

Araldo Dubin<sup>1,2</sup> , Mario Omar Pozo<sup>3</sup>, Javier Hurtado<sup>4,5</sup>

# Proporção entre pressão venosa central menos arterial de dióxido de carbono e conteúdo arterial menos venoso central de oxigênio como indicador de oxigenação tissular: uma revisão narrativa

*Central venous minus arterial carbon dioxide pressure to arterial minus central venous oxygen content ratio as an indicator of tissue oxygenation: a narrative review*

1. Cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata - La Plata, Argentina.
2. Servicio de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi - Buenos Aires, Argentina.
3. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Británico - Buenos Aires, Argentina.
4. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Español-ASSE - Montevideo, Uruguay.
5. Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República - Montevideo, Uruguay.

## RESUMO

A proporção entre pressão venosa central menos arterial de dióxido de carbono e conteúdo de oxigênio arterial menos venoso central ( $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ ) foi proposta como marcador substituto para quociente respiratório e indicador de oxigenação tissular. Alguns pequenos estudos observacionais identificaram que  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  acima de 1,4 se associa com hiperlactatemia, dependência de suprimento de oxigênio e maior mortalidade. Mais ainda, a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  foi incorporada a algoritmos para avaliação da oxigenação tissular e ressuscitação. Contudo, a evidência para estas recomendações é bastante limitada e de baixa qualidade. O objetivo desta revisão narrativa foi analisar as bases metodológicas, os fundamentos fisiopatológicos e a evidência experimental e clínica para dar suporte à utilização da  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  como marcador substituto para quociente respiratório. De um ponto de vista fisiopatológico, o aumento do quociente respiratório secundariamente a reduções críticas no transporte de oxigênio é um evento dramático e com risco à vida. Entretanto, este evento é facilmente observável e

provavelmente não demandaria maiores monitoramentos. Visto que o início do metabolismo anaeróbico é indicado pelo aumento súbito do quociente respiratório e que a faixa normal do quociente respiratório é ampla, o uso do ponto de corte definido como 1,4 para  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  não faz sentido. Estudos experimentais demonstraram que a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  é mais dependente de fatores que modificam a dissociação do dióxido de carbono da hemoglobina do que do quociente respiratório, e o quociente respiratório e  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  podem ter comportamentos distintos. Estudos conduzidos em pacientes críticos demonstraram resultados controvertidos com relação à capacidade da  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  para prever o desfecho, hiperlactatemia, anomalias microvasculares e dependência de suprimento de oxigênio. Um estudo randomizado controlado também demonstrou que a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  é inútil como alvo para ressuscitação. A  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  deve ser interpretada com cautela em pacientes críticos.

**Descritores:** Anaerobiose; Respiração; Oxigenação; Dióxido de carbono; Quociente respiratório; Estado terminal

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 28 de abril de 2019

Aceito em 9 de junho de 2019

### Autor correspondente:

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

**Editor responsável:** Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20200017

## INTRODUÇÃO

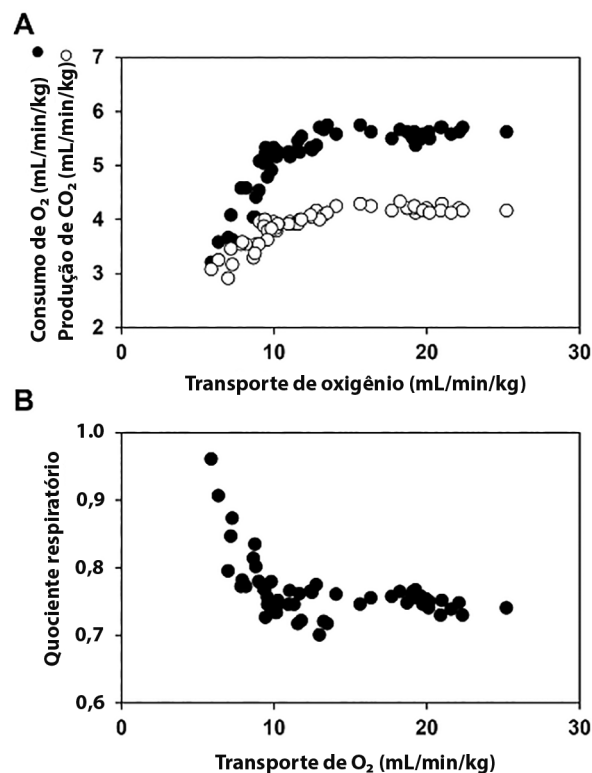
Em pacientes críticos, a hipóxia tissular é um importante mecanismo de falência de múltiplos órgãos e morte. Assim, a detecção e a correção do metabolismo anaeróbico são tarefas cruciais. Infelizmente, faltam referências que sejam padrão-ouro para a avaliação da oxigenação tissular. Algumas



variáveis, comumente utilizadas no monitoramento de pacientes críticos, podem ser indicadores enganosos do metabolismo anaeróbico. O lactato é um excelente preditor de desfechos,<sup>(1,2)</sup> porém não é um marcador confiável para hipóxia tissular.<sup>(3)</sup> O monitoramento clínico da perfusão periférica é uma abordagem atraente e viável, porém também tem limitações.<sup>(4)</sup> Embora a saturação venosa central de oxigênio ( $S_{cv}O_2$ ) e a diferença entre a pressão parcial de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ) venosa central menos a arterial ( $P_{cv-a}CO_2$ ) possam rastrear modificações no débito cardíaco, seu papel na avaliação da adequação da oxigenação tissular é controverso.<sup>(5,6)</sup> Lamentavelmente, a avaliação da  $PCO_2$  tissular não está mais disponível, e o monitoramento da microcirculação ainda é restrita ao campo da pesquisa.<sup>(7)</sup> Assim, é necessária a busca de novas abordagens.

