

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**AVALIAÇÃO DA DIFERENÇA ARTERIO-VENOSA CENTRAL DE DIÓXIDO DE
CARBONO (ΔpCO_2) COMO ÍNDICE PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM
INSTABILIDADE HEMODINÂMICA**

DAVID THEOPHILO ARAUJO

PORTO ALEGRE
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**AVALIAÇÃO DA DIFERENÇA ARTERIO-VENOSA CENTRAL DE DIÓXIDO DE
CARBONO ($\Delta p\text{CO}_2$) COMO ÍNDICE PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM
INSTABILIDADE HEMODINÂMICA**

DAVID THEOPHILO ARAUJO

Orientador: Prof. Dr. Gilberto
Friedman

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Pneumológicas, UFRGS,
como requisito para obtenção do
título de mestre

PORTO ALEGRE
2012

CIP - Catalogação na Publicação

Araujo, David Theophilo

AVALIAÇÃO DA DIFERENÇA ARTERIO-VENOSA CENTRAL DE
DIÓXIDO DE CARBONO COMO ÍNDICE PROGNÓSTICO EM
PACIENTES COM INSTABILIDADE HEMODINÂMICA / David
Theophilo Araujo. -- 2012.

60 f.

Orientador: Gilberto Friedman.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. Instabilidade Hemodinâmica. 2. Débito Cardíaco.
3. Diferença arterio-venosa central de dióxido de
carbono. I. Friedman, Gilberto, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pela minha formação pessoal e por me ensinarem o valor dos estudos, mas, principalmente, pelo enorme apoio e incentivo me dado durante todos estes anos longe de casa.

As minhas irmãs, pela ajuda dada aos meus pais e a toda família em minha ausência.

A Beatriz Stela, minha esposa, pelo companheirismo incondicional e por nunca desistir de mim em períodos difíceis.

Essa conquista é de todos nós.

AGRADECIMENTOS

A Unidade de Terapia Intensiva Central do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, lugar onde há quatro anos fui muito bem acolhido e que me formou como intensivista. Foram os 18 leitos deste local que me deram os conhecimentos que hoje tento aplicar.

Aos meus colegas intensivistas (rotineiros e plantonistas) pela ajuda na coleta de dados e principalmente pelas substituições. Aos amigos residentes de medicina intensiva, pela compreensão de minhas ausências.

A Juliana pela competência e profissionalismo na análise e entrega dos dados.

Ao Dr. Gilberto Friedman, pela transmissão de conhecimentos durante a residência médica, pelo estímulo para que iniciasse esse desafio e pelo grande apoio, ajuda e paciência, especialmente nesta reta final.

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original”
(Albert Einstein)

RESUMO

INTRODUÇÃO: Instabilidade hemodinâmica é uma condição comum nos pacientes críticos e usualmente associada aos quadros de choque. O débito cardíaco (DC) é o principal determinante da oferta de oxigênio, e uma importante variável a ser monitorizada nestes pacientes. A diferença arterio-venosa central de dióxido de carbono (ΔpCO_2), é um índice que mostrou-se correlacionar inversamente com o DC em diversos estudos.

OBJETIVOS: O objetivo deste estudo é avaliar o valor prognóstico do ΔpCO_2 (utilizando uma amostra venosa central) em uma série heterogênea de pacientes com instabilidade hemodinâmica.

MÉTODOS: Estudo prospectivo observacional conduzido em uma UTI geral de 18 leitos do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Variáveis hemodinâmicas, coleta de gasometria arterial e venosa central, e lactato, foram realizadas na admissão e após 6, 12, 18 e 24 horas. A gravidade da doença foi avaliada pelo escore APACHE II e a a severidade da disfunção orgânica pelo escore SOFA.

RESULTADOS: 60 pacientes foram analisados. A mortalidade ao fim de 28 dias foi de 43% (26/60). Não se observou diferença entre os valores médios de ΔpCO_2 entre sobreviventes e óbitos em 28 dias. O tempo de permanência na UTI foi maior entre os pacientes com um ΔpCO_2 “alargado”. Os valores médios de saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$) foram maiores no subgrupo de pacientes com ΔpCO_2 normal.

CONCLUSÃO: Este estudo mostrou que o ΔpCO_2 , em pacientes com instabilidade hemodinâmica, está relacionado com desfecho secundários importantes como uma maior permanência em UTI. A explicação fisiológica para isso deve-se a uma maior redução no fluxo sanguíneo (como sugerido por uma $SvcO_2$ mais baixa) causando uma oferta inadequada de oxigênio na fase aguda da doença, resultando em maior tempo de recuperação.

PALAVRAS-CHAVE: Instabilidade hemodinâmica, débito cardíaco, diferença arterio-venosa central de dióxido de carbono

ABSTRACT

BACKGROUND: Hemodynamic instability is a common condition in critically ill patients and is usually associated with shock. Cardiac output (CO) is the major determinant of oxygen supply and an important variable to be monitored in these patients. The venous-arterial difference of partial pressure of carbon dioxide ($\Delta p\text{CO}_2$), is an index that has been shown to be inversely correlated with the CO in several studies. **OBJECTIVES:** This study aims to evaluate the prognostic value of the $\Delta p\text{CO}_2$ (using a central venous sample) in a heterogeneous series of critically ill patients with hemodynamic instability. **METHODS:** A prospective observational clinical study was conducted in a 18-bed general ICU of the Santa Casa de Porto Alegre Hospital Complex. Hemodynamic measurements, collection of arterial and central venous blood gases, and lactate were performed on admission and after 6, 12, 18 and 24 hours. The severity of patient's disease was evaluated by the APACHE II score and the level of organ dysfunction was evaluated by the SOFA score. **RESULTS:** A total of 60 patients were analyzed. The mortality rate at 28 days was 43% (26/60). There was no difference observed in mean $\Delta p\text{CO}_2$ between deaths and survivors after 28 days. The ICU stay was longer among patients with "enlarged" $\Delta p\text{CO}_2$. Mean central venous oxygen saturation values were higher in patients with normal $\Delta p\text{CO}_2$. **CONCLUSION:** This study showed that the $\Delta p\text{CO}_2$ in patients with hemodynamic instability is correlated with important secondary outcomes like higher ICU stay. The physiologic explanation is a reduction on blood flow (as suggested by lower ScvO_2) causing an inadequate oxygen tissue delivery in the acute phase of the disease, resulting in a greater recovery time.

KEYWORDS: Hemodynamic instability, cardiac output, central venous-arterial carbon dioxide gradient

LISTA DE TABELAS

Table 1. Demographic and Hemodynamic characteristics of survivors and non-survivors (28TH day mortality)_____ pag.48

Table 2. 28th day mortality between normal and abnormal ΔpCO_2 in the five diferent times of measurement_____ pag.50

Table 3. ICU mortality between normal and abnormal ΔpCO_2 in the five diferent times of measurement_____ pag.51

Table 4. Mean SOFA score between normal and abnormal ΔpCO_2 in the first, third and seventh day of ICU_____ pag.52

LISTA DE FIGURAS

1 - FIGURAS REVISÃO

Figura 1. Relação entre CCO_2 e pCO_2 : **Página 19**

Figura 2. Relação curvilínea entre ΔpCO_2 e DC: **Página 20**

Figura 3. Diminuição da VCO_2 em decorrência da redução do metabolismo aeróbico pela queda da DO_2 : **Página 22**

Figura 4. Elevação da diferença arterio-venosa de CO_2 durante hipóxia isquêmica: **Página 22**

Figura 5. Curva ROC avaliando a acurácia de ΔpCO_2 , SvO_2 , $CaO_2 - CvO_2$ e $\Delta pCO_2/CaO_2-CvO_2$ em identificar hiperlactatemia: **Página 26**

2 - FIGURAS ARTIGO

Figure 1. Mean ΔpCO_2 values between survivors and nonsurvivors (28th day mortality): **Página 49**

Figure 2. ICU stay between normal and abnormal ΔpCO_2 in the five time measurements: **Página 53**

Figure 3. Time evolution of blood lactate levels between normal and abnormal ΔpCO_2 : **Página 54**

Figure 4. Mean $ScvO_2$ values between normal and abnormal ΔpCO_2 in the five time measurements: **Página 55**

