

Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas

Dissertação de Mestrado

Cláudio Zachia Alan

Porto Alegre 2014-05-15

Cláudio Zachia Alan

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A SATURAÇÃO TECIDUAL DE OXIGÊNIO APÓS
VENOCLUSÃO E A SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL.**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em Ciências
Pneumológicas para obtenção de título
de Mestre.

Orientador: Prof. Gilberto Friedman

Porto Alegre

2015

Agradecimentos

A Leni e Theresinha, mãe e tia, as primeiras professoras que plantaram a semente, regaram a planta e podaram os galhos, apoiadas apenas na esperança do fruto.

A Silvia Marasco, meu grande amor, que foi ao longo desse projeto namorada, noiva e esposa, reinventando-se a cada vez de uma forma melhor e mais fantástica, sempre me deixando estimulado e feliz. Mantê-la orgulhosa sempre foi, e é, minha maior meta.

A Ricardo Noal, amigo e colega. Ambos sabemos de meu débito com ele.

Infelizmente, não nos vemos tanto quanto eu gostaria, mas o mérito dos catalisadores não está em sua quantidade, mas na capacidade de gerar reações e novos produtos.

A Matheus Schueigart, amigo e colega que, generosamente, doou de seu pouco tempo para quem não tinha nenhum. O tempo é rei, mas mais nobre é quem o doa de forma tão altruística.

A Alexandre Lima, grande amigo, cuja paciência e altruísmo já seriam um exemplo pessoal e profissional, mas, além disso, da forma mais simples e gentil, foi capaz de me expor a um novo mundo de novas fronteiras e desafios

A Gilberto Friedman, professor e amigo, sem o qual nada seria possível. A qualidade de professor é algo raro e precioso que com dedicação e paciência nos guiam por caminhos que, certamente, poderiam fazer de forma mais rápida e eficiente, eles mesmos. No entanto, apesar de tudo, ainda mais rara e preciosa foi sua qualidade de amigo ao longo dos anos.

SUMÁRIO

Resumo	8
1. Introdução	10
2. Revisão Bibliográfica	14
2.1. Choque: desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio	14
2.2. Saturação venosa	15
2.2.1. Saturação venosa mista	15
2.2.2. Saturação venosa central versus mista	17
2.3. Saturação tecidual de oxigênio	19
2.3.1. Fisiologia	19
2.3.2. Aferição da saturação tecidual e saturação venosa periférica: Espectroscopia da luz de espectro quase infravermelho (Near Infrared Spectroscopy-NIRS)	20
2.3.2.1 . Oclusão venosa e Medição da SvO ₂ periférica com NIRS	23
2.3.3. Saturação tecidual no paciente crítico	24
2.3.3.1. Valor prognóstico	24
2.4. Saturação venosa mista, Saturação venosa central, Saturação tecidual de O ₂ e Saturação venosa periférica de O ₂	25
3. Conclusão	28
4. Justificativa	29
5. Objetivos	29
6. Artigo	30
Abstract	31
Introduction	33
Material and Methods	35
Results	37
Discussion	38
Table 1	42
Table 2	43
Figure 1	44
Figure 2	45
Figure 3	46
7. Referências	47

LISTA DE TABELAS

Table 1. Patient's characteristics.

Table 2. Central venous oxygen saturation and VO-derived StO₂ parameters stratified by the StO₂ probe type

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. An example of the StO_2 pattern during VO in a healthy volunteer.

Figure 2. The correlation between $ScvO_2$ and StO_2 (probes 15 mm and 25 mm) after 100 seconds of VO in patients.

Figure 3. Tissue oxygen saturation after 100 sec. of venous occlusion ($100-StO_2$) for both probes tracks Central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) on day two.

LISTA DE ABREVIATURAS

- CaO₂- Conteúdo arterial de oxigênio
CAP- Cateter de artéria pulmonar
CO- Débito cardíaco
CvO₂- Conteúdo venoso de oxigênio
DO₂- Oferta de oxigênio
EO₂- Taxa de extração de oxigênio
EUA-Estados Unidos da América
Hb- Hemoglobina
HbO₂- Hemoglobina saturada de oxigênio
Mb- Mioglobina
MbO₂- Mioglobina saturada de oxigenio
NIRS- Espectroscopia quase infravermelho
PaO₂- Pressão arterial de oxigênio
SaO₂- Saturação arterial de oxigênio
ScvO₂- Saturação venosa central
SmvO₂- Saturação venosa mista
SpO₂- Pressão de O₂ transcutânea
StO₂- Saturação tecidual de oxigênio
100-StO₂- StO₂ value after 100 seconds of VO
m-StO₂-minimal StO₂
r-StO₂-resting StO₂
SvO₂- Saturação venosa de oxigênio
USA-United States of America
UTI-unidade de tratamento intensivo
VO- venoclusão
VO₂- Consumo de oxigênio
VO StO₂- StO₂ de venoclusão

Resumo

Introdução: A saturação de oxigênio venoso central ($ScvO_2$) tem sido defendida como um substituto da saturação de oxigênio no sangue venoso misto. Seria interessante encontrar uma técnica não-invasiva para estimar a $ScvO_2$. A espectroscopia próxima do infravermelho (NIRS) é uma técnica não-invasiva para monitorar a saturação de oxigênio tecidual (StO_2). Utilizando o método de oclusão venosa (VO), no antebraço, o volume de sangue venoso aumenta. NIRS na posição tenar irá refletir a diminuição na StO_2 que em última instância irá reproduzir a SvO_2 da parte superior do braço. Se a SvO_2 do braço é um componente importante do $ScvO_2$, ambas as variáveis podem correlacionar.

Objetivo: Para testar a hipótese de que StO_2 tenar por NIRS depois da VO pode estimar a $ScvO_2$ em uma população de pacientes criticamente enfermos.

Métodos: Estudo prospectivo observacional em pacientes adultos sob ventilação mecânica em 24h de internação na UTI, após a reanimação inicial. A oxigenação tecidual derivada foi monitorada através do espectrômetro Tissue InSpectra Spectrometer Modelo 650 (Hutchinson Technology Inc., Hutchinson, MN, EUA), com um probe múltiplo (15 e 25 mm) sobre a eminência tenar. Primeiro foi aplicada a oclusão venosa (VO) em voluntários, saudáveis, na parte superior do braço para investigar quanto tempo a VO era tolerada, e estudar o padrão de mudança da StO_2 durante a VO. Um esfigmomanômetro com manguito pneumático, colocado no antebraço, foi inflado a uma pressão de 30 mmHg, acima da pressão diastólica, até que tenha alcançado uma linha de platô e desinflado a 0 mmHg. Os parâmetros derivados da StO_2 após a VO foram divididos em dois componentes: StO_2 em repouso ($r-StO_2$) e a mínima StO_2 no final da VO ($m-StO_2$).

O sangue foi coletado a partir de uma linha central colocado na veia cava superior para medir a ScvO₂. A StO₂ foi monitorizada com o probe sobre a eminência tenar. O manguito foi colocado em torno do antebraço e insuflado a uma pressão 30 mmHg acima da pressão diastólica durante 5 minutos (limite de tempo derivada de voluntários saudáveis) ou até que um platô de StO₂ fosse atingido. Após a conclusão da VO, o manguito era esvaziado a 0 mmHg. Os parâmetros StO₂ derivados após a VO foram divididos em três componentes: r-StO₂, m-StO₂, e o tempo médio que a StO₂ atingiu a ScvO₂ do paciente. O valor da StO₂ no tempo médio foi posteriormente comparada com a ScvO₂.

Resultados: Todos os voluntários (n = 9) toleraram a VO. O tempo médio para a tolerabilidade e platô da StO₂ foi 7 ± 1 minutos. Considerando-se que os voluntários saudáveis toleraram mais de 5 minutos de VO, utilizou-se 5 minutos como um tempo de VO para ser aplicada nas pacientes. Foram estudados 22 pacientes internados na UTI durante 3 dias consecutivos. O tempo médio para que a StO₂ equiparasse a ScvO₂ foi de 100 segundos e 95 segundos (probes de 15 mm e de 25 mm). O valor da StO₂ a 100 segundos ([100-StO₂] 15 milímetros: 74 ± 7%, 25 mm: 74 ± 6%) foi então usado para comparar com ScvO₂ (75 ± 6%). A 100-StO₂ correlacionou-se com a ScvO₂ (15 mm: R² = 0,63, 25 milímetros: R² = 0,67, p <0,001), sem discrepância importante na análise de Bland Altman.

Conclusão: A ScvO₂ pode ser estimada a partir da StO₂, durante um teste de VO. Medidas não-invasivas freqüentes de StO₂ para estimar a ScvO₂, depois de um teste de oclusão venosa, são viáveis.

1. INTRODUÇÃO

Choque pode ser definido como hipóxia tecidual, secundária a um desequilíbrio entre a oferta de oxigênio (DO_2 -oxygen delivery) e o consumo de oxigênio (VO_2 -oxygen consumption). A taxa de extração de oxigênio, pelos tecidos reflete o balanço entre o DO_2 e o VO_2 . O equilíbrio entre o DO_2 e o VO_2 pode se alterar quando (1) o transporte de oxigênio é insuficiente para a demanda tecidual de oxigênio, levando as células a aumentarem a extração de oxigênio ou (2) quando a capacidade de extração de oxigênio pelas células está diminuída(1). A hipóxia tecidual não reconhecida e não tratada aumenta a morbidade e a mortalidade. A detecção de hipóxia tecidual é, portanto, de importância vital(2). Achados físicos, sinais vitais, medição da pressão venosa central e débito urinário são importantes, mas insuficientes para o diagnóstico da presença de hipóxia tecidual(3).