Na fisiologia do exercício, a análise dos gases expirados permite a identificação de metabolismo anaeróbico. O aumento da carga de trabalho se associa com elevações paralelas na produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) e consumo de oxigênio ( $VO_2$ ). A inclinação da curva deste relacionamento é o quociente respiratório ( $QR = VCO_2/VO_2$ ). O QR permanece inicialmente constante em condições anaeróbicas. Em algum momento, entretanto, os aumentos no  $VCO_2$  excedem os do  $VO_2$ , e o QR aumenta. Este ponto de inflexão corresponde ao desenvolvimento de hiperlactatemia e é conhecido como limiar anaeróbico.<sup>(8)</sup> No contexto do outro extremo fisiológico, durante a dependência de suprimento de oxigênio, as reduções no  $VO_2$  são mais altas do que as no  $VCO_2$ . Consequentemente, seguem-se bruscas elevações no QR<sup>(9-11)</sup> (Figura 1). Em ambas as situações, exercício anaeróbico e diminuições críticas no transporte de oxigênio, o fenômeno de base é o surgimento de  $VCO_2$  anaeróbico secundário ao tamponamento por bicarbonato dos prótons gerados anaerobicamente. Assim, o aumento do QR indica metabolismo anaeróbico em curso.

Consequentemente, a mensuração do QR surge como abordagem atraente para a identificação de hipóxia tissular global. Entretanto, nem sempre estão disponíveis equipamentos de avaliação metabólica nas condições de uma unidade de terapia intensiva. Além disto, o uso de uma elevada fração inspirada de oxigênio pode interferir nas mensurações.<sup>(12)</sup> Para solucionar este problema, alguns pesquisadores propuseram uma simplificação da equação de Fick, adaptada para o dióxido de carbono, a  $P_{cv-a}CO_2$  para o conteúdo arterial menos venoso central de oxigênio ( $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ ) como substituto para o QR. Alguns pequenos estudos observacionais identificaram que  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  acima de 1,4 se associou com hiperlactatemia,<sup>(13)</sup> dependência de suprimento de oxigênio,<sup>(14,15)</sup> e desfechos



**Figura 1** – Consumo de oxigênio, produção de dióxido de carbono e quociente respiratório em função do transporte de oxigênio. (A) Relacionamento entre consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono com transporte de oxigênio. (B) Relacionamento do quociente respiratório com o transporte de oxigênio. Reduções críticas no transporte de oxigênio se associam com diminuições progressivas no consumo de oxigênio e na produção de dióxido de carbono. As reduções na produção de dióxido de carbono são menores do que as no consumo de oxigênio em razão do início da produção de dióxido de carbono anaeróbica secundária ao tamponamento com bicarbonato dos prótons gerados anaerobicamente. Consequentemente seguem-se aumentos abruptos no quociente respiratório.  $O_2$  - oxigênio;  $CO_2$  - dióxido de carbono.

desfavoráveis.<sup>(13)</sup> Mais ainda, a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  foi incorporada a algoritmos para avaliação da oxigenação tissular e ressuscitação.<sup>(16-18)</sup> Contudo, a evidência para estas recomendações é bastante limitada e de baixa qualidade.

O objetivo desta revisão narrativa foi analisar as bases metodológicas, os fundamentos fisiopatológicos, e a evidência experimental e clínica que dão suporte ao uso de  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  como marcador substituto do QR. Avaliamos, de forma abrangente, a evidência existente para a associação entre  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  e desfechos em pacientes críticos. Tivemos como alvo determinar se, em pacientes críticos, a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  se associa com mortalidade mais elevada e é um preditor melhor do desfecho do que o lactato arterial. Revisamos também o papel da  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  para prever dependência de suprimento de oxigênio, assim como seu uso como alvo na ressuscitação.

## QUESTÕES METODOLÓGICAS

O uso da  $P_{cv-a} CO_2 / C_{a-cv} O_2$  como marcador substituto para o QR e oxigenação tissular se apoia em alguns pressupostos. Primeiramente, o QR é a proporção entre  $VCO_2$  e  $VO_2$ :

$$QR = VCO_2 / VO_2 \text{ (Equação 1)}$$

Segundo a equação de Fick, este cálculo pode ser reorganizado assim:

$$QR = Q \times C_{mv-a} CO_2 / Q \times C_{a-mv} O_2 \text{ (Equação 2)}$$

onde Q é débito cardíaco,  $C_{mv-a} CO_2$  é diferença entre conteúdo de dióxido de carbono venoso misto menos arterial, e  $C_{a-mv} O_2$  é diferença entre o conteúdo arterial menos venoso de oxigênio.

A seguir calcula-se uma equivalência entre amostras mistas e centrais:

$$QR = Q \times C_{cv-a} CO_2 / Q \times C_{a-cv} O_2 \text{ (Equação 3)}$$

onde  $C_{cv-a} CO_2$  é diferença entre o conteúdo de dióxido de carbono venosos menos arterial e  $C_{a-cv} O_2$  é diferença entre o conteúdo de oxigênio arterial menos central.