LISTA DE ABREVIATURAS

SIGLA	SIGNIFICADO
ADP	Adenosinadifosfato
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score
ATP	Adenosinatrifosfato
CaCO ₂	Conteúdo arterial de dióxido de carbono
CaO ₂	Conteúdo arterial de oxigênio
CAP	Catéter de Artéria Pulmonar
CCO ₂	Conteúdo sanguíneo de oxigênio
CI	Cardiac Index
Cl ⁻	Íons Cloreto
CO	Cardiac Output
CO ₂	Dióxido de Carbono
CvCO ₂	Conteúdo venoso de dióxido de carbono
CvO ₂	Conteúdo venoso de oxigênio
DC	Débito Cardíaco
DO ₂	Oferta do oxigênio tecidual
H ⁺	Íon Hidrogênio
Hb	Hemoglobina
HbO ₂	Hemoglobina oxidada
H ₂ CO ₃	Ácido Carbônico
HCO ₃ ⁻	Íon bicarbonato
H ₂ O	Água
IC	Índice cardíaco
ICU	Intensive care unit
MAP	Mean arterial pressure
O ₂	Oxigênio
paCO ₂	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono

SIGLA	SIGNIFICADO
pCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
pO ₂	Pressão parcial de oxigênio
pvCO ₂	Pressão parcia venosa mista de dióxido de carbono
pvcCO ₂	Pressão parcial venosa central de dióxido de carbono
ScvO ₂	Central venous oxygen saturation
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
SvcO ₂	Saturação venosa central de oxigênio
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
VO ₂	Consumo de oxigênio
△pCO ₂	Diferença arterio-venosa de oxigênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2 . REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Introdução	17
2.2 Definição	17
2.3 Fisiologia	18
2.4 Relação entre $\Delta p\text{CO}_2$ e DC	19
2.5 Estudos Experimentais	22
2.6 Estudos Clínicos	23
2.7 Hipercabia Regional	27
2.8 Interpretação	27
2.9 Conclusão	29
3 - REFERÊNCIAS: REVISÃO	30
4 - JUSTIFICATIVA	38
5 - OBJETIVOS	39
6 - ARTICLE	42
6.1 Introduction	42
6.2 Objectives	43
6.3 Materials and Methods	43
6.4 Statistical Analysis	44
6.5 Results	44
6.6 Discussion	45
6.7 Conclusion	47
CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
ANEXO A - FICHA DE COLETA DE DADOS	61

1. INTRODUÇÃO

Os quadros de instabilidade hemodinâmica são condições frequentemente encontradas nos pacientes críticos¹. Em geral, os decréscimos acentuados da pressão arterial estão associados aos estados de choque, condição em que a oferta de oxigênio (DO_2) é incapaz de atender a demanda metabólica tecidual e, conseqüentemente, de manter o metabolismo aeróbico. Choque é multifatorial, sendo, usualmente, categorizado em quatro grandes grupos: hipovolêmico, cardiogênico, obstrutivo ou distributivo, cada um com diferentes causas e tratamentos². O diagnóstico é baseado em critérios clínicos (hipotensão, taquicardia, taquipnéia, má perfusão da pele e extremidades, estado mental alterado e diminuição do débito urinário) e marcadores laboratoriais de hipoperfusão (acidose metabólica, elevação do lactato, diminuição da saturação venosa mista de oxigênio, por exemplo)¹.

A falência circulatória resulta em redução da DO_2 , levando a uma queda da pressão parcial de oxigênio (pO_2) tecidual. Quando uma pO_2 crítica é atingida, a fosforilação oxidativa é limitada, alterando o metabolismo aeróbio para anaeróbico. O resultado é um aumento na produção de lactato (produto final do metabolismo anaeróbico), com redução dos níveis de adenosinatrifosfato (ATP) e aumento da adenosinadifosfato (ADP) e íons hidrogênio (H^+). A acidose láctica, decorrente do acúmulo de H^+ e lactato, leva a lesão celular culminando com disfunção orgânica e morte³.

A ressuscitação tardia de pacientes em choque está associada a elevada morbidade e mortalidade. O tratamento visa reverter o componente hemodinâmico do choque com conseqüente melhora da hipóxia tecidual e da acidose láctica⁴. Entretanto, é importante ressaltar que a normalização de parâmetros macrocirculatórios não é sinônimo de reversão do desequilíbrio entre oferta e consumo (VO_2) de oxigênio, uma vez que pode haver persistência do déficit microcirculatório⁵.

Como principal determinante da oferta de oxigênio e da pressão arterial, o débito cardíaco (DC) é uma importante variável hemodinâmica a ser monitorizada⁶, oferecendo benefício na terapia destes pacientes⁷⁻⁹. A monitorização do DC teve início na década de 70 com a introdução por Swan e Ganz do catéter de artéria pulmonar (CAP)¹⁰. Em virtude das complicações inerentes a inserção do CAP¹¹, técnicas menos invasivas como ecocardiografia, análise da curva de pulso, doppler transesofágico e termodiluição transpulmonar, vem sendo desenvolvidas nos últimos anos . A técnica ideal de monitorização do DC deve ter boa acurácia e reprodutibilidade, repostas rápidas às intervenções, independência do operador e não acarretar aumento de morbidade e mortalidade¹². Até o momento, não há técnica que combine todos estes requisitos. Além disso, muitos destes dispositivos foram desenvolvidos e validados em populações selecionadas (por exemplo, pacientes submetidos a cirurgia cardíaca) e podem não ser confiáveis em pacientes heterogêneos como os criticamente doentes com instabilidade hemodinâmica¹³.

A insuficiência circulatória, independente da causa, está associada a hipercapnia tecidual. O aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) tem se mostrado um marcador confiável e precoce de hipóxia tecidual³, refletindo alterações metabólicas secundárias a perfusão tecidual inadequada^{14,15}. O aumento da pCO_2 venosa nestas condições decorre de um fluxo sanguíneo (e conseqüentemente do débito cardíaco) inadequado para remover o excesso de CO_2 tecidual¹⁶. Produção aumentada de CO_2 não ocorre, uma vez que, havendo redução da oferta de oxigênio, há queda da produção de dióxido de carbono (VCO_2), pois em condições normais, esta é diretamente proporcional ao consumo de oxigênio da seguinte forma: $VCO_2 = VO_2 \times R$, onde R é o quociente respiratório que pode variar entre 0,7 e 1,0, dependendo da fonte metabólica utilizada¹⁷.

A diferença arterio-venosa da pressão parcial de dióxido de carbono (ΔpCO_2), é um índice que mostrou se correlacionar inversamente com o débito cardíaco (DC) em

diversos estudos¹⁸⁻²³. A maior parte dos trabalhos utiliza a pCO₂ venosa mista (coletada da artéria pulmonar) no cálculo deste índice, implicando a necessidade do uso do CAP. Em pacientes críticos o uso de acesso venoso central é amplamente empregado. Cuschieri *et al.*²⁴, estudaram a possível correlação entre delta pCO₂ arterio-venoso central e índice cardíaco (IC). Os autores demonstraram uma boa concordância entre as diferenças de pCO₂ arterio-venosa mista e central e uma relação inversa entre estas e o IC, demonstrando assim a possibilidade de substituição da pCO₂ mista pela central para determinar a adequação do IC em remover o CO₂ tecidual.

Desta forma ao permitir uma aferição rápida, acessível e de baixo custo do débito cardíaco, o ΔpCO_2 mostra-se como um índice bastante útil, especialmente quando há contra-indicação a inserção de um dispositivo invasivo ou em cenários (enfermarias, departamentos de emergência, unidades intermediárias) onde tecnologias de alto custo e mais invasivas podem não estar disponíveis²⁴, permitindo manejo precoce dos pacientes até que estes sejam transferidos para uma unidade mais equipada e com melhor capacidade de monitorização.

Baseado na vantagem de sua fácil obtenção e no potencial benefício de sua utilização, este estudo visa avaliar o valor prognóstico do ΔpCO_2 nas primeiras 24 horas de evolução de uma amostra de doentes admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) com quadro de instabilidade hemodinâmica.