A taxa de extração de O_2 pode ser estimada pela saturação de oxigênio no sangue venoso misto($SmvO_2$) que é aferida na artéria pulmonar(4). A $SmvO_2$ quando diminuída reflete a diminuição de um dos componentes do transporte de oxigênio, seja ele o conteúdo arterial de oxigênio (O_2) ou o fluxo sanguíneo. Quando muito aumentada e associada à má perfusão, pode refletir que a capacidade de extração de O_2 está diminuída.

Na maior parte dos cenários, a $SmvO_2$ foi substituída pela saturação venosa central ($ScvO_2$), aferida na veia cava superior, desde que uso do cateter de artéria pulmonar teve suas indicações cada vez mais restritas(4-6). Por outro lado, a $ScvO_2$ tem aceitável paralelismo com a $SmvO_2$, tornando-se um parâmetro de uso corrente, pois depende apenas da presença de um cateter central que a maioria dos

pacientes graves necessitam. Ainda assim, é necessário a retirada de sangue ou o uso de cateteres com fibra-ótica que são caros(7).

A busca por métodos ainda menos invasivos é cada vez mais atrativa, pois a invasão tem os seus riscos para o paciente. A saturação tecidual de oxigênio (StO_2) é uma mistura dos componentes venoso e arterial da circulação periférica. A persistência de valores reduzidos de StO_2 está relacionada a disfunção orgânica e pior prognóstico(8-12). Esta redução, mesmo após concluídos os esforços de ressuscitação global, pode representar choque vigente. Vários estudos demonstram que a redução da StO_2 está associada a alterações da perfusão periférica e, eventualmente, a microcirculação alterada(9;13;14).

Recentemente, a avaliação da StO_2 , como um substituto para a $ScvO_2$ ganhou interesse (15;16). Fisiologicamente a StO_2 é inferior à saturação arterial e superior à $SmvO_2$ por ser o resultado da mistura dos componentes venoso e arterial. A forma de avaliar a relação entre os dois parâmetros é ainda discutida.

Podbregar e Mozina estudaram a relação entre StO_2 e $ScvO_2$ em pacientes com insuficiência cardíaca sépticos e não sépticos pela técnica de NIRS(16). Eles hipotetizaram que a StO_2 poderia estimar a $ScvO_2$ em pacientes com capacidades de extração de O_2 preservadas e dissociar-se em pacientes nos quais a extração de O_2 está prejudicada. O racional fisiológico baseava-se na idéia que o sangue que flui através dos membros superiores contribui significativamente ao fluxo na veia cava superior. Os achados deles mostram que a StO_2 não estima a SvO_2 em pacientes sépticos, mas a StO_2 correlaciona-se significativamente com a $ScvO_2$ e mostra uma excelente correlação com as mudanças da mesma nos não sépticos. Em outro

estudo, os mesmos autores exploraram outro aspecto desta relação(15). A $ScvO_2$ é um pouco maior que a $SmvO_2$ porque em choque, o sangue é redistribuído do território vascular esplâncnico e renal para o coração e cérebro. Os autores mostram que se a microcirculação do músculo esquelético está prejudicada, especialmente a taxa de desoxigenação, durante um teste de oclusão arterial, é possível prever a discrepância entre $ScvO_2$ e $SmvO_2$. Neste estudo, também com pacientes sépticos e com insuficiência cardíaca, a discrepância foi de 9,4%. A mesma correlacionou-se com a taxa de desoxigenação da StO_2 . O conjunto destes dois estudos sugere que a StO_2 pode ser usada para estimar a SvO_2 e, mais importante, a tendência de mudança da StO_2 pode ser um substituto para as mudanças na $ScvO_2$.

A aferição da SvO_2 não invasiva, pode ser muito útil em um cenário que a invasão é perigosa ou difícil como na neonatologia. Yoxall e Weindling estudaram 16 neonatos e desenvolveram um método não invasivo, facilmente reproduzível de medição da SvO_2 periférica, usando NIRS-Near Infrared Spectroscopy(17). Ao invés de aplicarem a oclusão arterial, eles realizaram a oclusão venosa do membro superior(17;18). Assim, se o sangue venoso do membro superior contribui de forma significativa para a $ScvO_2$, as alterações da SvO_2 periférica refletiriam as mudanças na $ScvO_2$.

Contudo, a determinação da $ScvO_2$ por StO_2 é difícil já que as diferenças entre os compartimentos sistêmico e microcirculatório são muito complexas em pacientes críticos. Nós especulamos que a melhor forma de assemelhar a StO_2 com a $ScvO_2$ seja através da estagnação venosa e não arterial. Com a venoclusão do

membro superior seria possível aumentar o componente venoso na região de aferição da StO_2 .

A nossa hipótese é que a StO_2 se aproxima da $ScvO_2$ após o aumento do conteúdo venoso da StO_2 por venoclusão do membro superior. O objetivo é avaliar se a StO_2 se correlaciona com a $ScvO_2$, após a venoclusão e, identificar um tempo médio de equivalência destas variáveis.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Choque: desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio:

Em condições fisiológicas, quando os substratos metabólicos são supridos, o consumo de oxigênio (VO_2) é determinado pelas condições metabólicas(2). Portanto, quando a entrega de oxigênio varia, o permanece estável por variações na taxa de extração de oxigênio. Esse fenômeno é chamado de independência do VO_2 na entrega de oxigênio(19).

Quando a entrega de oxigênio atinge um valor crítico, a capacidade de extrair oxigênio é máxima e o VO_2 torna-se dependente da DO_2 (1;20). Assim, mesmo que os mecanismos adaptativos estejam íntegros, se as necessidades metabólicas não são supridas sobrevém o choque. Além disso, algumas situações patológicas alteram as capacidades de extração, tornando mais precoce esse valor crítico, como na sepse. A relação da entrega de oxigênio e do VO_2 foi estudada em modelos animais de choque por hipofluxo (obstrutivo, hemorrágico) e hiperdinâmico (sepse), bem como em pacientes. Friedman e col. publicaram um estudo que reproduz a relação em paralelo a ressuscitação hemodinâmica(1). Eles mostraram em dez pacientes que durante a ressuscitação inicial, o VO_2 aumentava em paralelo ao aumento do DO_2 . Num segundo momento, já ressuscitados, o VO_2 não aumentava mais com alterações do DO_2 . Interessante foi notar que o lactato sanguíneo e o número de disfunções orgânicas estavam elevados quando o VO_2 dependia do DO_2 e diminuía ou normalizavam após a ressuscitação.

Portanto, os estados de choque se caracterizam por uma entrega de oxigênio insuficiente (dependência do VO_2 no DO_2), que quando subtratados levam a hipóxia tecidual, disfunção celular e a morte(3;21-23). É essencial a interrupção desse ciclo o mais breve possível, portanto, a ressuscitação adequada do estado de choque, principalmente nas suas primeiras horas, dá mais chance de sobrevivência ao paciente(24;25).

A extração de oxigênio é a variável de oxigenação que melhor reflete se existe potencial para um desequilíbrio entre o DO_2 e o VO_2 . Quando a taxa de extração de oxigênio estiver aumentada, a mesma sinaliza que provavelmente, existe uma redução do DO_2 (26).

2.2. Saturação venosa

2.2.1. Saturação venosa mista

A saturação venosa mista ($S_{mv}O_2$) é a mistura completa de todo o conteúdo venoso que acontece na artéria pulmonar. Os sangues venosos provenientes (a) da veia cava superior, oriunda do cérebro, parte da caixa torácica (músculos respiratórios) e do restante da metade superior do corpo; (b) do seio coronariano; (c) das veias tebesianas; e (d) da veia cava inferior, compreendendo o sistema hepato-esplâncnico, membros inferiores e restante da metade inferior do corpo; somente se misturam na artéria pulmonar após passarem por todo o coração direito(4).

A saturação do sangue venoso, encontrado ali, pode indicar se um desequilíbrio entre oferta e demanda está presente, se a mesma refletir a taxa de extração de oxigênio(27). Este desequilíbrio pode ocorrer por redução do conteúdo arterial (hipoxemia e/ou anemia) ou inadequação do fluxo sanguíneo para a condição metabólica (débito cardíaco insuficiente). Quando a hipoxemia não coexistir, a redução da $SmvO_2$ reflete a extração de oxigênio, seja por diminuição do transporte (anemia ou fluxo sanguíneo inadequado), por um aumento de demanda de oxigênio (inflamação sistêmica, outros estados hipercatabólicos, ou aumento das necessidades de O_2 fisiológicas como no despertar ou agitação)(7).

A relação entre a $SmvO_2$ e taxa de extração pode ser entendida, quando analisamos a mesma pelas fórmulas de cálculo das variáveis de oxigenação. A entrega de oxigênio é determinada pela fórmula:

$$(1) DO_2 = CO \times CaO_2$$

CO é o débito cardíaco e CaO_2 é o conteúdo arterial de oxigênio.

$$(2) CaO_2 = (1,36 \times [Hb] \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$$

Já o consumo de oxigênio (VO_2) é obtido através do produto do débito cardíaco pela diferença arteriovenosa de oxigênio:

$$(3) VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$$

O conteúdo venoso (CvO_2) é determinado pela fórmula:

$$(4) CvO_2 = (1,36 \times [Hb] \times SvO_2) + (0,003 \times PvO_2)$$

A taxa de extração de oxigênio é expressa pela razão:

$$(5) \text{EO}_2 = \text{VO}_2 / \text{DO}_2$$

Simplificando,

$$(6) \text{EO}_2 = [\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2] / \text{CaO}_2$$

$$(7) \text{EO}_2 = (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) / \text{CaO}_2$$

$$(8) \text{EO}_2 = (\text{Hb} \times 1,36 \times \text{SvO}_2) - (\text{Hb} \times 1,36 \times \text{SaO}_2) / (\text{Hb} \times 1,36 \times \text{SaO}_2)$$

*negligencia-se o oxigênio dissolvido que minimamente contribui para o conteúdo de oxigênio

$$(9) \text{EO}_2 = \text{SvO}_2 - \text{SaO}_2 / \text{SaO}_2$$

Se a SaO₂ for mantida próxima de 100%, podemos ainda simplificar a relação:

$$(10) \text{EO}_2 \sim \text{SvO}_2 \text{ ou } \text{SvO}_2 \sim \text{VO}_2 / \text{CO}$$

Os valores normais da SmvO₂ variam entre 65 e 80%. Sempre que a saturação cair abaixo de 60-65% na ausência de hipoxemia, pode estar indicando uma taxa de extração aumentada. Quando os valores de saturação venosa são maiores que 85%, se existe evidência de hipóxia tecidual indica que existe uma diminuição da capacidade de extrair oxigênio de demanda aumentada(28;29). Quando a hipoperfusão é ausente, o aumento da SmvO₂ reflete fluxo luxuriante, ou seja, existe um excesso de entrega para a demanda metabólica dos tecidos.

