</sub> in representing the coupling between DO<sub>2</sub> and VO<sub>2</sub> via the fluidic parts model. It was concluded that lactate was related to anaerobic metabolism and that GapCO<sub>2</sub> reflected the adequacy of cardiac output, unlike ScvO<sub>2</sub>, which did not correlate to any clinically relevant variable [30]. Studies in septic patients demonstrate that lactate predicts mortality as well as or better than ScvO<sub>2</sub> [31-33].

These findings may help explain our results, as lactate, despite many factors involved in its production and clearance [34], is most likely viewed as the main marker of mortality in victims of post-CA syndrome and septic patients [4, 35]. In addition to reflecting anaerobic metabolism, lactate may also indirectly represent the coupling between DO<sub>2</sub> and VO<sub>2</sub> especially when critical values of DO<sub>2</sub> [36-38].

#### *Limitations*

Our study has limitations inherent to its design. In addition, the single-center sample, the inability to perform a multivariate analysis and uncontrolled interventions may have influenced the observed outcomes. Another important point is the use of central venous blood for the measurement of ScvO<sub>2</sub> and GapCO<sub>2</sub>. Another potential limitation is that the use of the central venous blood may not adequately reflect the oxygen-derived variables obtained from mixed venous blood and thus may compromise the power of this marker. However, although there are discrepancies between SvO<sub>2</sub> and ScvO<sub>2</sub>, especially in septic patients and those who have had major surgery [39-41], Emerman et al demonstrated a correlation between central and mixed venous oxygen saturation in experimental CA [42]. Nevertheless, it should be noted that the rigorous screening and prospective follow-up of patients minimizes biases. Thus, our data can be extrapolated, with the exception of appropriate limitations, to other samples affected by post-CA syndrome.

## **CONCLUSIONS**

Serum markers of tissue perfusion and hypoxia predict mortality in several populations of critically ill patients. In patients in a post-CA state, only lactate and Clac were able to predict mortality. Further studies should evaluate the role of these markers in patients receiving TH and the impact of the optimization of post-CA care, as guided by serum lactate levels, in post-CA arrest syndrome mortality.

## REFERENCES

1. Nolan, J.P., et al., *Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke*. Resuscitation, 2008. **79**(3): p. 350-79.
2. Grace, P.A., *Ischaemia-reperfusion injury*. Br J Surg, 1994. **81**(5): p. 637-47.
3. Opie, L.H., *Reperfusion injury and its pharmacologic modification*. Circulation, 1989. **80**(4): p. 1049-62.
4. Bakker, J., et al., *Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock*. Chest, 1991. **99**(4): p. 956-62.
5. Ronco, J.J., et al., *Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans*. JAMA, 1993. **270**(14): p. 1724-30.
6. Abramson, D., et al., *Lactate clearance and survival following injury*. J Trauma, 1993. **35**(4): p. 584-8; discussion 588-9.
7. Bakker, J., et al., *Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock*. Am J Surg, 1996. **171**(2): p. 221-6.
8. Husain, F.A., et al., *Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity*. Am J Surg, 2003. **185**(5): p. 485-91.
9. Kamolz, L.P., et al., *Lactate: early predictor of morbidity and mortality in patients with severe burns*. Burns, 2005. **31**(8): p. 986-90.
10. Nguyen, H.B., et al., *Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(8): p. 1637-42.
11. Donnino, M.W., et al., *Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients*. Resuscitation, 2007. **75**(2): p. 229-34.