2 . REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Introdução

Os estados de choque são condições frequentemente encontradas nos doentes críticos¹. Apesar dos progressos obtidos na ressuscitação, a disfunção orgânica ainda ocorre em grande proporção nestes pacientes. A síndrome de disfunção orgânica múltipla nos pacientes críticos, tem sido proposta como uma conseqüência da hipóxia tissular devido a uma oferta de oxigênio (DO₂) inadequada²⁵. A ressuscitação precoce e agressiva pode limitar ou reverter a progressão da hipóxia tecidual para disfunção orgânica, melhorando o desfecho destes pacientes²⁵. O débito cardíaco (DC), dentre as variáveis de monitorização, é uma das mais importantes, por ser o maior responsável pela DO₂ tecidual⁶. A diferença arterio-venosa de dióxido de carbono (ΔpCO_2) mostrou-se correlacionar de forma inversa com o débito cardíaco^{19,26} e vem sendo proposta como uma alternativa rápida, menos invasiva e de baixo custo para a monitorização desta variável.

2.2 Definição

ΔpCO_2 é a diferença da pressão parcial de dióxido de carbono (pCO_2) no sangue venoso misto ($pvcO_2$) e da pCO_2 coletada no sangue arterial ($paCO_2$):

$$\Delta pCO_2 = pvcO_2 - paCO_2$$

Alternativamente, pode ser usada a pCO_2 coletada no sangue venoso central ($pvcCO_2$), sem prejuízo no cálculo^{24,27,28}. Em condições fisiológicas o ΔpCO_2 varia de 2mmHg a 5mmHg¹⁶. Para uma melhor compreensão da relação entre ΔpCO_2 e DC, é necessária uma revisão fisiológica do transporte de dióxido de carbono (CO₂).

2.3 Fisiologia

Tanto a $p_v\text{CO}_2$ como a $p_a\text{CO}_2$ representam apenas uma fração do conteúdo arterial (CaCO_2) e venoso (CvCO_2) do CO_2 . O CO_2 é transportado no sangue de 03 formas²⁹:

1. Dissolvido no plasma ($p\text{CO}_2$): representa a menor fração do conteúdo total de CO_2 (CCO_2), cerca de 7%. CO_2 é cerca de 20 vezes mais solúvel que o oxigênio (O_2), de forma que a parte dissolvida tem maior importância no seu transporte quando comparada a do O_2 ¹⁶.

2. Como íons bicarbonato (HCO_3^-): CO_2 reage com água (H_2O) para formar ácido carbônico (H_2CO_3). Esta reação, normalmente lenta no plasma, é acelerada nas hemácias pela presença da enzima anidrase carbônica. O ácido carbônico formado pela reação acima, rapidamente se decompõe em íons hidrogênio (H^+) e HCO_3^- . Os íons HCO_3^- se difundem para o plasma através de uma proteína de membrana que realiza troca por íons cloreto (Cl^-), enquanto os íons H^+ , devido a sua reduzida permeabilidade pela membrana celular, são tamponados pela hemoglobina(Hb): $\text{H}^+ + \text{HbO}_2 \leftrightarrow \text{H-Hb} + \text{O}_2$. Essa reação é facilitada pois a Hb reduzida é um melhor receptor de H^+ do que a Hb oxigenada(HbO_2). É o chamado efeito Haldane, que facilita a captação tecidual de CO_2 e a sua liberação nos capilares pulmonares ²⁹. O íon bicarbonato formado pela reação acima ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$) é a principal forma de transporte do CO_2

3. Combinado com proteínas, formando compostos carbamino: a principal é a hemoglobina. O CO_2 combina-se com grupos amino terminais das proteínas formando compostos carbamino. A Hb reduzida é capaz de carrear uma maior quantidade de CO_2 como composto carbamino do que a HbO_2 ¹⁶. Esta forma de transporte corresponde a aproximadamente 20% do CCO_2 .

2.4 Relação entre $\Delta p\text{CO}_2$ e DC

Pelo princípio de Fick, utilizado para cálculo do DC, o total de uma substância captada da circulação por unidade de tempo é igual a diferença arterio-venosa desta substância, multiplicada pelo fluxo sanguíneo¹³. Aplicando-se este princípio ao CO_2 a seguinte equação é obtida:

$$(1) \text{VCO}_2 = \text{DC} \times (\text{CvCO}_2 - \text{CaCO}_2)$$

Onde VCO_2 é a produção de CO_2 . Em condições fisiológicas, a relação entre $p\text{CO}_2$ e o conteúdo total de CO_2 (CCO_2) é quase linear (figura 1)³⁰, sendo influenciada por vários fatores como o hematócrito, saturação de oxigênio, temperatura e principalmente o pH.

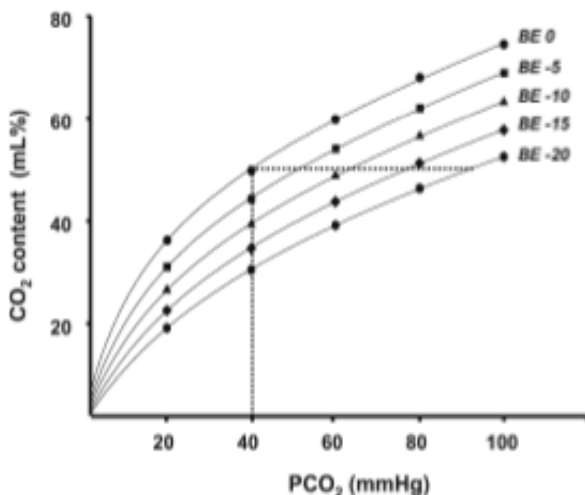


Fig. 1. Relação entre CCO_2 e $p\text{CO}_2$. Para um mesmo CCO_2 quanto maior o grau de acidose, maior a fração dissolvida no plasma ($p\text{CO}_2$)

Dessa forma, a $p\text{CO}_2$ pode ser utilizada como substituto para o CCO_2 ^{31,32}.

Substituindo CCO_2 por $p\text{CO}_2$ na equação 1 :

$$(2) \text{VCO}_2 = \text{DC} \times K \times (p\text{vCO}_2 - p\text{aCO}_2)$$

Ao se reorganizar esta equação em função da diferença arterio-venosa de $p\text{CO}_2$:

$$(3) \Delta p\text{CO}_2 = K \times \text{VCO}_2 / \text{DC}$$

Assim, os fatores que influenciam o $\Delta p\text{CO}_2$ são: a produção de CO_2 , o débito cardíaco e o fator K (coeficiente de quase-linearidade entre $p\text{CO}_2/\text{CCO}_2$).

O CO_2 é um dos produtos finais do metabolismo aeróbico, de forma que é esperado que sua concentração venosa seja maior que a arterial. Em condições de oferta normal de oxigênio, sua produção é diretamente proporcional ao metabolismo oxidativo, ou seja, ao consumo de oxigênio (VO_2), da seguinte forma: $\text{VO}_2 = \text{VCO}_2 \times \text{R}$, onde R é o coeficiente respiratório, que varia de 0,7 a 1, dependendo da fonte metabólica utilizada, sendo maior para os carboidratos¹⁷. Em condições de hipóxia tecidual ocorre geração de CO_2 através dos sistema tampão do HCO_3^- , que visa neutralizar o excesso de H^+ produzido nestas condições (acidose láctica e hidrólise do ATP)³³. Entretanto, esta produção anaeróbica de CO_2 é contrabalanceada pela redução da produção de dióxido de carbono em decorrência da queda do metabolismo aeróbico, de forma que a VCO_2 não aumenta, podendo até diminuir, nos estados de baixa DO_2 ³⁴⁻³⁶.

O fator K (relação $\text{pCO}_2/\text{CCO}_2$), que em condições fisiológicas assume um valor constante³⁷, tende a aumentar em situações de hipoxemia, em virtude da presença de acidose metabólica, fato que pode ser observado na curva de dissociação do CO_2 , onde um aumento no grau de acidose eleva a pCO_2 venosa (figura 1), para um mesmo grau de CCO_2 ^{16,35}.

Como demonstrado pela equação de Fick, o ΔpCO_2 é inversamente relacionado ao DC. Esta relação depende da VCO_2 , de forma que diversas curvas podem ser construídas para os diferentes níveis de VCO_2 (Figura 2)³⁷. Por ser curvilínea, as maiores mudanças no ΔpCO_2 ocorrem na faixa de valores mais baixas do DC.