2.2.2. Saturação venosa central versus mista

A aferição da SmvO₂ obriga colocação de um cateter na artéria pulmonar. O cateter de artéria pulmonar (CAP) permite avaliar vários parâmetros fisiológicos

(pressões intracardíacas, débito cardíaco). Contudo, os custos do equipamento, suas complicações, novas formas de medição do débito e ausência de benefício comprovado levaram a uma redução drástica do uso do cateter de artéria pulmonar ao longo dos anos(30-32).

Muito mais comuns são os acessos venosos centrais que, quando instalados em circulação superior, como veias jugular interna ou subclávia, nos fornecem amostra de sangue próximo ao átrio, nos permitindo obter a saturação venosa central (ScvO₂).

A ScvO₂ em condições fisiológicas é usualmente menor que a SmvO₂, porque a extração de oxigênio da metade superior do corpo (ex. cérebro) é maior do que a da metade inferior(4). Em situações de choque, a ScvO₂ é em média 7% mais elevada, pois o território hepatoesplâncnico que tem papel fundamental no choque acaba por extrair mais oxigênio e diminui a SvO₂ vinda da cava inferior. Mesmo assim, a correlação com a SmvO₂ é clinicamente aceitável e as mudanças em resposta a terapêutica são paralelas(4-6). A análise da ScvO₂ avalia se entrega de oxigênio está adequada à demanda, além de contribuir como uma meta de ressuscitação, principalmente para as primeiras horas de choque², usando os mesmos princípios aplicados a SmvO₂(25;28).

Os estudos clínicos que avaliam a ScvO₂ e mista como um alvo de ressuscitação mostram resultados desuniformes(25;33). Não é surpresa, pois as alterações na SvO₂ não são sinônimo de hipoperfusão tecidual, mas de mudanças na extração do oxigênio que reflete a relação DO₂/VO₂. Ainda assim, os estudos que

combinam a SvO₂ mista ou central como meta de ressuscitação a outros parâmetros de hipoperfusão (ex. lactato) mostram que a mesma alerta e auxilia a correção da anormalidade hemodinâmica(24;25). Vários estudos clínicos demonstram a utilidade da ScvO₂ para a ressuscitação para avaliar a necessidade de transfusão, ou mesmo para entender a falha no desmame difícil da ventilação mecânica(34;35). Por isso, a ScvO₂ é hoje um alvo ou meta comumente usada a beira do leito para tomar decisões a cerca da ressuscitação de pacientes críticos.

No entanto, para obtenção desses valores é necessária amostra de sangue venoso obtido de cateter venoso central em circulação superior (veias subclávia ou jugular interna) ou por oximetria. A punção desses vasos apesar de rotineira não está livre de complicações e para o procedimento são necessários tempo e expertise, nem sempre prontamente disponíveis em situações de urgência, levando a um interesse constante por medidas não invasivas e rápidas de avaliação da extração de oxigênio tecidual e em última análise do estado do choque(36;37).

2.3. Saturação tecidual de oxigênio (StO₂)

2.3.1. Fisiologia

StO₂ representa a quantificação da proporção de hemoglobina oxigenada de hemoglobina total na microcirculação de um volume de tecido iluminado e é um número absoluto(8;37). A medição de StO₂ é tomada por uma luz não invasiva, de fibra óptica que ilumina tecidos abaixo de um sensor, colocado sobre a pele. StO₂ correlaciona-se bem com outros meios aceitos de medir a saturação de oxigênio e os

resultados destes estudos demonstram que a StO_2 é uma medida válida da saturação de oxigênio da hemoglobina.

Anteriormente havia dois tipos básicos de medições da oxigenação- da saturação de oxigênio da hemoglobina no sangue e pressão parcial de oxigênio. Posteriormente passou-se a medir a pressão de O_2 transcutânea (SpO_2) que mede apenas a pressão parcial de oxigênio da pele.

Medições da StO_2 diferem das medições de SaO_2 fornecidos por oximetria de pulso. StO_2 é uma medida da saturação de oxigênio na microcirculação, em que o oxigênio é trocado com o tecido e, portanto, uma medida local. A oximetria de pulso, que também usa luz quase infravermelha, mede a saturação sistêmica de oxigênio do sangue arterial. A StO_2 avalia a oxigenação em várias profundidades de tecido - pele, tecido subcutâneo e músculo.(8)

Medidas de StO_2 , portanto, mudam com as mudanças nas condições locais de oferta e consumo no tecido, e a SaO_2 não. Porque nenhum oxigênio é trocado entre as grossas paredes das artérias e o tecido, SaO_2 é bastante constante, independentemente se o local de medição é o lóbulo da orelha, dedo, ou dedo grande do pé. Além disso, a SaO_2 requer um fluxo pulsátil, enquanto leituras de StO_2 , não.

2.3.2. Aferição da saturação tecidual e saturação venosa periférica: Espectroscopia da luz de espectro quase infravermelho (Near Infrared Spectroscopy-NIRS)

A SvO₂ periférica pode ser medida por co-oximetria do sangue venoso, mas este método é limitado pois mede apenas a vasculatura mais superficial e pode não representar adequadamente a SvO₂ periférica. Além disso, a metodologia disponível é a co-oximetria pulsátil, o que limita ainda mais a técnica de aferição. Portanto, esta revisão só fará referência ao uso de NIRS

É uma nova técnica, não invasiva, para avaliar a saturação tecidual de oxigênio (StO₂). O uso de ondas eletromagnéticas na medicina é lugar comum desde a difusão maciça do raio X, principalmente, para fins diagnósticos. No entanto, apenas no fim dos anos 70, foram descritos os primeiros trabalhos com luz quase infravermelha em medicina(38).

Utilizado originalmente em agronomia, esse espectro eletromagnético compreende uma frequência pouco acima do infravermelho e sua penetração nos tecidos permite que seja absorvida pelos cromóforos das oxi e desoxihemoglobinas e da mioglobina, podendo assim calcular um misto de saturação arterial e venosa microcirculatória(39).

A medição da StO₂ é rápida, fácil, continua e não invasiva. Medida por tecnologia de luz quase infravermelha (*Near Infrared Spectroscopy*- NIRS) com aparelho portátil, dotado de monitor, com processador do sinal luminoso, cabo de fibra óptica e um sensor, equipado com uma fonte emissora de luz e uma receptora(8). Uma distância (d) de 25 mm entre o emissor e o receptor (B), aproximadamente 95% do sinal detectado é proveniente de uma penetração tecidual de 23 mm. Essa técnica avalia a saturação da microcirculação e a relação da

demanda e do consumo nesse território. Utilizando a luz, o equipamento ao medir os cromóforos nos tecidos e determinar, pela absorção da luz, as frações de oxigênio e desoxihemoglobina quantifica a saturação tecidual. Valores persistentemente baixos demonstram manutenção de choque e conseqüente mau prognóstico(37).

NIRS detecta alterações nas concentrações teciduais de hemoglobina (HbO_2 e Hb) e mioglobina (MbO_2 e Mb) oxigenadas e desoxigenadas (40, 41). As propriedades de absorção de hemoglobina e mioglobina nas formas oxigenadas e desoxigenadas são idênticas para o comprimento de onda utilizado. Os cromóforos medidos podem, portanto, ser considerados como $\text{HbO}_2 / \text{MbO}_2$ e Hb / Mb. NIRS não medem as concentrações absolutas dos cromóforos, mas medem as mudanças em suas concentrações, expressando dessa forma índices de consumo tecidual de O_2 .

Aplicando oclusão vascular – venosa ou arterial- obtém-se que a taxa de conversão de HbO_2 para Hb só pode ocorrer por consumo, já que o fluxo está bloqueado. Dessa forma também se observam as taxas de desoxigenação e reoxigenação. A primeira reflete a avidéz do tecido por oxigênio, conceito importante ao se tratar de choque, já que esse é em suma a relação entre demanda e aporte. A curva é determinada após o início da oclusão e reflete o tempo de queda StO_2 - conversão de HbO_2 em Hb como dito anteriormente. A segunda implica na velocidade de aumento da StO_2 após o fim da oclusão e antes da hiperemia reativa. Quedas na taxa de reoxigenação estão ligadas, sempre ligadas, a disfunção microcirculatória. As duas curvas refletem o estado do comprometimento microcirculatório no choque e suas aplicações ainda estão sendo estudadas(8).

Embora prática, não invasiva e contínua, ainda faltam dados e métodos para correlacionar a medição StO_2 , diretamente com parâmetros globais de choque. Ela pode ser medida em qualquer órgão como intestinos ou cérebro, por exemplo. No entanto, a maior gama de estudos se dá em território muscular, porque, diferente dos outros órgãos e seu mecanismos autorregulatórios, o músculo mostra as alterações corporais do choque, associado a isso, o escasso tecido adiposo e edema da região tenar- área mais comum de medição da StO_2 muscular- torna a medição com menos anteparo para o sinal luminoso, apresentando valores mais fidedignos(38).