Então, o fator comum (Q) é simplificado no numerador e no denominador:

$$QR = C_{cv-a} CO_2 / C_{a-cv} O_2 \text{ (Equação 4)}$$

Finalmente, visto que o cálculo do conteúdo de dióxido de carbono não é direto, substitui-se, na equação, o conteúdo de dióxido de carbono pela pressão de dióxido de carbono. Este pressuposto se baseia no fato de que conteúdo e pressão de dióxido de carbono têm correlação linear na faixa fisiológica do conteúdo de dióxido de carbono:

$$QR = P_{cv-a} CO_2 / C_{a-cv} O_2 \text{ (Equação 5)}$$

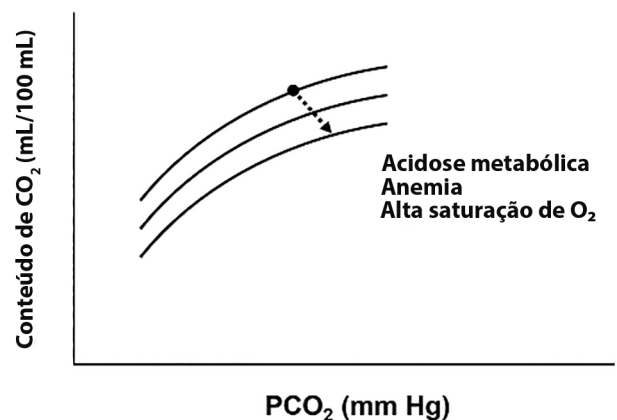
Infelizmente, alguns destes pressupostos são problemáticos, como o uso da pressão em vez do conteúdo de dióxido de carbono<sup>(19,20)</sup> e a falta de intercambialidade entre amostras de sangue central e misto.<sup>(21)</sup> Além disto, o uso de um ponto de corte definido para  $P_{cv-a} CO_2 / C_{a-cv} O_2$  na identificação de hipóxia tissular também é questionável.<sup>(9-11)</sup> Nos próximos parágrafos revisaremos estas e outras questões metodológicas.

## Uso da pressão em vez do conteúdo de dióxido de carbono para cálculo da proporção

O relacionamento entre conteúdo e pressão de dióxido de carbono é complexo. Em termos gerais, é um relacionamento curvilíneo. Isto implica que, para a faixa mais elevada de conteúdo de dióxido de carbono, o relacionamento se torna aplanado. Dessa forma, novos aumentos no conteúdo de dióxido de carbono induzem maior aumento da  $PCO_2$ . A curva de dissociação de dióxido de carbono pode ser modificada por alterações no excesso de base, níveis de hemoglobina e saturação de oxigênio (efeito de Haldane) (Figura 2). Estes fatores modificam significativamente a  $P_{cv-a} CO_2 / C_{a-cv} O_2$ , mesmo na ausência de alterações do QR e da oxigenação tissular.<sup>(19)</sup>

Teoricamente, estes problemas relacionados à  $P_{cv-a} CO_2 / C_{a-cv} O_2$  podem ser superados com a utilização da equação 3. Entretanto, qualquer algoritmo para cálculo do conteúdo de dióxido de carbono pode ser enganoso. Por exemplo, o método mais comumente utilizado resulta em limites de concordância de 95% de 4,66mL/100mL para comparação entre conteúdo de dióxido de carbono calculado e medido com manômetro.<sup>(22)</sup> Este valor é inaceitavelmente elevado, especialmente quando se considera a propagação do erro relacionado ao cálculo adicional da diferença entre o conteúdo de dióxido de carbono venoso menos arterial. Consequentemente, o método frequentemente produz valores negativos não confiáveis de  $C_{mv-a} CO_2$ .<sup>(23)</sup>

Um ensaio experimental tratou das armadilhas metodológicas associadas ao uso da  $P_{mv-a} CO_2 / C_{a-}$

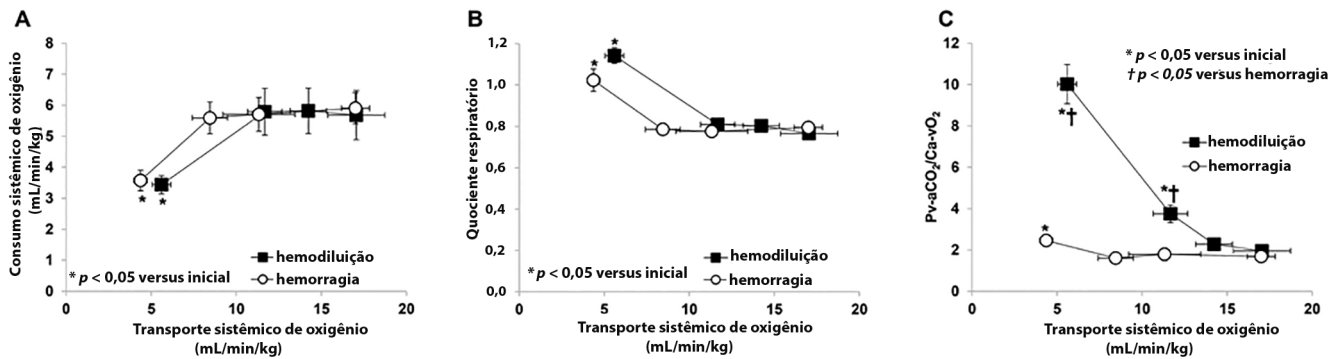


**Figura 2** - Relacionamento entre o conteúdo e a pressão de dióxido de carbono (curva de dissociação de dióxido de carbono). Para a mesma pressão parcial de dióxido de carbono, anemia, acidose metabólica e elevada saturação de oxigênio (efeito de Haldane) se associam com diminuição do conteúdo de dióxido de carbono.  $CO_2$  - dióxido de carbono;  $O_2$  - oxigênio;  $PCO_2$  - pressão parcial de dióxido de carbono.