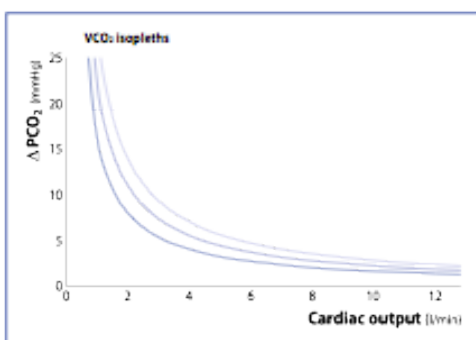


Fig. 2 - Relação curvilínea entre ΔpCO_2 e DC, demonstrando que, para uma mesma VCO_2 , as variações mais amplas no ΔpCO_2 ocorrem nas faixas mais baixas de valores do DC. Esta relação é mais complexa quando envolve mudança entre as faixas de VCO_2 ³⁷

O “alargamento” do $\Delta p\text{CO}_2$, relacionado ao baixo DC, decorre de um aumento da $p\text{vCO}_2$ em virtude do fenômeno de estagnação, ou seja, na presença de um fluxo sanguíneo mais lento, uma maior quantidade de CO_2 passa dos tecidos para o sangue, desenvolvendo um gradiente entre a concentração venosa e arterial de $p\text{CO}_2$. Pacientes taquipnéicos, ao reduzirem a $p\text{aCO}_2$ arterial, poderiam “mascarar” o acréscimo da $p\text{vCO}_2$ decorrente do baixo fluxo, ressaltando daí a importância de se medir a diferença arterio-venosa e não somente a $p\text{vCO}_2$ ¹⁶. Recentemente, um estudo demonstrou que pacientes em ventilação mecânica, ao serem hiperventilados, poderiam cursar com um aumento do $\Delta p\text{CO}_2$, em virtude de uma vasoconstricção reflexa causada pela hipocapnia ³⁸. Trata-se, entretanto, de estudo com número pequeno de pacientes, hemodinamicamente estáveis, de forma que esta hipótese precisa ser testada em uma população maior e mais heterogênea de pacientes críticos.

Em resumo os principais fatores que influenciam o $\Delta p\text{CO}_2$ são:

1- $V\text{CO}_2$, onde em condições de VO_2 aumentada, ou oferta aumentada de carboidratos pode encontrar-se aumentada, levando a um aumento do $\Delta p\text{CO}_2$, exceto se não houver aumento correspondente do DC para carrear o excesso de CO_2 produzido. Em condições de hipoxemia a $V\text{CO}_2$ encontra-se normal ou diminuída, de forma que um aumento do $\Delta p\text{CO}_2$ somente ocorrerá caso haja uma redução no DC.

2 - Fator K, que é constante sob condições fisiológicas, eleva-se em casos de hipoxemia e acidose metabólica. Entretanto este aumento é compensado pela queda na $V\text{CO}_2$ nestas condições, assim, apenas uma redução no DC poderia explicar um aumento no $\Delta p\text{CO}_2$.

3 - Débito cardíaco. Como já explicado anteriormente, apresenta relação inversa com o $\Delta p\text{CO}_2$, especialmente em sua faixa mais baixa de valores. Em situações de hipoxemia sem baixo débito, a pequena produção de CO_2 é facilmente removida pelo fluxo elevado,

de forma que não há incremento venoso de CO₂, não havendo, por consequência, elevação do ΔpCO₂, ao contrário do que ocorre nos estados de hipoxemia com baixo fluxo.

2.5 Estudos Experimentais

Vallet e col.³⁹ demonstraram a relação entre ΔpCO₂, DC e VCO₂ em um modelo animal. Os autores provocaram redução da DO₂ de duas formas: redução do fluxo sanguíneo (“hipóxia isquêmica”) e diminuição da fração inspirada de oxigênio (“hipóxia hipóxica”), demonstrando que somente na primeira situação o ΔpCO₂ se elevava de forma significativa (figura 3) e, em ambas, a VCO₂ diminuía com a redução da oferta de oxigênio (figura 4).

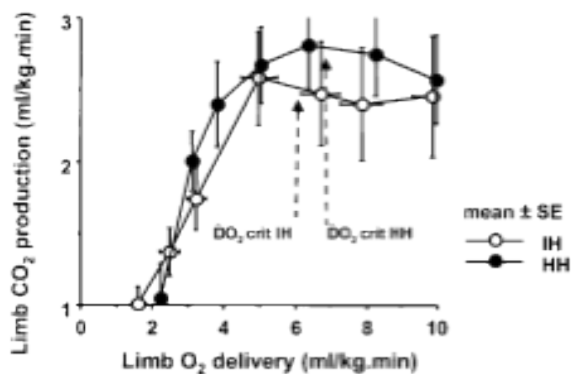


Fig. 3 - Diminuição da VCO₂ em decorrência de redução do metabolismo aeróbico pela queda da DO₂. IH (hipóxia isquêmica), HH (hipóxia hipóxica)³⁹

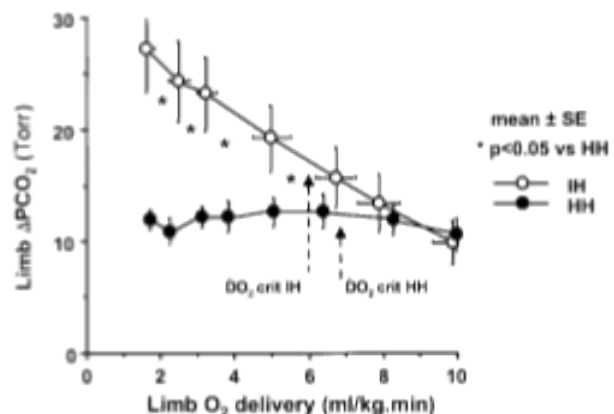


Fig. 4 - Elevação da diferença arterio-venosa de CO₂ durante hipóxia isquêmica.³⁹

Nevière e col.⁴⁰, em um estudo envolvendo porcos anestesiados e em ventilação mecânica, visando avaliar as diferenças na pCO₂ e fluxo sanguíneo no intestino delgado destes animais após a indução de hipóxia hipóxica e hipóxia isquêmica, evidenciaram um

maior aumento no $\Delta p\text{CO}_2$ (10 ± 7 torr vs 4 ± 2 torr) nos animais submetidos a hipóxia isquêmica.

Dubin e col.⁴¹, em estudo experimental com ovelhas, demonstraram que o aumento do gradiente intramucoso-arterial de $p\text{CO}_2$ (um equivalente do $\Delta p\text{CO}_2$) elevou-se de forma significativa apenas nos animais submetidos a redução de fluxo sanguíneo quando comparados aos submetidos a hipóxia hipóxica e controles.

Outros modelos experimentais^{25,42} também sugerem que o aumento da $p\text{CO}_2$ venosa decorre principalmente do fenômeno de estagnação do fluxo sanguíneo nos capilares teciduais.

Assim, estes estudos demonstram a relação inversa entre $\Delta p\text{CO}_2$ e fluxo sanguíneo e que o mesmo pode encontrar-se inalterado em situações de hipoxemia tecidual, desde que se mantenha um débito cardíaco adequado.

2.6 Estudos Clínicos

Bakker e col.¹⁹, em uma série de 64 pacientes com choque séptico, demonstraram uma relação inversa entre $\Delta p\text{CO}_2$ e DC. Ao se analisar os pacientes subdividindo-os em dois grupos ($\Delta p\text{CO}_2$ normal e anormal) observou-se que o grupo $\Delta p\text{CO}_2$ anormal apresentava um débito cardíaco mais baixo e ambos os grupos apresentavam níveis semelhantes de lactato e VO_2 , sugerindo que a diferença encontrada não se deve a um aumento na produção de CO_2 . Ao se analisar a sobrevivência, o grupo de não-sobreviventes teve um valor médio de $\Delta p\text{CO}_2$ significativamente mais alto em relação aos não sobreviventes (5.9 ± 3.4 mmHg vs 4.4 ± 2.3 mmHg, $p < 0.05$) e uma maior probabilidade de morte dentro do grupo $\Delta p\text{CO}_2$ anormal.