12. Kliegel, A., et al., *Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest*. *Medicine (Baltimore)*, 2004. **83**(5): p. 274-9.
13. Seeger, F.H., et al., *Simplistic approach to prognosis after cardiopulmonary resuscitation-value of pH and lactate*. *J Crit Care*, 2013. **28**(3): p. 317 e13-20.
14. Rivers, E.P., et al., *The clinical implications of continuous central venous oxygen saturation during human CPR*. *Ann Emerg Med*, 1992. **21**(9): p. 1094-101.
15. Rivers, E.P., et al., *Venous hyperoxia after cardiac arrest. Characterization of a defect in systemic oxygen utilization*. *Chest*, 1992. **102**(6): p. 1787-93.
16. Cuschieri, J., et al., *Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index*. *Intensive Care Med*, 2005. **31**(6): p. 818-22.
17. Bakker, J., et al., *Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock*. *Chest*, 1992. **101**(2): p. 509-15.
18. Ospina-Tascon, G.A., 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**(6): p. R294.
19. Weil, M.H., et al., *Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation*. *N Engl J Med*, 1986. **315**(3): p. 153-6.
20. Moon, S.W., et al., *Arterial minus end-tidal CO<sub>2</sub> as a prognostic factor of hospital survival in patients resuscitated from cardiac arrest*. *Resuscitation*, 2007. **72**(2): p. 219-25.
21. Neumar, R.W., et al., *Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. *Circulation*, 2010. **122**(18 Suppl 3): p. S729-67.
22. Peberdy, M.A., et al., *Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. *Circulation*, 2010. **122**(18 Suppl 3): p. S768-86.

23. Cocchi, M.N., et al., *The association of lactate and vasopressor need for mortality prediction in survivors of cardiac arrest*. *Minerva Anesthesiol*, 2011. **77**(11): p. 1063-71.
24. Mullner, M., et al., *The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation*. *Intensive Care Med*, 1997. **23**(11): p. 1138-43.
25. Vallee, F., et al., *Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?* *Intensive Care Med*, 2008. **34**(12): p. 2218-25.
26. Steedman, D.J. and C.E. Robertson, *Acid base changes in arterial and central venous blood during cardiopulmonary resuscitation*. *Arch Emerg Med*, 1992. **9**(2): p. 169-76.
27. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
28. Bracht, H., et al., *Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study*. *Crit Care*, 2007. **11**(1): p. R2.
29. Kocsi, S., et al., *Central Venous-to-Arterial CO<sub>2</sub> Gap Is a Useful Parameter in Monitoring Hypovolemia-Caused Altered Oxygen Balance: Animal Study*. *Crit Care Res Pract*, 2013. **2013**: p. 583598.
30. Monnet, X., 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): p. 1412-20.
31. Arnold, R.C., et al., *Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis*. *Shock*, 2009. **32**(1): p. 35-9.
32. Jones, A.E., et al., *Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2010. **303**(8): p. 739-46.

33. Puskarich, M.A., et al., *Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation*. Acad Emerg Med, 2012. **19**(3): p. 252-8.
34. Lerverve, X.M., *Lactate in the intensive care unit: pyromaniac, sentinel or fireman?* Crit Care, 2005. **9**(6): p. 622-3.
35. Vincent, J.L. and D. De Backer, *Oxygen transport-the oxygen delivery controversy*. Intensive Care Med, 2004. **30**(11): p. 1990-6.
36. Rackow, E.C. and M.H. Weil, *Physiology of blood flow and oxygen utilization by peripheral tissue in circulatory shock*. Clin Chem, 1990. **36**(8 Pt 2): p. 1544-6.
37. Gutierrez, G., N. Lund, and C.W. Bryan-Brown, *Cellular oxygen utilization during multiple organ failure*. Crit Care Clin, 1989. **5**(2): p. 271-87.
38. Carden, D.L., et al., *Lactic acidosis as a predictor of downtime during cardiopulmonary arrest in dogs*. Am J Emerg Med, 1985. **3**(2): p. 120-4.
39. Reinhart, K., et al., *Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill*. Intensive Care Med, 2004. **30**(8): p. 1572-8.
40. Sander, M., et al., *Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients*. Intensive Care Med, 2007. **33**(10): p. 1719-25.
41. van Beest, P.A., et al., *No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R219.
42. Emerman, C.L., et al., *A comparison of venous blood gases during cardiac arrest*. Am J Emerg Med, 1988. **6**(6): p. 580-3.