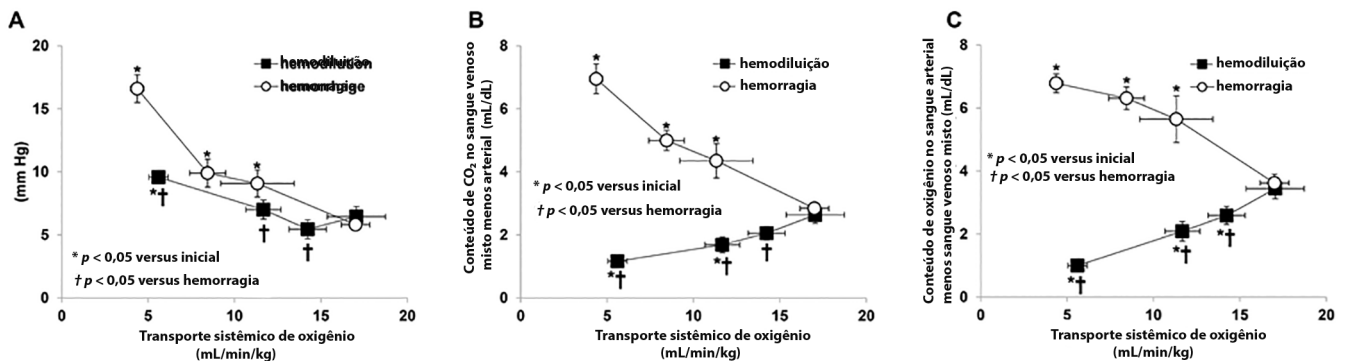
$O_2$  como marcador substituto para o QR.<sup>(19)</sup> Nesse estudo, mediram-se a  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$ , o QR e seus determinantes durante reduções graduais do transporte de oxigênio ( $DO_2$ ) induzidas por hemorragia ou hemodiluição. A correlação entre a  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$  e o QR foi significativa, mas fraca. Mais ainda, no contexto de hemodiluição, a  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$  aumentou mesmo depois de diminuição do  $VO_2$  e aumento do QR (Figura 3). Este achado foi relacionado a efeitos opostos da redução da hemoglobina na  $P_{mv-a} CO_2$  e  $C_{a-mv} O_2$ . A  $P_{mv-a} CO_2$  aumentou como consequência dos efeitos da anemia na curva de dissociação de dióxido de carbono, enquanto a  $C_{a-mv} O_2$  diminuiu em função do aumento da taxa de extração de oxigênio (Figura 4). Além disto, na última fase de redução de  $DO_2$  e a despeito de graus similares de hipóxia tissular e elevações do QR, a  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$  aumentou

de forma desproporcional no contexto de hemodiluição em comparação na condição de hemorragia, em razão dos fatores já mencionados. Mais ainda, um modelo de regressão linear múltipla identificou hemoglobina, acidose metabólica e efeito de Haldane, a posição na parte achatada da curva de dissociação de dióxido de carbono e o QR como determinantes independentes da  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$ . Embora se tenha identificado que a  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$  é dependente do QR, foi um determinante fraco.

Dado que a acidose metabólica é um determinante fundamental para a  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$ , o relacionamento entre esta variável e o lactato é complicado. Ambas as variáveis podem estar aumentadas como expressão de metabolismo anaeróbico. Por outro lado, a hiperlactatemia resultante da ativação da glicólise aeróbica pode aumentar a  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$ , mesmo na ausência de hipóxia tissular.



**Figura 3** - Consumo de oxigênio, quociente respiratório e pressão parcial venoarterial da diferença de dióxido de carbono com a razão de diferença de conteúdo de oxigênio arteriovenoso em função do transporte de oxigênio. Relacionamento do transporte de oxigênio com o consumo de oxigênio (A), quociente respiratório (B) e proporção entre a diferença venoarterial da pressão parcial de dióxido de carbono pela diferença do conteúdo arteriovenoso de oxigênio ( $P_{v-a} CO_2/C_{a-v} O_2$ ). O consumo de oxigênio diminuiu e o quociente respiratório aumentou apenas na última fase de hemodiluição e de hemorragia. No contexto de hemodiluição, o aumento na  $P_{v-a} CO_2/C_{a-v} O_2$  foi maior do que na condição de hemorragia e surgiu antes do desenvolvimento de dependência do suprimento de oxigênio. Fonte: reproduzido com permissão de Dubin et al.<sup>(19)</sup>