2.3.2.1. Oclusão venosa e Medição da SvO_2 periférica com NIRS

A oclusão da drenagem venosa, durante alguns segundos ou minutos, provoca um aumento na concentração medida de ambos HbO_2 / MbO_2 e Hb / Mb . É razoável supor que o conteúdo de mioglobina tecidual permanecerá constante e o estado de oxigenação da mioglobina não será afetado por uma oclusão venosa de pequena duração(17;18). Mudanças em relação à linha de base durante a oclusão venosa devem, portanto, ser devidas apenas à alteração da HbO_2 e Hb . Se todo o aumento do conteúdo de hemoglobina dos tecidos é devido a um aumento no volume de sangue venoso, em seguida, a StO_2 reflete a SvO_2 periférica pode ser expressa pela relação:

$$SvO_2 = \frac{\Delta[HbO_2]}{\Delta[HbT]}$$

onde $[HbO_2]$ = alteração na concentração de HbO_2 e $[HbT]$ = alteração da concentração total (HbO_2+Hb) Técnicas de Medida da Saturação tecidual de O_2 .

2.3.3. Saturação tecidual no paciente crítico

2.3.3.1. Valor prognóstico

Nos estados de baixo fluxo sanguíneo, a ativação do sistema nervoso simpático causa redistribuição do fluxo sanguíneo, desde a periferia até o compartimento central, para manter a perfusão de órgãos vitais(19). Este mecanismo compensatório pode mascarar a hipoperfusão de determinados territórios (choque compensado) com impacto negativo no prognóstico(3;42). Assim, em situações de hipofluxo seria de esperar um fluxo diminuído de sangue, no músculo esquelético, aumentando a extração de oxigênio e diminuindo o teor de hemoglobina a esse nível. Portanto, a avaliação de perfusão regional por StO_2 parece interessante, como um marcador precoce de hipoperfusão em estados de hipofluxo(8;10;37).

Chaisson et al. compararam dois protocolos de reanimação, guiado por um débito cardíaco e outro para StO_2 (43). O grupo StO_2 recebeu menos líquidos e ainda manteve uma melhor oxigenação do cérebro, aumento do hematócrito e menos acidose. Níveis baixos de StO_2 no tratamento inicial de pacientes de trauma foram associados com uma maior necessidade de transfusões risco de infecção, insuficiência multiorgânica, e mortalidade(12;44-46).

O prognóstico do valor da StO_2 também foi amplamente descrito em populações de pacientes com sepse grave e choque séptico. Embora os valores absolutos de StO_2 claramente avaliam a evolução de pacientes com trauma ou hemorragia, essa associação não é tão consistente em pacientes sépticos. Esses

pacientes tendem a ter valores mais baixos do que a StO_2 de indivíduos saudáveis(47). Embora a StO_2 tenar tenha um valor preditivo menor (10, 32, 35) estudos recentes mostram que a StO_2 de territórios musculares, menos distais, (joelho, masseter) tem valor prognóstico mais significativo em sepsis (36, 47-50). O valor da StO_2 em pacientes sépticos parece ser mais limitado, pois em estados sépticos a capacidade de extrair O_2 pode estar alterada, o que faz variar o comportamento da StO_2 (16). As alterações dinâmicas da StO_2 obtidos pelo Teste de Oclusão Vascular (TOV) parecem ser melhores que a StO_2 absoluta em sepse. Uma queda rápida, na inclinação da curva de desoxigenação da saturação tecidual de oxigênio (DeO_2), tem sido associado com o aumento da capacidade de extração de oxigênio e a limitação da extração de oxigênio, representada pela lenta queda na DeO_2 tem sido associada com falência orgânica (51;52).

2.4. Saturação venosa mista, Saturação venosa central, Saturação tecidual de O_2 e Saturação venosa periférica de O_2

Uma resposta importante para a diminuição da DO_2 é a redistribuição do fluxo sanguíneo das periferias para o cérebro e miocárdio. Na ausência de qualquer fator que afeta o fluxo sanguíneo local, medição de StO_2 periférica pode, portanto, fornecer um índice da adequação da oxigenação global se correlacionar com a $SmvO_2$ ou $ScvO_2$ (15;53). O racional fisiológico baseia-se na ideia que o sangue que flui através dos membros superiores (região ténar) contribui significativamente ao fluxo na veia cava superior. Em pacientes com EO_2 integra espera-se que o músculo esquelético extraí O_2 de forma semelhante a outros órgãos que contribuem ao sangue venoso central e, portanto, não se esperaria uma dissociação importante

entre StO_2 e $ScvO_2$. Em situações onde a capacidade de extrair O_2 está alterada, como na sepse, esta relação pode ser confusa, pois as alterações teciduais são heterogêneas(15;16;54).

Além disso, a relação entre a StO_2 e a SvO_2 não é sempre previsível. Apesar da StO_2 diminuir quando os tecidos estão privados de oxigênio, os eventos fisiológicos que ditam as mudanças na StO_2 e na SvO_2 não iguais. Particularmente, durante a reoxigenação tecidual, a StO_2 aumenta e até normaliza antes da SvO_2 . Assim, durante a redução do DO_2 espera-se que as duas diminuam, com a ressuscitação a StO_2 pode aumentar antes da SvO_2 .(36)

Experimentalmente, já foi demonstrado que a StO_2 pode acompanhar a $SmvO_2$ em choque hemorrágico. Crookes et al. mostraram que os valores de StO_2 , além de comportarem-se de forma idêntica a saturação venosa mista de oxigênio, mostravam um poder de discriminação de porcos sobreviventes à hemorragia melhor que a $SmvO_2$, o lactato arterial e o déficit de bases(53).

Um dos primeiros a sugerir que seria possível estimar a $ScvO_2$ através da StO_2 foi Podbregar e Mozina(16). Eles estudaram pacientes com insuficiência cardíaca, sépticos e não sépticos. Eles hipotetizaram que a StO_2 poderia estimar a SvO_2 em pacientes com capacidades de extração de O_2 preservadas e dissociar-se em pacientes nos quais a extração de O_2 está prejudicada. Como esperado, os achados deles mostram que a StO_2 não estima a $ScvO_2$ em pacientes sépticos. Contudo, nos demais pacientes a StO_2 correlaciona-se significativamente com $ScvO_2$ ($r=0,69$, $p=0,002$) e mostrou uma excelente correlação com as mudanças. O achado mais importante deste estudo é que a StO_2 pode ser usada para estimar a $ScvO_2$ nestes

pacientes e, mais importante, a tendência de mudança da StO_2 pode ser um substituto para as mudanças na SvO_2 .

Os mesmos autores exploraram outro aspecto desta relação(15). A $ScvO_2$ é um pouco maior que a $SmvO_2$ porque em choque o sangue é redistribuído do território vascular esplâncnico e renal para o coração e cérebro. A discrepância de 5 a 24% segundo alguns estudos pode limitar o diagnóstico de hipóxia global(55;56). Os autores mostram que se a microcirculação do músculo esquelético está prejudicada, especialmente a taxa de desoxigenação durante um teste de oclusão arterial, é possível prever a discrepância entre $ScvO_2$ e $SmvO_2$. Neste estudo, também com pacientes sépticos e com insuficiência cardíaca, a discrepância foi de 9,4%. A mesma correlacionou-se com a taxa de desoxigenação da StO_2 . Em outras palavras, a aferição da StO_2 por NIRS poderia ajudar a revelar os pacientes com uma $ScvO_2$ normal mas com uma $SmvO_2$ anormal.

Contudo, em alguns cenários, seria interessante ter um método de aferição da SvO_2 não invasiva. Um destes cenários é a neonatologia. Yoxall e Weindling estudaram 16 neonatos e desenvolveram um método não invasivo, facilmente reproduzível de medição da SvO_2 periférica usando NIRS(17). Ao invés de aplicarem a oclusão arterial, eles realizaram a oclusão venosa do membro superior. Este método afere a SvO_2 de todo o membro superior e de seus tecidos superficiais e profundos. A lógica por detrás deste método, é que o sangue venoso do membro superior contribui de forma significativa para a $ScvO_2$ e, portanto, as alterações da SvO_2 periférica refletem as mudanças na $ScvO_2$. Contudo, estes autores não compararam a SvO_2 periférica com a $ScvO_2$ ou $SmvO_2$, pois nestes pacientes,

difícilmente um cateter central é utilizado. Os mesmos autores estudaram adultos saudáveis e mostram resultados semelhantes(18).

Estudos clínicos são importantes por duas razões. A primeira é a necessidade de definir a relação entre a StO_2 , SvO_2 periférica e SvO_2 global na doença. A segunda, a praticabilidade e a segurança de medições frequentes com as oclusões vasculares não foram avaliadas em bons estudos clínicos.

3. Conclusão

A taxa de extração de oxigênio, estimada pela $SmvO_2$ ou a $ScvO_2$, é essencial para o entendimento entre a relação entrega/consumo de oxigênio global, com muitas aplicações clínicas para equilibrar a macrohemodinâmica. A StO_2 surge como um importante parâmetro, não invasivo e contínuo que parcialmente reflete a $ScvO_2$, quando aferida na região tênar. A ideia de aumentar o componente venoso da StO_2 por uma venoclusão parece ser fisiologicamente interessante para avaliar a SvO_2 periférica. A SvO_2 periférica aferida na região tênar compõe a SvO_2 do membro superior, que por sua vez contribui significativamente para a $ScvO_2$. Estudos preliminares já mostram correlação entre StO_2 e $ScvO_2$ (15;16;53), contudo, faltam estudos que demonstrem que o aumento do compartimento venoso por venoclusão pode melhorar a correlação da $ScvO_2$ e SvO_2 periférica(17).