## FIGURES

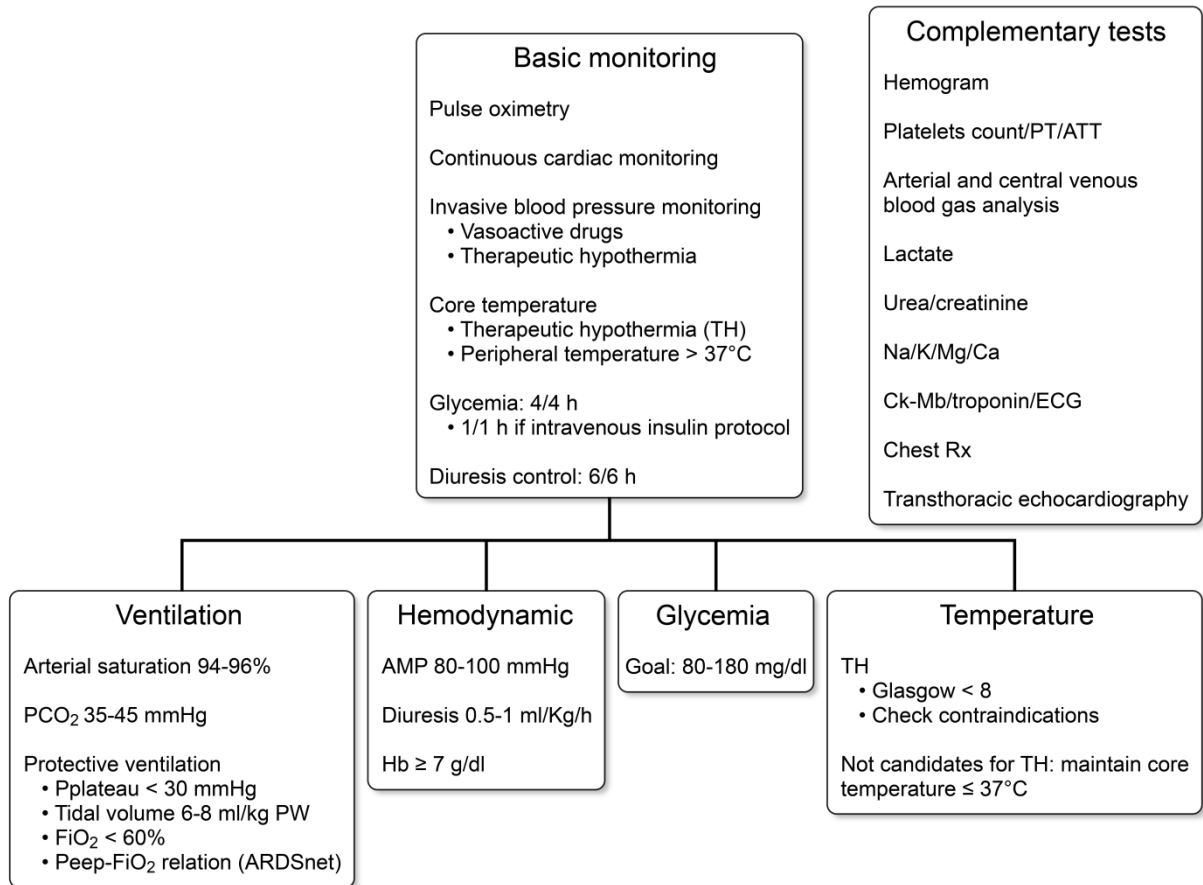


Figure 1. Post-cardiac arrest protocol. **Abbreviations:** PCO<sub>2</sub> – partial pressure carbon dioxide, FiO<sub>2</sub> – inspired oxygen fraction, Peep – positive end expiratory pressure, AMP – arterial mean pressure, Hb – hemoglobin, PT – prothrombin time, ATT – activated thromboplastin time, Na – sodium, K – potassium, Mg – magnesium, Ca – calcium, Ck-MB – creatine kinase MB isoenzyme, Rx – radiograph.