**Figura 4** - Consumo de oxigênio, quociente respiratório e pressão parcial venoarterial da diferença de dióxido de carbono com a razão de diferença de conteúdo de oxigênio arteriovenoso em função do transporte de oxigênio. Relacionamento do transporte de oxigênio com a diferença venoarterial da pressão parcial de dióxido de carbono ( $P_{v-a} CO_2$ ) (A), diferença venoarterial de conteúdo de dióxido de carbono ( $C_{v-a} CO_2$ ) (B), e diferença do conteúdo arteriovenoso de oxigênio ( $C_{a-v} O_2$ ). A hemodiluição produziu efeitos opostos em  $P_{v-a} CO_2$  e  $C_{v-a} CO_2$ ,  $C_{a-v} CO_2$  diminuiu no contexto de hemodiluição e aumentou em condições de hemorragia. Estas alterações são a explicação por trás do comportamento distinto da  $P_{v-a} CO_2/C_{a-v} O_2$  em ambos os grupos.  $CO_2$  - dióxido de carbono. Fonte: reproduzido com permissão de Dubin et al.<sup>(19)</sup>

Por exemplo, após retransusão sanguínea em choque hemorrágico experimental, o  $VO_2$  e o QR se normalizam, porém a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  continua elevada, como provável consequência da hiperlactatemia persistente.<sup>(20)</sup> Embora se tenha sugerido que a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  seria uma ferramenta para identificar a origem do lactato,<sup>(18)</sup> os resultados deste estudo experimental sugerem que esta abordagem pode ser enganosa.

### Baixa concordância entre as amostras de sangue venoso central e misto

Outra questão metodológica é a falta de intercambialidade entre amostras de sangue central e misto para diferentes cálculos. A questão da concordância entre a saturação de mista e venosa foi avaliada de forma extensa. Embora a concordância seja baixa, um pequeno estudo defendeu que ambas as variáveis têm comportamento semelhante.<sup>(24)</sup> Em contraste, um estudo multicêntrico demonstrou de forma abrangente que as duas variáveis não apenas têm uma baixa concordância, mas também podem diferir em termos da direção de suas modificações.<sup>(25)</sup> Mais ainda, recente estudo demonstrou que o problema é ainda maior para variáveis derivadas de dióxido de carbono: limites de concordância de 95% para  $PCO_2$  venosa-arterial e sua proporção para o conteúdo de oxigênio arterial menos venoso foram, respectivamente, de 8 mmHg e 1,48, o que é inaceitavelmente elevado.<sup>(21)</sup>

### Uso de um ponto de corte particular de $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ para o diagnóstico de metabolismo anaeróbico

Além disto, a identificação de metabolismo anaeróbico com base em um valor de corte da  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  é discutível. Uma vez que o início do metabolismo anaeróbico é indicado por aumentos abruptos no QR e não por um limiar particular,<sup>(9-11)</sup> critérios similares deveriam ser considerados para  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ . Isto é especialmente relevante quando se leva em consideração o fato de que o QR normal varia de 0,67 a 1,30.<sup>(26)</sup> Os amplos limites normais do QR são dependentes principalmente de gordura energética. Dietas com base exclusiva em carboidratos e superalimentação aumentam de forma consistente o QR, enquanto dietas com base em gorduras e jejum diminuem o QR.

Coerentemente, um estudo clínico demonstrou que a capacidade do valor absoluto de QR para predizer óbito ou síndrome de baixo débito cardíaco foi menor que a do lactato em pacientes de cirurgia cardíaca.<sup>(27)</sup> Embora o QR fosse mais alto nos não sobreviventes ( $0,83 \pm 0,08$  versus  $0,75 \pm 0,08$ ;  $p = 0,02$ ), os valores se encontravam

dentro da faixa normal. Assim, pontos de corte definidos de  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  ou QR não devem ser utilizados para detecção de metabolismo anaeróbico, mas sim aumentos abruptos destes parâmetros.

### Uso da saturação de oxigênio calculada em vez de medida para $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$

Outra limitação relevante de alguns estudos foi que a computação da  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  se baseou em valores de saturação de oxigênio calculados a partir de gases sanguíneos e curvas de dissociação de oxi-hemoglobina, em vez de mensurações realizadas por co-oximetria.<sup>(23,28-30)</sup> A saturação de oxigênio calculada não concorda com os valores medidos. Além disso, o erro de mensuração é propagado no cálculo da  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ . Ainda, mensurações pareadas de  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  com o mesmo analisador têm baixa reprodutibilidade, com limite de concordância de 95% de 1,22.<sup>(31)</sup>

### A viabilidade fisiológica de aumento da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ ser um reflexo da hipóxia tissular em pacientes críticos

Em modelos experimentais, o aumento do QR é um evento dramático, associado à morte iminente. Por exemplo, durante a hemodiluição progressiva, o QR só aumenta quando a hemoglobina atinge 1,2g%. Igualmente, durante sangramento progressivo, o QR aumenta quando a pressão arterial média chega abaixo dos 30mmHg.<sup>(11)</sup> Estas são condições extremas e óbvias, que não necessitam de monitoramento adicional ou de uma avaliação sensível da oxigenação tissular para sua identificação. Coerentemente, valores altos de  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  em pacientes com condições estáveis poderiam raramente refletir um metabolismo anaeróbico global, mas antes a presença de fatores que modificam a dissociação de dióxido de carbono da hemoglobina. Isto foi demonstrado em modelos experimentais, nos quais o QR e a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  tiveram fraca correlação. Nesses casos, anemia, acidose metabólica ou efeito de Haldane explicaram os achados de aumento da  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$ , mesmo quando o  $VO_2$  e o QR eram normais.<sup>(19)</sup> Além disto, em níveis mais altos de conteúdo de dióxido de carbono, o relacionamento linear entre o conteúdo e a pressão de dióxido de carbono é progressivamente perdido, e mínimas modificações no conteúdo de dióxido de carbono podem se associar com alterações maiores na  $PCO_2$ . Em pacientes, ainda não se realizou comparação direta entre  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  ou  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  e o QR. Assim, os valores de  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  devem ser interpretados com cautela em pacientes clinicamente estáveis.