4. Considerações finais

Apesar da correlação entre StO_2 e $ScvO_2$ ainda nos faltam métodos para correlacionarmos as duas. Nosso estudo descreve um método de correlação entre a

StO₂ e ScVO₂ pelo uso da venoclusão, descrevendo portanto um método não invasivo para avaliação da extração corporal de oxigênio.

3. JUSTIFICATIVA

O aumento do do compartimento venoso da microcirculação através da venoclusão aproxima os valores de StO_2 a da $ScvO_2$, pois o componente venoso do membro superior contribui, significativamente, para o sangue venoso central.

Dessa forma, obtemos uma StO_2 que ao longo do tempo aproximaria-se da $ScvO_2$, nos permitindo de forma acessível, prática, contínua e sem riscos a estimativa da extração corporal de oxigênio analisando apenas a saturação periférica. Além de podermos entender melhor a sabida, porém obscura relação entre as circulações periférica e central.

4. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é avaliar se a StO_2 , medida na posição ténar, se correlaciona com a $ScvO_2$ após a venoclusão.

5. ARTIGO

**Central-Venous Oxygen saturation can be estimated from Tissue Oxygen
Saturation during a Venous Occlusion test**

Claudio Zachia Alan MD¹

Alexandre Lima MD PhD²

Gilberto Friedman MD PhD¹

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas – FAMED - UFRGS

² Erasmus MC University Medical Centre Department of Intensive Care Adults

ABSTRACT

Introduction: Central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) has been advocated as a surrogate of mixed venous oxygen saturation. It would be interesting to find a non-invasive technique to estimate $ScvO_2$. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a noninvasive technique for monitoring tissue oxygen saturation (StO_2). Using the venous occlusion (VO) method in the forearm, venous blood volume and pressure increase. NIRS in the thenar position will reflect the decrease in StO_2 that will ultimately reproduce the SvO_2 of the upper arm. If SvO_2 of the upper arm is an important component of the $ScvO_2$, both variables may correlate.

Aim: To test the hypothesis that thenar StO_2 by NIRS after a VO can estimate $ScvO_2$ in a population of critically ill patients.

Methods: Prospective observational study in mechanically ventilated adult patients within 24h of ICU admission after initial resuscitation. StO_2 -derived tissue oxygenation was monitored using an InSpectra Tissue Spectrometer Model 650 (Hutchinson Technology Inc., Hutchinson, MN, USA) with a multiprobe (15 and 25 mm) over the thenar eminence. First, venous occlusion (VO) in healthy volunteers was applied in the upper arm to investigate how long VO was tolerated, and to study the pattern of StO_2 changes during VO. A sphygmomanometer pneumatic cuff in the upper arm was inflated to a pressure 30 mmHg greater than diastolic pressure until it has reached a plateau line and deflated to 0 mmHg. VO-derived StO_2 parameters were divided into two components: resting StO_2 ($r-StO_2$) and minimal StO_2 at the end of VO ($m-StO_2$).

Blood was collected from a central line placed in the superior vena cava to measure ScvO₂. StO₂-derived tissue oxygenation was monitored with the probe over the thenar eminence. The cuff was placed around the upper arm and inflated to a pressure 30 mmHg greater than diastolic pressure for 5 minutes (time limit derived from the healthy volunteers) or until a StO₂ plateau was reached. On the completion of the VO, cuff was deflated to 0 mmHg. VO-derived StO₂ parameters were divided into three components: r-StO₂, m-StO₂, and the mean time that StO₂ reached the ScvO₂ of the patient. The StO₂ value at the mean time was subsequently compared with ScvO₂.

Results: All volunteers (n=9) tolerated VO. Mean time for tolerability and StO₂ plateau was 7±1 minutes. Considering that healthy volunteers tolerated more than 5 minutes of VO, we used 5 minutes as a VO time to be applied in the patients. We studied 22 ICU patients during 3 consecutive days. The mean time for StO₂ equalized ScvO₂ was 100 seconds and 95 seconds (15 mm and 25 mm probes). StO₂ value at 100 seconds ([100-StO₂] 15mm: 74±7%; 25 mm: 74±6%) was then used to compare with ScvO₂ (75±6%). The 100-StO₂ correlated with ScvO₂ (15 mm: R²=0.63, 25mm: R²=0.67, p<0.001) without important discrepancy in the Bland Altman analysis.

Conclusion: ScvO₂ can be estimated from StO₂ during a VO test. Frequent noninvasive measurements of StO₂ to estimate ScvO₂ after a venous occlusion test is feasible.

INTRODUCTION

Failure of oxygen delivery leads to an increase in extraction of oxygen from the blood and results in a fall in venous saturation (SvO_2). Measurement of SvO_2 is an established form of monitoring global DO_2/VO_2 balance (oxygen extraction) in adult intensive care(27). However, the measurement of global or mixed SvO_2 ($SmvO_2$) requires access to blood from the pulmonary artery, which is a highly invasive procedure. The monitoring of central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) has been advocated as a simple method of assessing changes in oxygen supply-to-demand ratio in various clinical settings(55;56). Therefore, $ScvO_2$ measurements have become an established form of monitoring systemic tissue oxygenation in critically ill patients(4;34). Its measurement requires a thoracic central venous line that should reside in the superior vena cava. Thus, blood sampling collected in this location reflects the systemic oxygenation mainly from the upper part of the body. Venous oxygen saturation, therefore, differs among several organ systems since they have different metabolism rate. In principle, regional venous oxygen saturation can be measured from every organ of interest. For instance, changes in peripheral oxygen tension have been shown to precede other indicators of shock in animal models and in critically ill adults (57;58).

However, both techniques are not without hazards and can be not feasible in certain scenarios. Therefore, it would be interesting in find a non-invasive technique to estimate $ScvO_2$. Peripheral SvO_2 may be measured by co-oximetry of venous blood, and although it is not routinely used, it can be an estimate for regional tissue perfusion, and its relationship with $ScvO_2$ is unknown. In addition, frequent measurements of peripheral venous oxygen saturation are impractical. Near-infrared

spectroscopy (NIRS) offers a technique for continuous, noninvasive, bedside monitoring of tissue oxygenation(8). Like pulse oximetry, NIRS use the principles of light transmission and absorption to measure the concentrations of hemoglobin noninvasively in tissues. NIRS has a greater tissue penetration than pulse oximetry, and provides a global assessment of oxygenation in all vascular compartments (arterial, venous and capillary). It has been used to assess forearm skeletal muscle oxygenation during induced reactive hyperemia in healthy adults, and it produced reproducible measurements of tissue oxygenation during both arterial and venous occlusive events(9;15;17). Using the venous occlusion (VO) method, NIRS can be applied to measure changes in tissue oxygen saturation (StO_2) by following the changes in the concentrations of oxygenated and deoxygenated haemoglobin (HbO_2 and Hb). In this method, a pneumatic cuff is inflated to a pressure above the diastolic and below the systolic pressure for a few seconds. Such a pressure blocks venous occlusion, but does not impede arterial inflow. As a result, venous blood volume and pressure increase(17;18). Changes from the baseline during venous occlusion should therefore be due mainly to changes in Hb increase due to an increase in the venous blood volume. It is reasonable to assume that NIRS will reflect this change by decreasing StO_2 value. In view of these observations, the aim of this study was to test the hypothesis that NIRS with intermittent VO can be used to estimate $ScvO_2$ in a population of critically ill patients.

MATERIAL AND METHODS

Study population

This prospective observational study was conducted in the intensive care of a university hospital with 33 beds of the Erasmus Medical Center –Rotterdam, Netherlands. We enrolled consecutive adult (>18 years) critically ill patients within 24h of ICU admission who had undergone initial resuscitation and stabilization. All patients were mechanically ventilated and had a central catheter with the tip placed in the superior venous cava on chest radiograph. We also recruited healthy volunteers with no history of receiving any vasoactive medication. The volunteers were instructed not to consume caffeine-containing drinks until after the experiments. The institutional review board approved the study. Each patient (or his/her relative) and healthy volunteer provided written informed consent.

Measurements

StO₂-derived tissue oxygenation:

StO₂-derived tissue oxygenation was continuously monitored using an InSpectra Tissue Spectrometer Model 650 (Hutchinson Technology Inc., Hutchinson, MN, USA) with a multiprobe (15 and 25 mm) over the thenar eminence.

Venous Occlusion in the Healthy volunteers:

The VO in healthy volunteers was designed to investigate how long a person can tolerate venous pooling of VO, and to study the pattern of StO₂ changes during VO. The VO was performed by arresting of forearm blood flow using a conventional sphygmomanometer pneumatic cuff. All volunteers were seated with their arm rested on a table at the heart level and StO₂-derived tissue oxygenation was

continuously monitored with the probe over the thenar eminence. The cuff was placed around the upper arm and was inflated to a pressure approximately 30 mmHg greater than diastolic pressure until it has reached a plateau line. On the completion of the occlusion period, the occluding cuff was rapidly deflated to 0 mmHg. VO-derived StO_2 parameters were divided into two components: resting StO_2 ($r-StO_2$) and minimal StO_2 at the end of venous occlusion ($m-StO_2$).

Venous occlusion in the patients:

Blood sample (5 ml) was collected from the central line to measure $ScvO_2$ before initiation of the VO method. Following the recording of $ScvO_2$, StO_2 -derived tissue oxygenation was continuously monitored with the probe over the thenar eminence and the VO test was then performed by arresting of forearm blood flow using a conventional sphygmomanometer pneumatic cuff. The cuff was placed around the upper arm and was inflated to a pressure approximately 30 mmHg greater than diastolic pressure for 5 minutes (time limit derived from the healthy volunteers – see Results) or until a plateau line on the screen was reached. On the completion of the occlusion period, the occluding cuff was rapidly deflated to 0 mmHg. VO-derived StO_2 parameters were divided into three components: resting StO_2 values ($r-StO_2$), the minimum StO_2 value at the end of venous occlusion ($m-StO_2$), and the mean time that StO_2 reached the same $ScvO_2$ of the patient ($StO_2=ScvO_2$). The StO_2 value at the mean time was subsequently compared with $ScvO_2$.