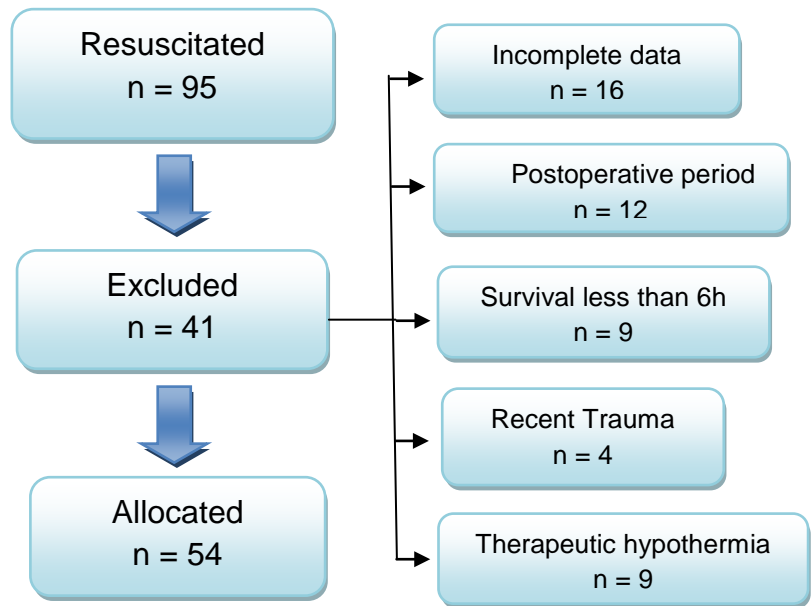


Figure 2. Patient distribution



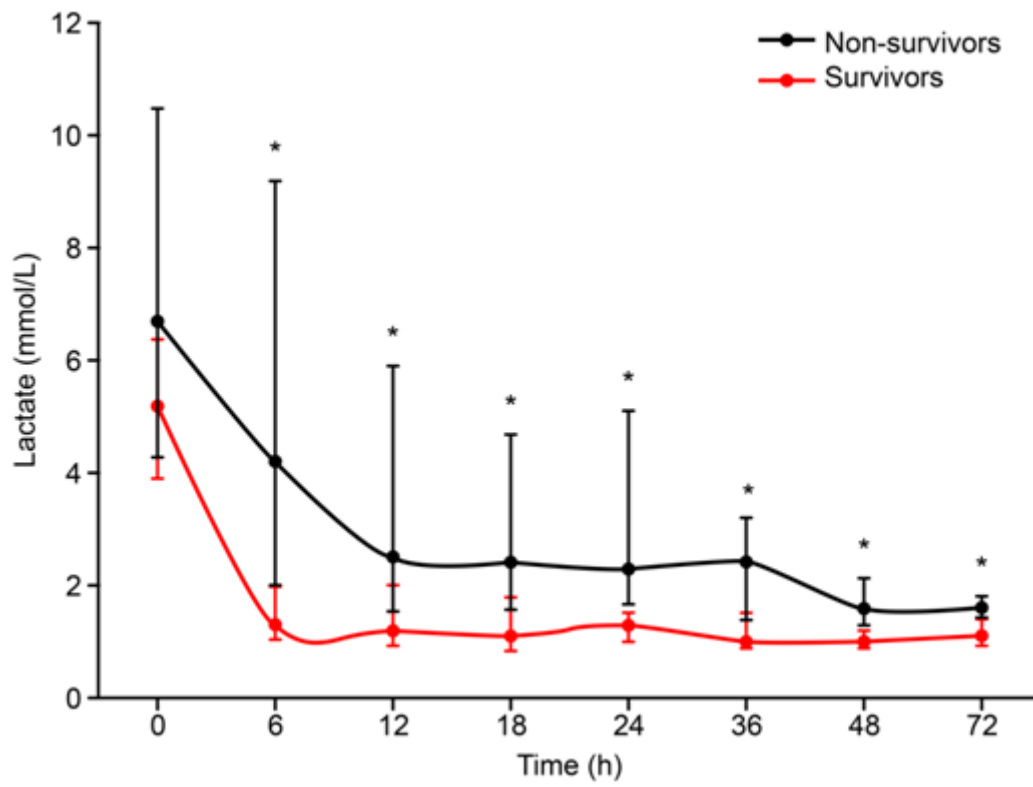
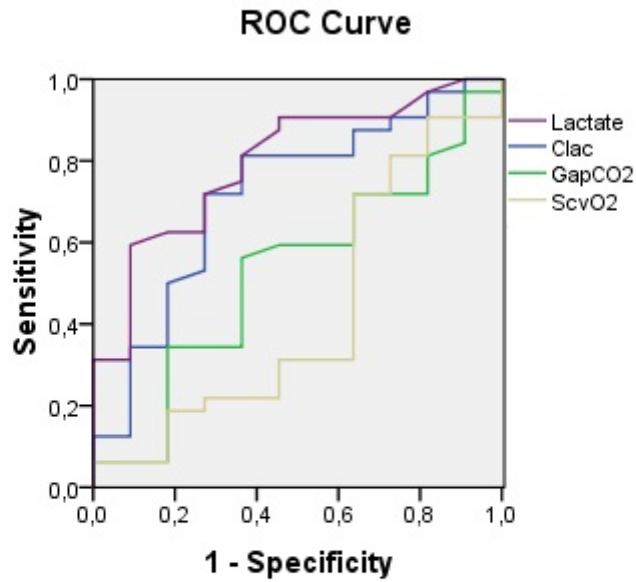