Vallée e col.²⁶ realizaram um estudo onde pacientes com choque séptico foram avaliados após ressuscitação inicial na UTI. Correlação inversa entre DC e $\Delta p\text{CO}_2$ e um

valor médio mais baixo de DC nos pacientes com ΔpCO_2 elevado foram evidenciados. Após ressuscitação, 89% dos pacientes apresentavam saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$) acima de 70%. Dentro deste grupo, aqueles que tiveram um ΔpCO_2 normal apresentaram uma concentração de lactato mais baixa, assim como um clearance de lactato mais alto nas primeiras 12 horas e um decréscimo significativamente maior no escore de disfunção orgânica nas primeiras 24 horas quando comparados ao grupo com ΔpCO_2 anormal. Estes achados sugerem que a presença de um ΔpCO_2 elevado pode ser uma ferramenta útil para identificar pacientes inadequadamente ressuscitados apesar de uma $SvcO_2$ normalizada já ter sido alcançada.

Futier e col.⁴³ em uma análise de pacientes submetidos a cirurgia abdominal demonstraram que o ΔpCO_2 é mais elevado em pacientes com complicações cirúrgicas (7.8 ± 2 versus 5.6 ± 2 mmHg, $P < 0.05$). Nos pacientes com complicações e $SvcO_2 \geq 71\%$, o ΔpCO_2 também foi significativamente mais elevado (7.7 ± 2 versus 5.5 ± 2 mmHg, $P < 0.05$) do que em pacientes sem complicações. Assim o ΔpCO_2 pode servir como um alvo a mais durante a ressuscitação de pacientes cirúrgicos para identificar aqueles com fluxo sanguíneo inadequado.

Wendon e col.³³, em um estudo em pacientes com hipotensão por hepatite fulminante, demonstrou que mesmo na presença de hipóxia, esses pacientes apresentavam um $\Delta pCO_2 < 3$ mmHg, provavelmente por uma baixa produção de CO_2 sugerido por uma baixa VO_2 , associado a um índice cardíaco elevado, suficiente para remover o CO_2 tecidual.

Doug-Hao e col.⁴⁴, em um estudo envolvendo pacientes com neoplasia e instabilidade hemodinâmica, demonstraram que o grupo de pacientes que cursou com menor grau de disfunção orgânica tinham um valor médio de ΔpCO_2 mais baixo,

sugerindo assim sua utilização como índice prognóstico e como guia de intervenções terapêuticas.

Biagioni e col ⁴⁵ ao avaliarem 135 pacientes críticos, demonstraram a relação entre um ΔpCO_2 elevado na admissão e disfunção orgânica, indicando que este índice, além de prover informação útil sobre a perfusão tecidual, pode ser utilizado como um marcador confiável para prever, de forma precoce, disfunção orgânica.

Yazigi e col ⁴⁶ em um estudo envolvendo pacientes no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica sugerem que o ΔpCO_2 pode ser um índice de avaliação da responsividade a fluídos e Gaidukove e col. ⁴⁷, sugerem a sua utilização, em associação a $SvcO_2$, como índice para identificar aumento do consumo de oxigênio no pós-operatório precoce (primeiras 12hs) de cirurgia valvar. Teboul e col. ^{48,49} demonstraram a utilidade do índice como guia para infusão de drogas inotrópicas.

Uma aplicação interessante deste índice foi sua associação com a diferença arterio-venosa de oxigênio para a detecção de metabolismo anaeróbico, proposta por Armand e col ⁵⁰. As variáveis derivadas do transporte de O_2 e do CO_2 não se mostraram adequadas para detecção e monitorização de hipóxia tecidual ⁵⁰. Em situações de hipóxia tecidual ocorre redução da VO_2 e concomitante redução da VCO_2 , entretanto a redução desta última ocorre em menor grau pela geração de CO_2 proveniente do tamponamento dos íons H^+ ⁵¹, de forma que o quociente respiratório (VCO_2 / VO_2) tende a aumentar. Ao substituímos na equação anterior VCO_2 e VO_2 por seus equivalentes, ou seja, $VCO_2 = DC \times (CvCO_2 - CaCO_2)$ e $VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2)$, obtêm-se a seguinte equação:

$$(1) R = CvCO_2 - CaCO_2 / CaO_2 - CvO_2$$

Como discutido anteriormente, pCO_2 pode ser utilizado como substituto do CCO_2 , assim o ΔpCO_2 pode ser utilizado como substituto para o numerador da razão:

$$(2) R = \Delta pCO_2 / CaO_2 - CvO_2$$

Os autores avaliaram este índice em 89 pacientes críticos e demonstraram, em comparação a SvO_2 , ΔpCO_2 e $CaO_2 - CvO_2$, que a razão acima apresenta melhor acurácia em detectar hiperlactatemia, como demonstrado pela curva ROC (Figura 5).

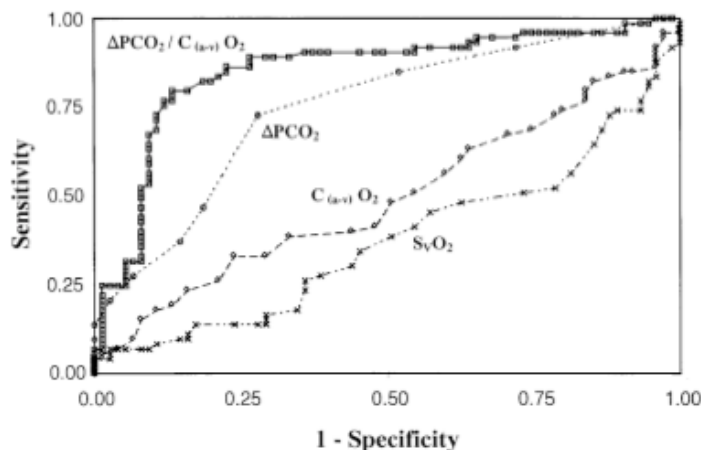


Fig. 5 - Cuva ROC avaliando a acurácia de ΔpCO_2 , SvO_2 , $CaO_2 - CvO_2$ e $\Delta pCO_2/CaO_2-CvO_2$ em identificar hiperlactatemia. ⁵⁰

Estes estudos confirmam os achados de modelos experimentais, demonstrando não só o aumento do ΔpCO_2 com a redução do fluxo sanguíneo, mas também o fato de que um ΔpCO_2 normal não exclui a presença de hipoxemia (exceto quando associada a diferença arterio-venosa de oxigênio), demonstrando a baixa sensibilidade deste índice na detecção de hipóxia tecidual ^{16,37}.

Importante também ressaltar a relação deste índice com mortalidade e disfunção orgânica, servindo como uma ferramenta a mais para guiar a terapia de pacientes em choque ao identificar aqueles não adequadamente ressuscitados, apesar da normalização de outras variáveis hemodinâmicas.

2.7 Hipercabia Regional

O conceito de que aumentos no ΔPCO_2 refletem estagnação de fluxo sanguíneo na microcirculação também pode ser aplicado em regiões distintas do corpo. Na verdade, a PCO_2 venosa e tecidual não refletem disóxia (condição onde o metabolismo aeróbico é limitado pela VO_2), mas indicam tão somente hipoperfusão. O desenvolvimento de tonometria gastrointestinal foi um passo importante no monitoramento regional do território esplâncnico, que parece ter papel fundamental no desenvolvimento da disfunção orgânica associada aos quadros de choque. Rapidamente se tornou uma ferramenta útil na pesquisa básica. Um parâmetro regional pode ser usado para detectar e tratar hipoperfusão. Experimentalmente, a tonometria avalia adequadamente a acidose intramucosa, isto é, o aumento da diferença intramucosa-arterial de PCO_2 . Da mesma forma, o aumento do gradiente intramucoso-arterial é melhor do que outras variáveis sistêmicas para mostrar hipoperfusão tecidual. Acidose intramucosal é um preditor sensível da isquemia gástrica ⁵² e da mucosa do cólon ⁵³. Além disso, a tonometria gástrica é um preditor de morbi-mortalidade eficaz. Esta utilidade tem sido demonstrado em pós-operatório, sepse ⁵⁴, trauma ⁵⁵ e diferentes formas de choque. Finalmente, a tonometria gástrica foi avaliada como um guia para a ressuscitação. Gutierrez et al ⁵⁶. demonstraram, em um ensaio clínico randomizado e controlado que a terapia guiada pela tonometria pode reduzir a mortalidade em pacientes críticos.