Statistics

The results are presented as mean \pm standard deviation, unless otherwise specified. A one-way repeated-measures ANOVA was conducted to estimate

significant differences. Bivariate correlation was used to determine if $r\text{-StO}_2$, $m\text{-StO}_2$, 100-StO_2 and ScvO_2 were linearly related to each other. To compare StO_2 and ScvO_2 we calculated bias, systemic disagreement between measurements (mean difference between two measurements) and precision (the random error in measuring [standard deviation of bias]). The 95% limits of agreement were arbitrarily set, in accordance with Bland and Altman, as the bias ± 2 standard deviations(59). A P-value <0.05 was considered statistically significant. SPSS (version 15.0, SPSS, Chicago, IL) was used for statistical analysis.

RESULTS

Healthy Volunteers:

All volunteers (n=9) tolerated well the occlusion test, and the best average time that included tolerability and plateau line was 7 ± 1 minutes. The VO using a pneumatic cuff resulted in an immediate decrease in StO_2 in all volunteers in a linear pattern, and the release of the occlusion was followed by a rapid increase in StO_2 (Figure 1). Considering that all healthy volunteers tolerated well more than 5 minutes of VO, we used this time length (5 minutes) as a convenient VO time to be applied in the patients.

Critically Ill Patients:

We included 22 ICU patients (Table 1). We performed 42 measurements in 3 consecutive days. Table 2 shows the average of ScvO_2 , VO-derived StO_2 (15 mm and 25 mm) for all patients. In four patients the equalization between variables was never obtained. The mean time duration that StO_2 equalized the same value of ScvO_2 was 100 seconds and 95 seconds for StO_2 15 mm and 25 mm, respectively.

Using 100 seconds as a time reference, we used the StO_2 descend line of VO to select the exact StO_2 value after 100 seconds of VO ($100-StO_2$). That value was then registered and compared with $ScvO_2$. Table 2 shows $ScvO_2$ and VO-derived StO_2 parameters stratified by the StO_2 probe type. The $100-StO_2$ was significantly correlated with $ScvO_2$ (Figure 2) without important discrepancy in the Bland Altman analysis (15 mm probe: 3 ± 13 and 25 mm probe: 3 ± 12). There weren't differences between $ScvO_2$ and $100-StO_2$ values in day 1 and day 2 (Figure 3). We found a significant correlation between $ScvO_2$ and $r-StO_2$ (15 mm probe: $R^2=0.46$, $p=0.003$; 25 mm probe: $R^2=0.36$, $p=0.02$) or $m-StO_2$ (15 mm probe: $R^2=0.41$, $p=0.008$; 25 mm probe: $R^2=0.32$, $p=0.04$). At rest, $ScvO_2$ values were lower than StO_2 values but higher than minimal StO_2 values (Table 2).

DISCUSSION

We have described a repeatable noninvasive method for the measurement of peripheral SvO_2 in adult patients. This method measures StO_2 of the whole forearm, deep and superficial tissues. One of the prime objectives of successful intensive care is the maintenance of an adequate supply of oxygen to meet tissue needs. If peripheral SvO_2 monitoring provides useful information about changes in the relationship between oxygen delivery and oxygen consumption it would be helpful as a non-invasive measurement to resuscitate critically ill patients(15;36). The main finding of our study is that peripheral SvO_2 after a VO test correlates with $ScvO_2$. Also, we've shown that time of equalization of both values was close to 100 sec, less of 2 min of VO. There may, then, be a role for a method which assesses peripheral SvO_2 noninvasively and which can be repeated every few minutes as a monitor of tissue oxygenation

The first part of the study was to evaluate the VO test tolerability in healthy volunteers. We observed that the VO test till a StO₂ plateau line was obtained was well tolerated even after more than 7 min. Based in that result, we used the time length (5 minutes) as a convenient VO time to be applied in the patients. We assumed that this time length was reasonable in obtaining the equalization of StO₂ and ScvO₂ in our patients. Like Yoxall and Weindling, we've shown that the VO test was safe and feasible (17;18).

Indeed, we found a strong correlation between StO₂ and ScvO₂ after 100 sec of the VO test. The mean time length to StO₂ value equalize the ScvO₂ for most patients value was rather short (~100 sec), much less than the pre-defined 5 min VO duration, which makes the VO test rather accurate and safe. ScvO₂ and 100-StO₂ were well correlated without significant discrepancy, what strengths the use of StO₂ as an estimation of ScvO₂.

Both the r-StO₂ and m-StO₂ significantly correlated with ScvO₂, but the relation was somewhat weak. At rest, others investigators have shown a similar finding, particularly in non septic patients in whom the oxygen extraction capabilities are preserved(15;16). Experimental and clinical studies on hypovolemic shock show that StO₂ levels correlate with systemic flow variables(15;43;45;53;60). However, there is certain uncertainty on this correlation when the patient is septic due to altered oxygen extraction capabilities as it have been shown previously after stagnant ischemia(16). In fact, half of our patients were septic, what could explain the limited correlation found in our study.

Prior to the VO, ScvO₂ values were lower than r-StO₂ which is explained by two mechanisms. Firstly, peripheral arterial compartment is intact before stagnant

ischemia (37). Second, critically ill patients, mainly septic patients, does show high StO_2 because reduced cellular extraction of oxygen is common (54;61). In turn, after the VO, $m-StO_2$ values reduced considerably. We speculate that the StO_2 falls below the $ScvO_2$ during VO because StO_2 is not only related to oxygen consumption, but also with the reactive vasoconstriction that occurs during vascular occlusion (62). Therefore, the fall of StO_2 is due to two factors: Muscle VO_2 and reactive vasoconstriction, which induces the sharpest decline of StO_2 (mainly the arterial component).

We did not evaluate if dynamic changes in $ScvO_2$ (ex. after a fluid challenge) was followed by similar changes in $100-StO_2$ or $m-StO_2$. However, $100-StO_2$ tracked $ScvO_2$ in day 2. We could not evaluate this relation in day 3 because only two patients were followed in the third day. This result, although imperfect to evaluate acute changes in $ScvO_2$, suggests that $100-StO_2/ScvO_2$ relation is not affected by the clinical condition of the patient. It could be interesting to study this relation in patients during acute resuscitation as our patients were partially or totally resuscitated as one can see by normal $ScvO_2$ and lactate mean values.

This study has some limitations that should be acknowledged. First, measurements during changes in oxygen extraction ratio were not made in this study to investigate if StO_2 after VO would rapidly track the changes in $ScvO_2$. Our main focus, however, was to assess the relation between StO_2 after a VO test and $ScvO_2$ in a single moment. Second, changes in ambient temperature at each patient's bedside were not directly measured. However, the ICU consists of one-person closed rooms and the ambient temperature in each patient room was individually controlled at 22°C. Last, duration of the VO test (5 mins) was based in

the volunteers' results, but we do not know if it is appropriate in heterogeneous disease conditions. There isn't support evidence in the literature to show which method of VO test is superior and more reliable to assess the relation between ScvO₂ and peripheral SvO₂. Therefore, the results of our study cannot be extended to other studies that have addressed the ScvO₂/StO₂ relation.

We established the usefulness of the monitoring of StO₂ after a venous occlusion test in critically ill patients. We found that ScvO₂ and StO₂ correlate, but StO₂ levels are accompanied by alterations in the peripheral circulation – indicating that StO₂ abnormalities are related to regional hemodynamics and macrohemodynamics. Thus, it is not surprising that the correlation between both parameters is imperfect, but still of clinical usefulness.

In conclusion, this study has shown the feasibility of frequent noninvasive measurements of peripheral SvO₂ as an estimation of ScvO₂ after a venous occlusion test. The technique may turn out to be to be a useful guide to tissue oxygenation in critically ill patients. However, further clinical studies are required before it can be considered as a useful addition to the clinical monitoring setting.

Table 1. Patient's characteristics.

Age (year);	57 ± 18
Male/Female,	8/14
APACHE II score,	20 ± 7
SOFA score,	7±4
Main admission category	
Sepsis/severe sepsis	6
Septic shock	6
Shock, no sepsis	5
No shock, no sepsis	5
Physiological parameters (42 measurements)	1,6±1,2
Blood lactate (mmol/L)	9,1±8,1
capillary refill (sec)	36,7±1,1
Central temperature C°	82±17
Mean arterial pressure (mm Hg)	

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

Table 2. Central venous oxygen saturation and VO-derived StO₂ parameters stratified by the StO₂ probe type

ScvO ₂ (%) 75±6	StO ₂ probe (mm)	StO ₂ at 100 sec of VO (%)	r-StO ₂ (%)	m- StO ₂ (%)	StO ₂ =ScvO ₂ (sec)	StO ₂ plateau (sec)
	15 mm	74±6.7	87±6.5	64.8±13.5	100±59	223±80
	25 mm	73.8±6.3	87±6.3	61.4±14.8	95±64	198±101

Central venous oxygen saturation (ScvO₂), resting StO₂ values before VO (r-StO₂), the minimum StO₂ value during the venous occlusion (m-StO₂), the time that StO₂ reached the same ScvO₂ of the patient (StO₂=ScvO₂); the time that StO₂ reached a plateau line during VO (StO₂ plateau).