Figure 3. Serum levels of lactate in the first 72 hours post-cardiac arrest between survivors and non-survivors at 28 days. \*  $p < 0.05$



	Area under curve	95% CI	p - value
Lactate	0,797	0,650 – 0,944	0,004
Clac	0,717	0,537 – 0,898	0,03
GapCO <sub>2</sub>	0,528	0,330 – 0,727	0,78
ScvO <sub>2</sub>	0,429	0,217 – 0,641	0,49

Figure 4. ROC curve of markers after the return of spontaneous circulation for predicting 28-day mortality. **Abbreviations:** AUC – area under the curve, CI – confidence interval

## TABLES

Table 1. Sample characteristics and relevant variables

	Survivors, n=13	Non-survivors, n=41
Gender (M/F)	6/7	27/14
Age (x ± SD)	64 ± 20	63 ± 13
SAPS3 (x ± SD)	75 ± 18	84 ± 15,5
<b>Basic disease</b> n (%)		
Pneumonia	3 (23,1%)	4 (9,8%)
Acute coronary syndrome	1 (7,7%)	3 (7,3%)
Decompensated heart failure	-	4 (9,8%)
Others	9 (69,2%)	30(73,1%)
<b>Preexisting disease</b> n (%)		
Hypertension	4 (30,7%)	19 (46,3%)
Coronary artery disease	4 (30,7%)	16 (39%)
Diabetes Mellitus	1 (7,6%)	18 (43,9%)
<b>CARDIAC ARREST</b>		
<b>Local</b>		
In-hospital	11 (84,6%)	40 (97,5%)
Out-of-hospital	2 (15,4%)	1 (2,5%)
<b>Cause</b>		
Hypoxia	5 (38,5%)	22 (53,7%)
Acute coronary syndrome	2 (15,4%)	5 (12,2%)
Acidosis	-	6 (14,6%)
Others	6 (46,1%)	8 (19,5%)
<b>Total downtime</b> (min)	8 [4,5 – 18,5]	9 [5 - 15]
<b>Drugs</b>		
- Epinephrine	11 (84,6%)	40 (97,5%)
<b>Ritm</b>		
- VF/VT	5 (38,5%)	9 (22%)
- PEA/Asystole	7 (53,8%)	30 (73,1%)
- Unidentified	1 (7,7%)	2 (4,9%)
<b>Vasopressor post-CA</b>		
- Norepinephrine	84,6%	97,5%

**Abbreviations:** M – male, F – female, Plus-minus values – means±Standard Deviation, median [Interquartile], SAPS3 – Simplified Acute Physiology Score 3, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, CA – cardiac arrest, VF – ventricular fibrillation, VT – ventricular tachycardia, PEA – pulseless electrical activity.