2.8 Interpretação

Um ΔpCO_2 aumentado, em condições de hipoxemia significa que o DC não está adequado para a demanda metabólica do paciente naquele momento. Mais do que uma

medida única, acompanhar a evolução deste índice ao longo do tempo pode ser útil para avaliar a resposta de uma medida terapêutica que visa aumentar o débito cardíaco, uma vez que, nestas condições, ao se aumentar a DO_2 um aumento na VO_2 e consequente aumento na VCO_2 é esperado, de forma que o ΔpCO_2 pode se reduzir lentamente ou mesmo se manter inalterado no início da intervenção ¹⁶. Em condições de metabolismo aeróbico, um ΔpCO_2 elevado indica que o débito cardíaco não encontra-se adequado para remoção do CO_2 tecidual, provavelmente por um metabolismo oxidativo elevado. Entretanto, neste cenário, não está bem claro se intervenções para aumentar o débito cardíaco para prevenir o início de hipóxia tecidual podem trazer algum benefício ¹⁶.

Uma medida normal de ΔpCO_2 , não deve ser utilizada como índice para excluir hipóxia tecidual, já que este é um índice de fluxo sanguíneo. Importante ressaltar também que, em cenários de hipóxia tecidual, em que se encontra um ΔpCO_2 normal (indicando fluxo sanguíneo adequado), medidas adicionais para elevar o DC (valores supranormais), não se mostraram benéficas ^{57,58}.

A interpretação do ΔpCO_2 apresenta algumas limitações, sendo a principal delas a relação curvilínea com o DC (Figura 2), de forma que pequenas variações no DC em estados de alto fluxo (como por exemplo o choque séptico) podem resultar em variações desprezíveis ou mesmo ausência destas. A interpretação de variações no ΔpCO_2 ou a ausência das mesmas nestes estados hiperdinâmicos deve ser realizada com cautela ¹⁶. Uma segunda limitação deve-se ao fato do ΔpCO_2 ser um índice global de perfusão (ao contrário do gradiente intramucoso de pCO_2), não permitindo assim, excluir fluxo insuficiente em um leito vascular específico, especialmente no leito esplâncnico ^{59,60}.

Por fim, limitações técnicas na obtenção das amostras sanguíneas (técnicas de coleta, transporte, armazenamento, tempo para análise) podem resultar em erros na sua interpretação de forma que mesmo que todos estes fatores possam ser controlados, uma

variação de aproximadamente 1 mmHg (para mais ou para menos) pode ocorrer ¹⁶. Como a faixa de variação normal do gradiente já é estreita, variações dessa magnitude devem ser levadas em consideração ao se analisar pequenas variações no índice ¹⁶.

2.9 Conclusão

A diferença arterio-venosa de CO₂ apresenta relação inversa com o débito cardíaco, sendo uma forma de avaliar a adequação do fluxo sanguíneo em remover o CO₂ tecidual. Valores normais não excluem a presença de hipóxia tecidual. Este índice pode ser uma ferramenta útil no manejo de pacientes ao identificar uma população de pacientes subressuscitados e, possivelmente, como índice prognóstico ao se correlacionar com o grau de disfunção orgânica e mortalidade em paciente com instabilidade hemodinâmica.

3 - REFERÊNCIAS: REVISÃO

1. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. In: Intensive care medicine. 2007. p. 575–590.
2. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. Chest. 2007 Dec.; 132(6):2020–2029.
3. Vallet B, Wiel E, Lebuffe G. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005. 1st ed. Springer; 2005. p.249-258
4. Hall J, Schmidt G, Wood L. Principles of Critical Care, Third Edition. 3rd ed. McGraw-Hill Professional; 2005. p.249
5. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. Acad Emerg Med. 2008 May;15(5):399–413.
6. Pugsley J, Lerner AB. Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare? Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Dec.; 14(4):274–282.
7. Kehlet H, Bundgaard-Nielsen M. Goal-directed perioperative fluid management: why, when, and how? Anesthesiology. 2009 Mar.;110(3):453–455.

8. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med.* 2010 Aug.;36(8):1327–1332.
9. 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 Nov. 8;345(19):1368–1377.
10. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl. J. Med.* 1970 Aug. 27;283(9):447–451.
11. Bowdle TA. Complications of invasive monitoring. *Anesthesiol Clin North America.* 2002 Sep.;20(3):571–588.
12. Mathews L, Singh RKK. Cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth.* 2008;11(1):56–68.
13. Porhomayon J, El-Solh A, Papadakos P, Nader ND. Cardiac output monitoring devices: an analytic review. *Intern Emerg Med.* 2011 Dec. 7;
14. Fries M, Weil MH, Sun S, Huang L, Fang X, Cammarata G, et al. Increases in tissue Pco₂ during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow*. *Critical Care Medicine.* 2006 Feb.;34(2):446–452.
15. Almac E, Siegemund M, Demirci C, Ince C. Microcirculatory recruitment maneuvers correct tissue CO₂ abnormalities in sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Jun.;72(6):507–519.
16. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Jun.;72(6):597–604.

17. Herve P, Simonneau G, Girard P, Cerrina J, Mathieu M, Duroux P. Hypercapnic acidosis induced by nutrition in mechanically ventilated patients: glucose versus fat. *Critical Care Medicine*. 1985 Jul.;13(7):537–540.
18. Durkin R, Gergits MA, Reed JF, Fitzgibbons J. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care*. 1993 Dec.;8(4):217–221.
19. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. 1992;101(2):509–515.
20. Ducey JP, Lamiell JM, Gueller GE. Arterial-venous carbon dioxide tension difference during severe hemorrhage and resuscitation. *Critical Care Medicine*. 1992 Apr.;20(4):518–522.
21. Halmagyi DF, Kennedy M, Varga D. Hidden hypercapnia in hemorrhagic hypotension. *Anesthesiology*. 1970 Dec.;33(6):594–601.
22. Sato S, Okubo N, Satsumae T, Kumagai M, Yamamoto S, Nakayama H, et al. Arteriovenous differences in PCO₂ and cardiac output during CPR in the dog. *Resuscitation*. 1994 May;27(3):255–259.
23. Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, Weil MH. Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Critical Care Medicine*. 1994 Jan.;22(1):121–125.
24. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005 Apr. 1;31(6):818–822.

25. A Dubin VSKEACI. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2009 (Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine (closed)). 1st ed. Springer; 2009.
26. Vallée 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 Jul. 8;34(12):2218–2225.
27. Ho KM, Harding R, Chamberlain J. A comparison of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient in circulatory failure. *Anaesth Intensive Care.* 2007 Oct.;35(5):695–701.
28. Tsaousi GG, Karakoulas KA, Amaniti EN, Soultati ID, Zouka MD, Vasilakos DG. Correlation of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient with cardiac output during neurosurgical procedures in the sitting position. *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Oct.;27(10):882–889.
29. Chapter 40 - Transport of oxygen and carbon dioxide in blood and tissue fluids. In: Guyton and Hall textbook of medical physiology. 2006. p. 502–513.
30. L Gattinoni FVAEC. “Adequate” Hemodynamics: A question of time? In: Functional Hemodynamic Monitoring (Update in Intensive Care and Emergency Medicine). Springer; 2004. p. 69–86.
31. Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Castagneto M. Calculation of venoarterial CO₂ concentration difference. *J. Appl. Physiol.* 1993 Feb.;74(2):959–964.
32. McHardy GJ. The relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood. *Clin Sci.* 1967 Apr.;32(2):299–309.

33. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Gimson AE, Alexander G, Williams R. Arterial-venous pH differences and tissue hypoxia in patients with fulminant hepatic failure. *Critical Care Medicine*. 1991 Nov.;19(11):1362–1364.
34. Groeneveld AB, Vermeij CG, Thijs LG. Arterial and mixed venous blood acid-base balance during hypoperfusion with incremental positive end-expiratory pressure in the pig. *Anesth. Analg.* 1991 Nov.;73(5):576–582.
35. Zhang H, Vincent JL. Arteriovenous differences in PCO₂ and pH are good indicators of critical hypoperfusion. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993 Oct.;148(4 Pt 1):867–871.
36. Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Critical Care Medicine*. 1995 Mar.;23(3):545–552.
37. E Futier J-LTABV. How Can We Use Tissue Carbon Dioxide Measurement as an Index of Perfusion? In: Vincent JL, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011*. Springer Verlag; 2011. p. 366–374.
38. Morel J, Gergele L, Verveche D, Costes F, Auboyer C, Molliex S. Do fluctuations of PaCO₂ impact on the venous-arterial carbon dioxide gradient? *Crit Care*. 2011 Nov. 24;15(6):456.
39. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000 Oct.;89(4):1317–1321.
40. Nevière R, Chagnon J-L, Teboul J-L, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Critical Care Medicine*. 2002 Feb.;30(2):379–384.

41. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Badie J, Pozo M, et al. Intramucosal-arterial PCO₂ gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care*. 2002 Dec.;6(6):514–520.
42. Gutierrez G. A mathematical model of tissue-blood carbon dioxide exchange during hypoxia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004 Feb. 15;169(4):525–533.
43. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin J-E, 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.
44. Wang D-H, Lv Y, Xia R, Yang Y, Liu K-B, Han T. [Evaluation of the hemodynamic state of critically ill cancer patients with central venous to arterial carbon dioxide difference]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2011 Nov.;23(11):669–672.
45. E Biagioni von, E Boni, M Girardis. p157. In: Abstracts of the 30th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium. March 9-12, 2010. *Critical Care* 2010, 14(Suppl 1)
46. Yazigi A, Abou-Zeid H, Haddad F, Madi-Jebara S, Jabbour K. Central venous-arterial carbon dioxide tension gradient: another marker to define fluid responsiveness. *J Trauma*. 2011 Apr.;70(4):1014–5; author reply 1015–6.
47. Gaïdukov KM, Len'kin AI, Kuz'kov VV, Fot EV, Smetkin AA, Kirov MI. [Central venous blood oxygen saturation and venous to arterial PCO₂ difference after combined heart valve surgery]. *Anesteziol Reanimatol*. 2011 Apr.;(3):19–21.
48. Teboul JL, Mercat A, Lenique F, Berton C, Richard C. Value of the venous-arterial PCO₂ gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Critical Care Medicine*. 1998 Jun.;26(6):1007–1010.

49. Teboul JL, Graini L, Boujdaria R, Berton C, Richard C. Cardiac index vs oxygen-derived parameters for rational use of dobutamine in patients with congestive heart failure. *Chest*. 1993 Jan.;103(1):81–85.
50. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schavliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002 Mar. 1;28(3):272–277.
51. Randall HM, Cohen JJ. Anaerobic CO₂ production by dog kidney in vitro. *Am. J. Physiol*. 1966 Aug.;211(2):493–505.
52. Fiddian-Green RG, McGough E, Pittenger G, Rothman E. Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology*. 1983 Sep.;85(3):613–620.
53. Schiedler MG, Cutler BS, Fiddian-Green RG. Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic surgery. A comparison with risk factors and inferior mesenteric artery stump pressures. *Arch Surg*. 1987 Aug.;122(8):881–886.
54. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine*. 1995 Jul.;23(7):1184–1193.
55. 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 Feb.;54(2):116–121.

56. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet*. 1992 Jan. 25;339(8787):195–199.
57. 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 Oct. 19;333(16):1025–1032.
58. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med*. 1994 Jun. 16;330(24):1717–1722.
59. Heino A, Hartikainen J, Merasto ME, Alhava E, Takala J. Systemic and regional pCO₂ gradients as markers of intestinal ischaemia. *Intensive Care Med*. 1998 Jun.; 24(6):599–604.
60. Gutierrez G. Regional blood flow and oxygen transport: implications for the therapy of the septic patient. *Critical Care Medicine*. 1993 Sep.;21(9):1263–1264.

4 - JUSTIFICATIVA

Os quadros de instabilidade hemodinâmica são condições frequentemente encontradas nos pacientes críticos. O tratamento destes pacientes tem como objetivo principal normalizar a oferta de oxigênio tecidual. O débito cardíaco é o principal determinante desta oferta e diversos métodos para sua mensuração encontram-se disponíveis atualmente. A diferença arterio-venosa central de oxigênio é um método com mínima invasibilidade, baixo custo e boa disponibilidade para inferir, de forma indireta, a adequação do fluxo sanguíneo a demanda metabólica de pacientes com instabilidade hemodinâmica.

A avaliação do valor prognóstico deste índice em pacientes com instabilidade hemodinâmica, relacionando-o com mortalidade e grau de disfunção orgânica, permitiria a sua utilização como uma das ferramentas de manejo nestes pacientes, visando reduzir a morbimortalidade associada aos quadros de insuficiência circulatória.

5 - OBJETIVOS

Geral

Avaliar o valor prognóstico da diferença arterio-venosa central (ΔpCO_2) relacionando-a a mortalidade em 28 dias de pacientes com instabilidade hemodinâmica admitidos em uma unidade de terapia intensiva

Específicos

1. Avaliar a relação entre um ΔpCO_2 elevado com mortalidade, tempo de permanência na UTI e grau de disfunção orgânica em pacientes com instabilidade hemodinâmica
2. Avaliar a relação entre ΔpCO_2 e outras variáveis de perfusão tecidual: lactato e saturação venosa central

**EVALUATION OF THE CENTRAL VENOUS-ARTERIAL CARBON DIOXIDE
DIFFERENCE (Δ pCO₂) AS PROGNOSTIC INDEX IN PATIENTS WITH
HEMODYNAMIC INSTABILITY**

¹Dr. David Theophilo Araujo

¹Dr. Emerson Boschi

¹Dr. André Meregalli

^{1,2}Prof. Gilberto Friedman

¹UTI Central - Complexo Hospitalar Santa Casa

²Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondência:

Prof. Gilberto Friedman

Rua Fernandes Vieira 181/601, 90035-091, Porto Alegre-Brasil

Tel: 55.51.33116649

Fax: 55.51.33307807

ABSTRACT

BACKGROUND: Hemodynamic instability is a common condition in critically ill patients and is usually associated with shock. Cardiac output (CO) is the major determinant of oxygen supply and an important variable to be monitored in these patients. The venous-arterial difference of partial pressure of carbon dioxide ($\Delta p\text{CO}_2$), is an index that has been shown to be inversely correlated with the CO in several studies. **OBJECTIVES:** This study aims to evaluate the prognostic value of the $\Delta p\text{CO}_2$ (using a central venous sample) in a heterogeneous series of critically ill patients with hemodynamic instability. **METHODS:** A prospective observational clinical study was conducted in a 18-bed general ICU of the Santa Casa de Porto Alegre Hospital Complex. Hemodynamic measurements, collection of arterial and central venous blood gases, and lactate were performed on admission and after 6, 12, 18 and 24 hours. The severity of patient's disease was evaluated by the APACHE II score and the level of organ dysfunction was evaluated by the SOFA score. **RESULTS:** A total of 60 patients were analyzed. The mortality rate at 28 days was 43% (26/60). There was no difference observed in mean $\Delta p\text{CO}_2$ between nonsurvivors and survivors after 28 days. The ICU stay was longer among patients with "enlarged" $\Delta p\text{CO}_2$. Mean central venous oxygen saturation values were higher in patients with normal $\Delta p\text{CO}_2$. **CONCLUSION:** This study showed that the $\Delta p\text{CO}_2$ in patients with hemodynamic instability is correlated with important secondary outcomes like higher ICU stay. The physiologic explanation is a reduction on blood flow (as suggested by lower ScvO_2) causing an inadequate oxygen tissue delivery in the acute phase of the disease, resulting in a greater recovery time.