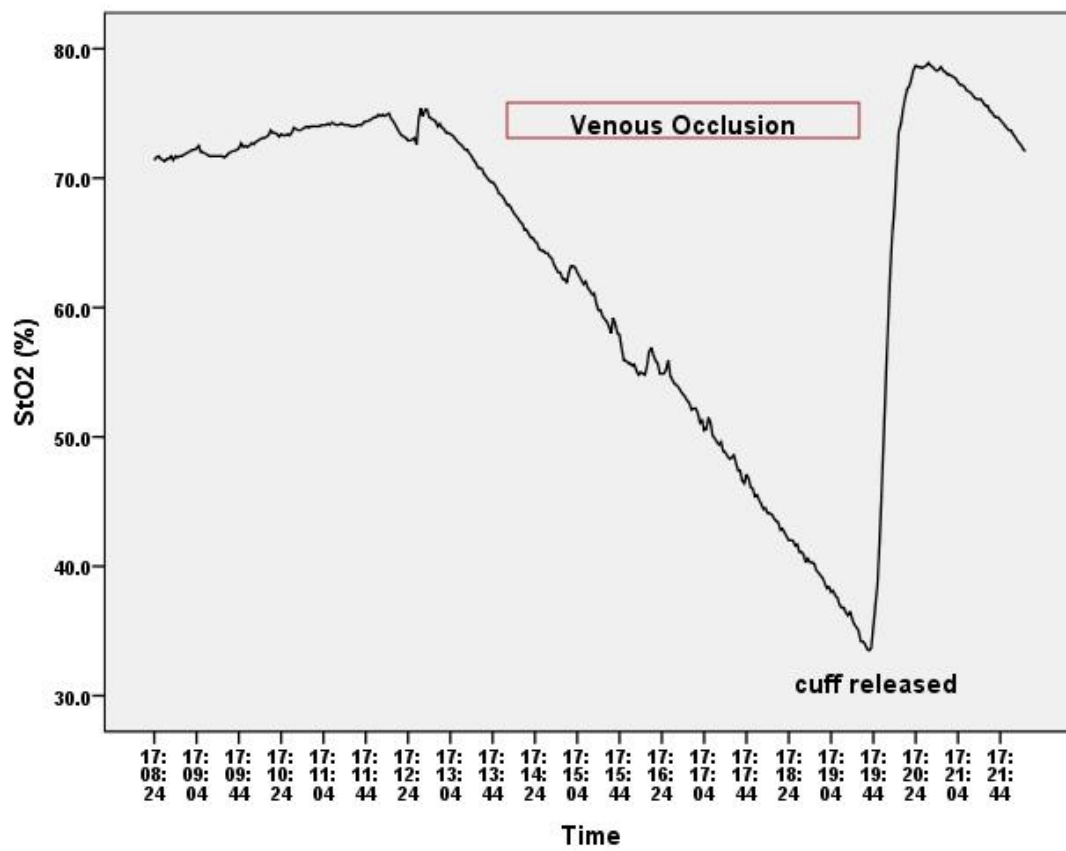
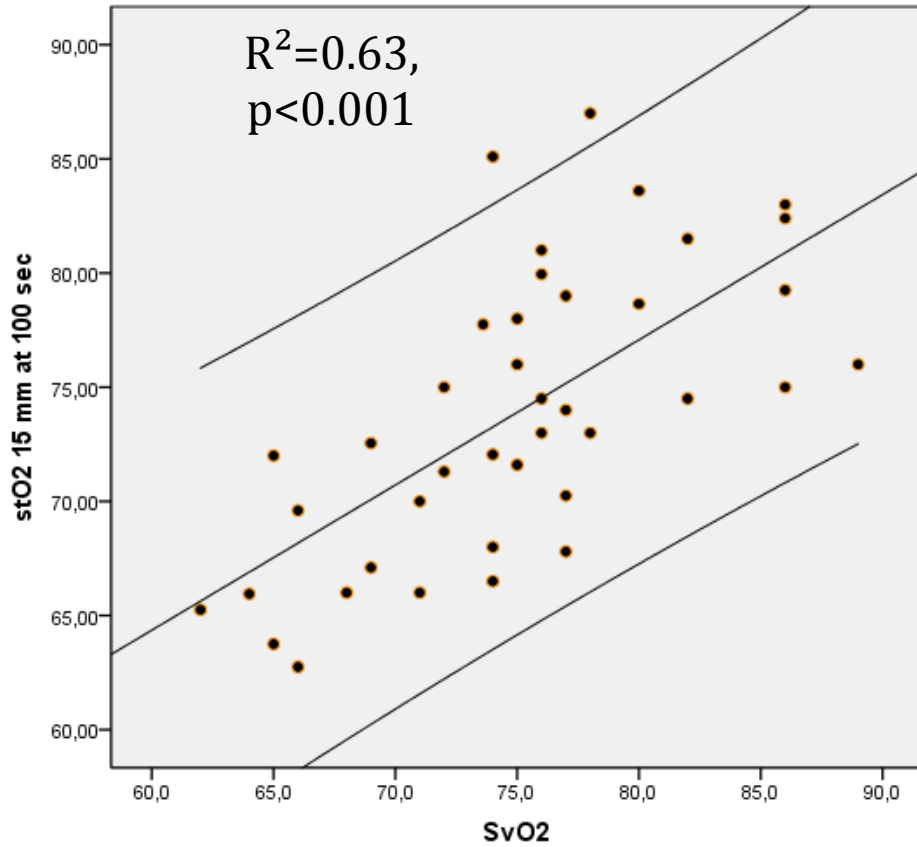
Figure 1. An example of the StO_2 pattern during VO in a healthy volunteer.

Figure 2. The correlation between ScvO₂ and StO₂ (probes 15 mm and 25 mm) after 100 seconds of VO in patients.



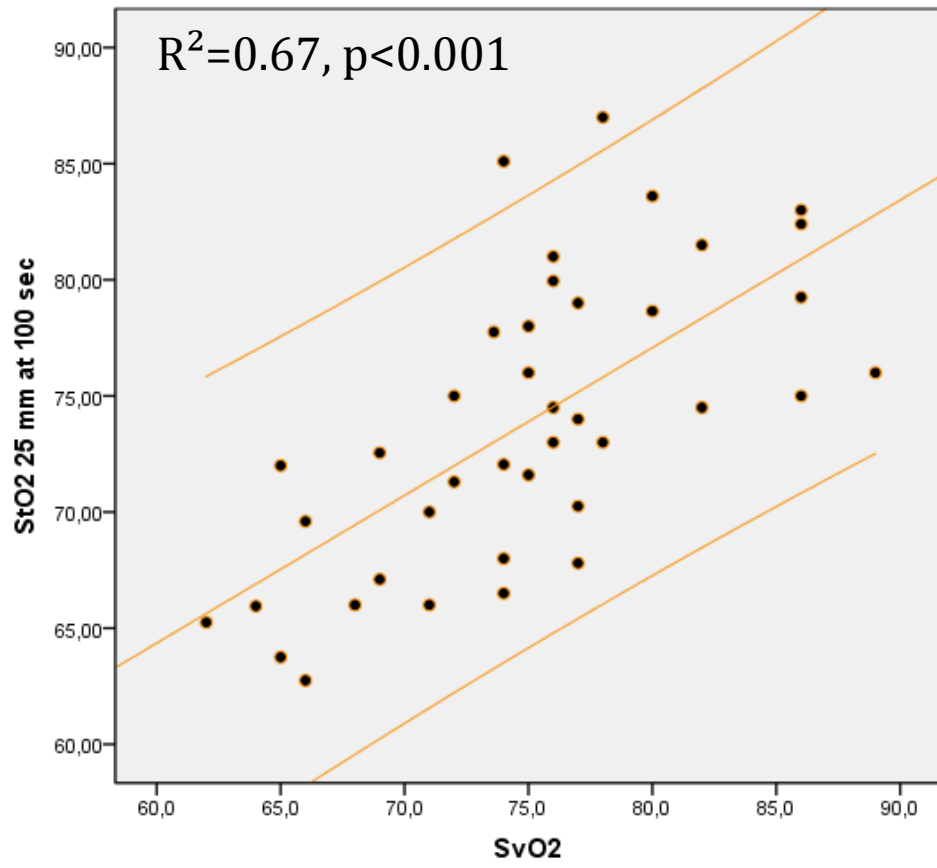
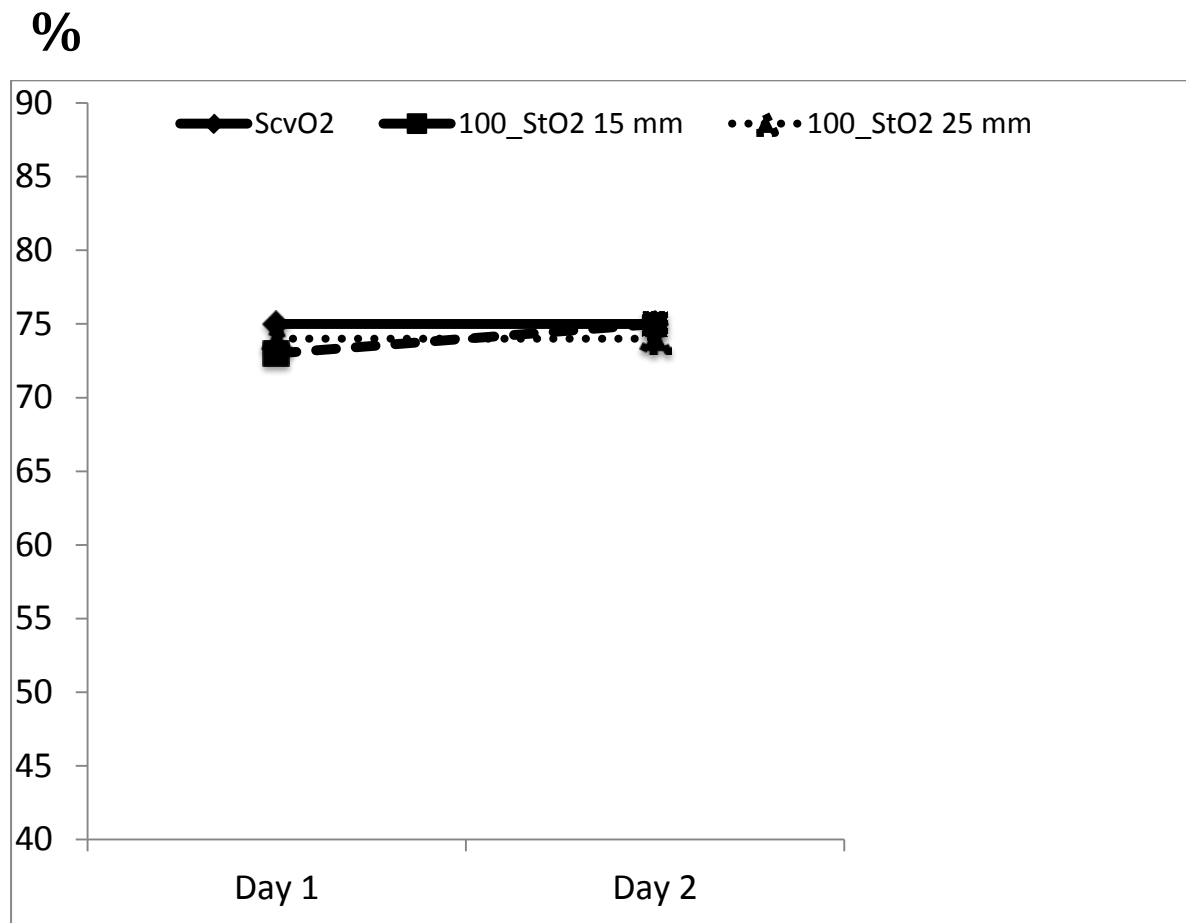