## A utilidade clínica da $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$

Embora a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  possa não ser capaz de refletir o real valor do QR, esta proporção ainda pode refletir a severidade da doença crítica, por ser uma variável composta que é parcialmente dependente da hemoglobina e do excesso de base. Conseqüentemente, anemia e acidose metabólica podem, por si mesmos, produzirem elevada  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  e ser indicadores de uma condição grave ou preditores de desfecho desfavorável. Assim, presença de anemia e acidose metabólica podem ser responsáveis pela capacidade preditiva da  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ . A seguir, discutiremos as controvérsias relativas à  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  para predição de desfecho, dependência de suprimento de oxigênio e alterações microcirculatórias, e como alvo para ressuscitação.

## $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ para predição de desfechos e hiperlactatemia

Há vários anos, um estudo retrospectivo com 89 pacientes monitorados com cateter pulmonar identificou que a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  se mostrou preditor sensível de hiperlactatemia, com área sob a curva (ASC) Característica de Operação do Receptor (COR) de 0,85.<sup>(13)</sup> A  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  também foi mais elevada em pacientes com hiperlactatemia do que naqueles com lactato normal ( $2,0 \pm 0,9$  versus  $1,1 \pm 0,6$ ). Além disto, a sobrevivência aos 30 dias foi mais alta nos pacientes com  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  inferior a 1,4 do que nos que tinham proporção  $\geq 1,4$  (38% versus 20%). Apesar destes achados, a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  não foi significativamente diferente entre não sobreviventes e sobreviventes ( $1,7 \pm 1,0$  versus  $1,3 \pm 0,5$ ). Por outro lado, o lactato era mais baixo nos sobreviventes ( $2,0 \pm 1,5$  mmol/L versus  $5,4 \pm 6,1$  mmol/L). Embora o lactato e a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  tenham se correlacionado, e a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  tenha mostrado alguma associação com desfecho, o lactato foi melhor preditor de desfecho neste estudo.<sup>(13)</sup> Semelhantemente, em 135 pacientes com choque séptico, a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  e o lactato tiveram evolução temporal distinta em sobreviventes e não sobreviventes, porém apenas  $C_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  e lactato, e não a  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$ , apresentaram correlação com desfecho.<sup>(28)</sup>

Em outro estudo, realizado com 50 pacientes em choque,  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  e lactato no início do estudo foram mais baixos nos sobreviventes do que nos que não sobreviveram. O lactato, contudo, revelou melhor capacidade prognóstica (ASC COR de 0,73 e 0,81).<sup>(29)</sup> Uma série retrospectiva de 144 pacientes com choque séptico identificou que  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  e lactato mostraram capacidade similar para predizer a mortalidade

e a falência de órgãos, porém sua combinação foi superior.<sup>(30)</sup> Em outro estudo observacional com 35 pacientes em choque séptico, a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  foi forte preditor do comportamento do lactato, e ambas as variáveis se associaram com o desfecho.<sup>(32)</sup>

Em contraste, outros estudos mostraram que a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  tem baixa associação, quer com lactato quer com mortalidade. Em estudo multicêntrico de coorte prospectiva, que recrutou 363 pacientes em choque séptico, a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  não conseguiu distinguir os pacientes com altos níveis de lactato ou com baixa depuração de lactato dos pacientes com níveis baixos de lactato e depuração adequada desta substância.<sup>(33)</sup> Em outro estudo observacional de 23 pacientes sépticos, nem  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  nem  $P_{mv-a}CO_2/C_{a-mv}O_2$  distinguiram sobreviventes de não sobreviventes.<sup>(21)</sup>

Em resumo, os resultados são conflitantes no que se refere ao relacionamento entre  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  e mortalidade. Parece que  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  alta tem algumas implicações prognósticas aparentemente similares às do lactato. Há também relatos conflitantes quanto ao relacionamento entre  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  e lactato. Entretanto, há grande heterogeneidade entre os estudos.

## $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ como preditor de dependência de suprimento de oxigênio

O aumento no  $VO_2$  em resposta ao  $DO_2$  elevado se caracteriza como dependência de suprimento de oxigênio. Embora a dependência de suprimento de oxigênio possa revelar a presença de um déficit de oxigênio, seu real significado é controverso. Como tanto  $VO_2$  quanto  $DO_2$  são, em geral, calculados a partir de uma variável compartilhada (débito cardíaco), e a magnitude das alterações nas variáveis calculadas também é pequena, há um risco considerável de acoplamento matemático dos dados. Assim, a dependência de suprimento de oxigênio às vezes não é um real, mas um artefato. Contudo, diferentes estudos tiveram como objetivo demonstrar que a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  é um preditor da dependência de suprimento de oxigênio.