Table 2. Assessment of perfusion markers and 28-day mortality

Markers	Survivors, n = 13	Non-survivors, n = 41	p – value
<b>Lactate</b> (mmol/L)			
Immediate Post-CA	5,2 [2,9 - 6,72]	6,7 [4,02 - 10,85]	Ns
6 h	1,3 [0,95 - 2,12]	4,2 [1,97 - 9,3]	0,001
12 h	1,2 [0,9 - 1,2]	2,5 [1,45 - 6,15]	0,007
24 h	1,3 [0,95 - 1,6]	2,3 [1,65 - 5,15]	<0,001
36 h	1 [0,85 - 1,65]	1,4 [1,3 - 2,7]	0,001
48 h	1 [0,85 - 1,25]	1,8 [1,25 - 2,7]	0,001
72 h	1,1 [1 - 1,6]	1,6 [1,3 - 1,85]	0,044
<b>CLac</b> (%)			
6 h	- 60,13 [-84,08 - -41,36]	- 34,00 [-57,14 - -8,91]	0,011
12 h	- 76,77 [-81,48 - -62,77]	- 43,39 [-70,75 - -6,88]	0,018
24 h	- 71,74 [-84,17 - -49,87]	- 34,66 [-68,87 - -11,78]	0,024
48 h	- 77,87 [-85,82 - -52,77]	- 62,50 [-84,52 - -36,00]	Ns
72 h	- 75,73 [-83,12 - -54,97]	- 66,19 [-83,00 - -37,06]	Ns
<b>ScvO<sub>2</sub></b> (%)			
Immediate Post-CA	71,3 ± 12,3	74,34 ± 14,8	Ns
6 h	69,75 ± 12,19	67,3 ± 11,51	Ns
12 h	71,49 ± 10,11	67,72 ± 9,68	Ns
24 h	73,58 ± 12,37	68,33 ± 10,81	Ns
36 h	68,78 ± 14,79	75,04 ± 9,53	Ns
48 h	70,14 ± 10,42	68,30 ± 9,83	Ns
72 h	71,77 ± 9,32	73,25 ± 10,89	Ns
<b>GapCO<sub>2</sub></b> (mmHg)			
Immediate Post-CA	9,63 ± 3,61	8,65 ± 4,45	Ns
6 h	7,9 ± 5,02	8,39 ± 4,7	Ns
12 h	8,05 ± 3,44	9,12 ± 3,92	Ns
24 h	7,35 ± 3,57	8,25 ± 4,02	Ns
36 h	8,35 ± 4,57	6,12 ± 2,59	Ns
48 h	5,97 ± 1,81	7,65 ± 3,21	Ns
72 h	8,5 ± 4,41	6,53 ± 3,63	Ns

**Abbreviations:** CA – cardiac arrest, plus-minus values – mean ± Standard Deviation, median [Interquartile], ns – non significant, Clac – lactate clearance ScvO<sub>2</sub> – central venous saturation, GapCO<sub>2</sub> – venous-arterial carbon dioxide difference

Table 3. Accuracy for predicting 28-day mortality by threshold values of serum lactate and clearance lactate.

<b>Threshold Values of Markers</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>
<b>Lactate 6 h (&gt; 2,5 mmol/L)</b>	62,9	91,7	96.0	44.0
<b>Clac 6 h (&lt; 50%)</b>	71,4	75.0	89,3	47,4

**Abbreviations:** CLac – lactate clearance, PPV – positive predictive value, NPV – negative predictive value

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O sucesso das reanimações levou ao surgimento da síndrome pós-PCR, cuja fisiopatologia é complexa e continua parcialmente compreendida. A sua alta mortalidade pode ser atribuída a um processo que envolve múltiplos órgãos e sistemas.

Os marcadores séricos de disóxia e perfusão tecidual predizem a mortalidade em diversas populações de doentes criticamente enfermos. Nesta amostra de pacientes em estado pós-PCR, apenas o lactato e o Clac foram preditores de mortalidade, tanto tardia quanto precoce com boa acurácia diagnóstica.

Por fim, novos estudos devem avaliar o papel desses marcadores frente à HT e o impacto da otimização dos cuidados pós-PCR, guiados pelo lactato sérico, na mortalidade da síndrome pós-PCR.