Figure 3. Tissue oxygen saturation after 100 sec. of venous occlusion (100-StO₂) for both probes tracks Central venous oxygen saturation (ScvO₂) on day two



7.Referências

- (1) Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 1998; 24(2):118-123.
- (2) Friedman G. In: David CM, editor. *Medicina Intensiva*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004: 547-556.
- (3) Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 2004; 8(2):R60-R65.
- (4) 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):1572-1578.
- (5) Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 2004; 126(6):1891-1896.
- (6) Dahn MS, Lange MP, Jacobs LA. Central mixed and splanchnic venous oxygen saturation monitoring. *Intensive Care Med* 1988; 14(4):373-378.
- (7) Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12(3):263-268.
- (8) Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23(3):341-351.
- (9) Lima A, van Bommel J, Jansen TC, Ince C, Bakker J. Low tissue oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2009; 13 Suppl 5:S13.
- (10) Lipcsey M, Woinarski NC, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care* 2012; 2(1):11.
- (11) Santora RJ, Moore FA. Monitoring trauma and intensive care unit resuscitation with tissue hemoglobin oxygen saturation. *Crit Care* 2009; 13 Suppl 5:S10.
- (12) Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma* 2007; 62(1):44-54.
- (13) Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1998; 24(1):3-11.

- (14) Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care* 2014; 4:30.
- (15) Mozina H, Podbregar M. Near-infrared spectroscopy during stagnant ischemia estimates central venous oxygen saturation and mixed venous oxygen saturation discrepancy in patients with severe left heart failure and additional sepsis/septic shock. *Crit Care* 2010; 14(2):R42.
- (16) Podbregar M, Mozina H. Skeletal muscle oxygen saturation does not estimate mixed venous oxygen saturation in patients with severe left heart failure and additional severe sepsis or septic shock. *Crit Care* 2007; 11(1):R6.
- (17) Yoxall CW, Weindling AM. The measurement of peripheral venous oxyhemoglobin saturation in newborn infants by near infrared spectroscopy with venous occlusion. *Pediatr Res* 1996; 39(6):1103-1106.
- (18) Yoxall CW, Weindling AM. Measurement of venous oxyhaemoglobin saturation in the adult human forearm by near infrared spectroscopy with venous occlusion. *Med Biol Eng Comput* 1997; 35(4):331-336.
- (19) Silva E, Friedman G. Perfusão tecidual na sepse: Sistêmica e Regional. In: Silva E, Friedman G, editors. *Sepse*. São Paulo: Atheneu, 1999: 199-220.
- (20) Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23(7):1184-1193.
- (21) Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99(4):956-962.
- (22) Calvete JO, Schonhorst L, Moura DM, Friedman G. Acid-base disarrangement and gastric intramucosal acidosis predict outcome from major trauma. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(2):116-121.
- (23) Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, Silance PG, Kahn RJ, Novelli GP et al. Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23(12):1971-1975.
- (24) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(6):752-761.
- (25) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368-1377.

- (26) Silance PG, Simon C, Vincent JL. The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 1994; 105(4):1190-1197.
- (27) Friedman G, Alves FA, Weingartner R, Oliveira E, Oliveira ES, Azambuja LA. Choque séptico e SvO₂: Revisão e análise da literatura. *Rev Bras Terap Intens* 1996; 9(1):19-24.
- (28) Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE et al. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care* 2010; 14(5):R193.
- (29) Vallee F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S 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):2218-2225.
- (30) Vincent JL, Dhainaut JF, Perret C, Suter P. Is the pulmonary artery catheter misused? A European view. *Crit Care Med* 1998; 26(7):1283-1287.
- (31) Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28(3):256-264.
- (32) Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(20):2713-2720.
- (33) Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333(16):1025-1032.
- (34) Teixeira C, da Silva NB, Savi A, Vieira SR, Nasi LA, Friedman G et al. Central venous saturation is a predictor of reintubation in difficult-to-wean patients. *Crit Care Med* 2010; 38(2):491-496.
- (35) Adamczyk S, Robin E, Barreau O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffe G et al. [Contribution of central venous oxygen saturation in postoperative blood transfusion decision]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28(6):522-530.
- (36) Puyana JC, Pinsky MR. Searching for non-invasive markers of tissue hypoxia. *Crit Care* 2007; 11(1):116.
- (37) Gruartmoner G, Mesquida J, Baigorri F. [Tissue oxygen saturation in the critically ill patient]. *Med Intensiva* 2014; 38(4):240-248.

- (38) Epstein CD, Haghenbeck KT. Bedside assessment of tissue oxygen saturation monitoring in critically ill adults: an integrative review of the literature. *Crit Care Res Pract* 2014; 2014:709683.
- (39) Lima A, van Bommel J, Sikorska K, van Genderen M, Klijn E, Lesaffre E et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39(7):1649-1654.
- (40) Cope M, Delpy DT. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput* 1988; 26(3):289-294.
- (41) Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta* 1988; 933(1):184-192.
- (42) Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Pedreros C, Rovegno M, Kattan E et al. Persistent Sepsis-Induced Hypotension without Hyperlactatemia: A Distinct Clinical and Physiological Profile within the Spectrum of Septic Shock. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012:536852.
- (43) Chaisson NF, Kirschner RA, Deyo DJ, Lopez JA, Prough DS, Kramer GC. Near-infrared spectroscopy-guided closed-loop resuscitation of hemorrhage. *J Trauma* 2003; 54(5 Suppl):S183-S192.
- (44) Ikossi DG, Knudson MM, Morabito DJ, Cohen MJ, Wan JJ, Khaw L et al. Continuous muscle tissue oxygenation in critically injured patients: a prospective observational study. *J Trauma* 2006; 61(4):780-788.
- (45) Moore FA, Nelson T, McKinley BA, Moore EE, Nathens AB, Rhee P et al. Massive transfusion in trauma patients: tissue hemoglobin oxygen saturation predicts poor outcome. *J Trauma* 2008; 64(4):1010-1023.
- (46) Beekley AC, Martin MJ, Nelson T, Grathwohl KW, Griffith M, Beilman G et al. Continuous noninvasive tissue oximetry in the early evaluation of the combat casualty: a prospective study. *J Trauma* 2010; 69 Suppl 1:S14-S25.
- (47) Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 2007; 33(9):1549-1556.
- (48) Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293(2):H1065-H1071.
- (49) Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock* 2007; 27(4):348-353.

- (50) Colin G, Nardi O, Polito A, Aboab J, Maxime V, Clair B et al. Masseter tissue oxygen saturation predicts normal central venous oxygen saturation during early goal-directed therapy and predicts mortality in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2012; 40(2):435-440.
- (51) Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F et al. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med* 2012; 38(4):592-597.
- (52) Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med* 2006; 32(1):87-92.
- (53) Crookes BA, Cohn SM, Burton EA, Nelson J, Proctor KG. Noninvasive muscle oxygenation to guide fluid resuscitation after traumatic shock. *Surgery* 2004; 135(6):662-670.
- (54) De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S et al. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31(12):1661-1668.
- (55) Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 1989; 95(6):1216-1221.
- (56) Scheinman MM, Brown MA, Rapaport E. Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. *Circulation* 1969; 40(2):165-172.
- (57) Chien LC, Lu KJ, Wo CC, Shoemaker WC. Hemodynamic patterns preceding circulatory deterioration and death after trauma. *J Trauma* 2007; 62(4):928-932.
- (58) Poeze M, Solberg BC, Greve JW, Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med* 2005; 33(11):2494-2500.
- (59) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476):307-310.
- (60) McKinley BA, Marvin RG, Cocanour CS, Moore FA. Tissue hemoglobin O₂ saturation during resuscitation of traumatic shock monitored using near infrared spectrometry. *J Trauma* 2000; 48(4):637-642.
- (61) Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21(7):1012-1019.

- (62) Lima A, van Genderen ME, Klijn E, Bakker J, van Bommel J. Peripheral vasoconstriction influences thenar oxygen saturation as measured by near-infrared spectroscopy. *Intensive Care Med* 2012; 38(4):606-611.