Em 25 pacientes com choque, nos quais o débito cardíaco aumentou em resposta à infusão de 500 mL de solução salina, o  $VO_2$  aumentou em 14 pacientes e permaneceu inalterado em 11 pacientes.<sup>(14)</sup> O lactato ( $5,5 \pm 4,0$  mmol/L versus  $2,3 \pm 1,1$  mmol/L) e a  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$  ( $2,3 \pm 0,8$  versus  $1,3 \pm 0,5$ ) foram mais altos nos pacientes com dependência de suprimento de oxigênio. Ambas as variáveis, lactato e  $P_{cv-a}CO_2/C_{a-cv}O_2$ , mostraram grandes valores de ASC COR para predição de aumento do  $VO_2$  ( $0,94 \pm 0,05$  e  $0,91 \pm 0,06$ , respectivamente). Outro estudo, conduzido com 51 pacientes em choque séptico e

responsivos a fluidos, também mostrou elevados níveis de lactato e  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  em pacientes com dependência de suprimento de oxigênio, porém lactato teve ASC COR menor (0,745 *versus* 0,965).<sup>(15)</sup> Em contraste, em 92 pacientes que responderam a fluidos admitidos à UTI cardiotorácica, a  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  não foi capaz de prever aumento no  $VO_2$  (ASC COR = 0,52).<sup>(34)</sup> Em outro pequeno estudo em 17 pacientes de cirurgia cardíaca, a  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  foi novamente incapaz de prever dependência de suprimento de oxigênio (ASC COR = 0,64).<sup>(35)</sup>

Assim, os resultados são inconclusivos. Mais ainda, nesses estudos, o  $VO_2$  foi calculado a partir de amostras de sangue venoso central e não misto, o que gera ainda mais incertezas metodológicas a respeito da interpretação dos resultados.

### **$P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$ como preditor de alterações microcirculatórias**

Um estudo observacional descreveu correlação entre  $C_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$  e a proporção de vasos sublinguais perfundidos em pacientes com choque séptico.<sup>(23)</sup> Outro estudo clínico, contudo, não encontrou qualquer correlação de  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  ou  $P_{mv-a} CO_2/C_{a-mv} O_2$  com a circulação sublingual.<sup>(21)</sup>

### **$P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$ como alvo para ressuscitação**

Apenas um estudo avaliou a utilidade da  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  como alvo para ressuscitação.<sup>(36)</sup> Em um ensaio randomizado controlado, 228 pacientes foram designados para ressuscitação com alvo baseado em

$P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  ou  $S_{cv} O_2$ . Não se observaram diferenças em termos de mortalidade, falência de órgãos, tempo de permanência ou outros desfechos secundários.

## **CONCLUSÕES**

O uso clínico da  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  como marcador substituto do quociente respiratório é controverso. Primeiramente, o aumento do quociente respiratório secundário a reduções críticas do transporte de oxigênio é um evento dramático e com risco à vida, que porém é facilmente observável e provavelmente não demandaria monitoramento adicional. Visto que o início do metabolismo anaeróbico é indicado pelo súbito aumento no quociente respiratório e que a faixa de quociente respiratório normal é ampla, a utilização de um ponto de corte definido de 1,4 para  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  não faz sentido. A  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  é mais dependente de fatores que modificam a dissociação de dióxido de carbono da hemoglobina do que do quociente respiratório. Alguns estudos experimentais demonstraram que o quociente respiratório e a  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  podem apresentar comportamentos distintos em diferentes modelos. Estudos clínicos realizados com pacientes críticos demonstraram resultados controversos com relação à capacidade da  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  para prever desfechos, hiperlactatemia, anomalias microvasculares e dependência de suprimento de oxigênio. Um ensaio randomizado controlado também demonstrou que a  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  é inútil como alvo para ressuscitação. Consequentemente, a  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  deve ser interpretada com cautela em pacientes críticos.

## **ABSTRACT**

The central venous minus arterial carbon dioxide pressure to arterial minus central venous oxygen content ratio ( $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$ ) has been proposed as a surrogate for respiratory quotient and an indicator of tissue oxygenation. Some small observational studies have found that a  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2 > 1.4$  was associated with hyperlactatemia, oxygen supply dependency, and increased mortality. Moreover,  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  has been incorporated into algorithms for tissue oxygenation evaluation and resuscitation. However, the evidence for these recommendations is quite limited and of low quality. The goal of this narrative review was to analyze the methodological bases, the pathophysiologic foundations, and the experimental and clinical evidence supporting the use of  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  as a surrogate for respiratory quotient. Physiologically, the increase in respiratory quotient secondary to critical reductions in oxygen transport is a life-threatening and dramatic event. Nevertheless, this event is easily

noticeable and probably does not require further monitoring. Since the beginning of anaerobic metabolism is indicated by the sudden increase in respiratory quotient and the normal range of respiratory quotient is wide, the use of a defined cutoff of 1.4 for  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  is meaningless. Experimental studies have shown that  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  is more dependent on factors that modify the dissociation of carbon dioxide from hemoglobin than on respiratory quotient and that respiratory quotient and  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  may have distinct behaviors. Studies performed in critically ill patients have shown controversial results regarding the ability of  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  to predict outcome, hyperlactatemia, microvascular abnormalities, and oxygen supply dependency. A randomized controlled trial also showed that  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  is useless as a goal of resuscitation.  $P_{cv-a} CO_2/C_{a-cv} O_2$  should be carefully interpreted in critically ill patients.

**Keywords:** Anaerobiosis; Respiration; Oxygenation; Carbon dioxide; Respiratory quotient; Critical illness

## REFERÊNCIAS

- Vincent JL, Quintairo E, Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care*. 2016;20(1):257.
- Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2118-25.
- Kushimoto S, Akaishi S, Sato T, Nomura R, Fujita M, Kudo D, et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Med Surg*. 2016;3(4):293-7.
- Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-64.
- PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, Canter RR, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock - a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2223-34.
- Diaztagle Fernández JJ, Rodríguez Murcia JC, Sprockel Díaz JJ. Venous-to-arterial carbon dioxide difference in the resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review. *Med Intensiva*. 2017;41(7):401-10.
- Dubin A, Henriquez E, Hernández G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(3):173-80.
- Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation*. 1990;81(1 Suppl):II14-30.
- Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med*. 1995;23(3):545-52.
- Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Sottile P, Badie J, et al. End-tidal CO<sub>2</sub> pressure determinants during hemorrhagic shock. *Intensive Care Med*. 2000;26(11):1619-23.
- Ferrara G, Kanoore Edul VS, Martins E, Canales HS, Canullán C, Murias G, et al. Intestinal and sublingual microcirculation are more severely compromised in hemodilution than in hemorrhage. *J Appl Physiol* (1985). 2016;120(10):1132-40.
- Ultman JS, Bursztein S. Analysis of error in the determination of respiratory gas exchange at varying FIO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;50(1):210-6.
- Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schaulviège F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):272-7.
- Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013;41(6):1412-20.
- Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):10.
- Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1801-4.
- Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1958-69.
- Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med*. 2019;45(1):82-5.
- Dubin A, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Martins E, Canales HS, Canullán C, et al. Venoarterial PCO<sub>2</sub>-to-arteriovenous oxygen content difference ratio is a poor surrogate for anaerobic metabolism in hemodilution: an experimental study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):65.
- Ferrara G, Edul VS, Canales HS, Martins E, Canullán C, Murias G, et al. Systemic and microcirculatory effects of blood transfusion in experimental hemorrhagic shock. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5(1):24.
- Dubin A, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Rizzo Vazquez A, Enrico C. Poor agreement in the calculation of venoarterial PCO<sub>2</sub> to arteriovenous O<sub>2</sub> content difference ratio using central and mixed venous blood samples in septic patients. *J Crit Care* 2018;48:445-50.
- Douglas AR, Jones NL, Reed JW. Calculation of whole blood CO<sub>2</sub> content. *J Appl Physiol* (1985). 1988;65(1):473-7.
- Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madrián HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2016;42(2):211-21.
- Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30(8):1572-8.
- Gutierrez G, Comignani P, Huespe L, Hurtado FJ, Dubin A, Jha V, et al. Central venous to mixed venous blood oxygen and lactate gradients are associated with outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1662-8.
- McClave SA, Lowen CC, Kleber MJ, McConnell JW, Jung LY, Goldsmith LJ. Clinical use of the respiratory quotient obtained from indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27(1):21-6.
- Piot J, Hébrard A, Durand M, Payen JF, Albaladejo P. An elevated respiratory quotient predicts complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: an observational pilot study. *J Clin Monit Comput*. 2019;33(1):145-53.
- Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2015;41(5):796-805.
- Shaban M, Salahuddin N, Kolko MR, Sharshir M, AbuRageila M, AlHussain A. The Predictive Ability of PV-ACO<sub>2</sub> Gap and PV-ACO<sub>2</sub>/CA-VO<sub>2</sub> Ratio in Shock: A Prospective, Cohort Study. *Shock*. 2017;47(4):395-401.
- Zhou J, Song J, Gong S, Li L, Zhang H, Wang M. Persistent hyperlactatemia-high central venous-arterial carbon dioxide to arterial-venous oxygen content ratio is associated with poor outcomes in early resuscitation of septic shock. *Am J Emerg Med*. 2017;35(8):1136-41.
- Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, et al. Repeatability of blood gas parameters, PCO<sub>2</sub> gap, and PCO<sub>2</sub> gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(3):e415.
- Mesquida J, Saludes P, Guartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2015;19:126.
- 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;119(2):239-48.
- Abou-Arab O, Braik R, Huetter P, Bouhemad B, Lorne E, Guinot PG. The ratios of central venous to arterial carbon dioxide content and tension to arteriovenous oxygen content are not associated with overall anaerobic metabolism in postoperative cardiac surgery patients. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205950.
- Fischer MO, Bonnet V, Lorne E, Lefrant JY, Rebet O, Courteille B, Lemétayer C, Parianti JJ, Gérard JL, Fellahi JL, Hanouz JL; French Hemodynamic Team. Assessment of macro- and micro-oxygenation parameters during fractional fluid infusion: A pilot study. *J Crit Care*. 2017;40:91-8.
- Su L, Tang B, Liu Y, Zhou G, Guo Q, He W, et al. P(v-a)CO<sub>2</sub>/C(a-v)O<sub>2</sub>-directed resuscitation does not improve prognosis compared with SvO<sub>2</sub> in severe sepsis and septic shock: A prospective multicenter randomized controlled clinical study. *J Crit Care*. 2018;48:314-20.