KEYWORDS: Hemodynamic instability, cardiac output, central venous-arterial carbon dioxide gradient

6 - ARTICLE

6.1 Introduction

Hemodynamic instability is a common condition in critically ill patients ¹ and is usually associated with shock, a condition in which the tissue oxygen delivery (DO_2) is unable to meet the metabolic demand, leading to anaerobic metabolism with subsequent production of lactate and hydrogen ions (H^+), culminating in cell dysfunction and death ².

As a major determinant of oxygen supply and blood pressure, cardiac output (CO) is an important variable to be monitored ³, offering benefits in the therapy of these patients⁴⁻⁶. The ideal technique for monitoring the CO should have good accuracy and reproducibility, fast response to interventions, independence of the operator and should not lead to an increase in morbidity and mortality ⁷. So far, there is no technique that combines all these requirements.

The venous-arterial difference of partial pressure of carbon dioxide (ΔpCO_2), is an index that have shown to be inversely correlated with the CO in several studies ⁸⁻¹³. Most studies uses mixed venous pCO_2 (collected from the pulmonary artery) in the calculation of this index, implying the need for a pulmonary artery catheter. In critically ill patients the central venous access is widely used. Cuschieri et al ¹⁴. studied the possible correlation between delta pCO_2 calculated using a central venous sample and cardiac index (CI). The authors demonstrated a good correlation between the differences in arterial-mixed venous pCO_2 and arterial-central venous pCO_2 , and an inverse relationship between these and the CI. Thus by allowing a quick, accessible and low cost assessment of CO, ΔpCO_2 shows up as a useful tool.

Until recently, few studies have evaluated the prognostic value of this index, and it has been done in specific populations: severe sepsis and septic shock ^{9,15} after abdominal surgery ¹⁶ and patients with cancer ¹⁷. Most of these studies evaluated its relationship with

organ dysfunction and few have evaluated its relationship with mortality. One study¹⁸ evaluated its relationship with the degree of organic dysfunction in a series of critically ill patients, but no assessment of mortality was reported.

This study aims to evaluate the central venous-arterial carbon dioxide difference, relating to organ dysfunction and mortality in a heterogeneous series of critically ill patients with hemodynamic instability.

6.2 Objectives

The main objective of this study was to evaluate the $\Delta p\text{CO}_2$ as a mortality prognostic index in patients with hemodynamic instability.

In addition, the prognostic value of $\Delta p\text{CO}_2$ for secondary outcomes (ICU length of stay, severity of organ dysfunction) and the relation with perfusion variables (blood lactate and central venous oxygen saturation) were also investigated.

6.3 Materials and Methods

This prospective observational clinical study was conducted in a 18-bed general ICU of a university hospital (Santa Casa de Porto Alegre Hospital). The study population consisted of patients admitted with hemodynamic instability.

Inclusion criteria: Need for vasopressors to maintain a mean arterial pressure (MAP) greater than or equal to 65 mmHg, after administration of fluids, the use of a central venous catheter and permanence in the unit for at least 24 hours.

Exclusion criteria: Age < 18 years, patients with liver cirrhosis due to impaired lactate clearance and patients without therapeutic perspective.

Hemodynamic measurements, collection of arterial and central venous blood gases, and lactate were performed on admission (T0) and after 6 (T6), 12 (T12), 18 (T18) and 24

(T24) hours. Blood gas values were determined using a commercial blood-gas analyzer (Ciba-Corning, San Diego, CA, USA). Blood lactate concentrations were measured by an enzymatic technique (Cobas Mira Plus, Roche, Indianapolis, IN, USA). The severity of patient's disease was evaluated by the Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score (APACHE II) ¹⁹. The level of organic dysfunction was evaluated by the Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA) ²⁰.

Ressuscitation (use of crystalloid or colloid and vasopressor) was held at the discretion of the attending physician, according to clinical judgment.

This study was approved by the hospital ethics committee. The use of informed consent was not necessary because there was no intervention and all blood samples were collected as a part of ordinary clinical protocols.

6.4 Statistical Analysis

Statistical analyzes were performed using SPSS v.18.0. Quantitative variables were expressed as mean \pm standard deviation. Qualitative variables were described as frequencies and percentages. The comparison of means was performed using the Student's t Test for normally distributed variables and the Mann-Whitney Test for variables with non-normal distribution. . The frequencies were analyzed using the Chi-Square test. The p value considered significant was <0.05 .

6.5 Results

The demographic and hemodynamic characteristics are shown in Table 1. A total of 60 patients were analyzed and 271 measures of ΔpCO_2 were obtained, 57,5% within the normal range. The mortality rate at 28 days was 43% (26/60). The only difference between

patients was found in SOFA score, showing a greater degree of organ dysfunction on day 7 in patients who died.

ΔpCO_2 mean values were similar between nonsurvivors and survivors after 28 days (Figure 1). By categorizing these patients between normal ΔpCO_2 (<6 mmHg) or abnormal (≥ 6 mmHg) in each of the five measurements, there was no statistically difference (Table 2).

ICU mortality and the severity of organ dysfunction were similar among groups with normal or abnormal ΔpCO_2 for all times (Tables 3 and 4). The ICU stay was longer among patients with “enlarged” ΔpCO_2 (T0, Figure 2).

Regarding the variables of perfusion, there was no difference between the mean values of blood lactate in the two groups of ΔpCO_2 , with a trend ($p = 0.069$) to higher concentrations of lactate after 24 hours (Figure 3). Mean central venous oxygen saturation values were higher in patients with normal ΔpCO_2 and, interestingly, mean values of ScvO₂ were $\leq 70\%$ in patients with enlarged ΔpCO_2 (Figure 4).

6.6 Discussion

There is enough physiological and clinical data to support venous-arterial PCO_2 gradient as a useful tool in the management of hemodynamic unstable patients. The aim of this study was to evaluate the prognostic value of central venous-arterial ΔPCO_2 . In this study ΔPCO_2 did not correlate with mortality in a patients sample of mixed causes of hemodynamic instability. However, a high ΔpCO_2 correlated with a longer ICU stay and whenever the ΔpCO_2 elevated, the ScvO₂ was lower.

The reasons for the lack of prognostic mortality value may be related to the limitations of this study: a descriptive study with a small sample size. Another factor to be considered is that the study evaluated patients with hemodynamic instability and not necessarily shock, which may have led to inclusion of a high number of patients without significant change in blood flow. We also had a great number of patients with sepsis, a scenario that is usually associated with a high cardiac output (hyperdynamic state) ^{9,21}, precisely the condition in which the ΔpCO_2 has the worst correlation with cardiac output^{21,22}. This is probably the same reason that there was no difference in ICU mortality between the two groups (normal x abnormal ΔpCO_2). Ho and colleagues ²³ showed that the usefulness of the ΔpCO_2 appears to be limited to its negative predictive value, to exclude a low cardiac output when it is within its normal range (2-5 mmHg). Of 271 measurements obtained in this study, over 57,5% were within its normal range so that it can be inferred that the majority of patients had a normal cardiac output.

Previous studies ^{15,18} have shown that an enlarged ΔpCO_2 is related to the severity of organ dysfunction. We did not find differences in SOFA score after one week. Here one should be cautious in interpreting the finding, since ICU stay was longer among patients with high ΔpCO_2 , suggesting a slower recovery of these patients which could be explained by a greater number of organ dysfunctions to be resolved, again not evidenced by the small sample size.

No difference in lactate levels were found between the two groups of ΔpCO_2 . Similar findings were observed in one study in patients with septic shock ⁹. This can be explained by the fact that the ΔpCO_2 is not a marker of tissue hypoxia (such as lactate), but of the adequacy of blood flow to remove the excess of produced tissue CO₂ ^{21,24,25}.

Finally, this study demonstrates that patients with an enlarged $\Delta p\text{CO}_2$, had a ScvO_2 lower than patients with normal $\Delta p\text{CO}_2$. The ScvO_2 , as an indirect measure of tissue oxygen extraction ratio (ERO_2)^{26,27}, was probably lower because blood flow was reduced signified by an enlarged $\Delta p\text{CO}_2$.

6.7 Conclusion

This study showed that the $\Delta p\text{CO}_2$ in patients with hemodynamic instability is associated with important secondary outcomes like higher ICU stay. The physiologic explanation is a reduction on blood flow (as suggested by lower ScvO_2) causing an inadequate oxygen tissue delivery in the acute phase of the disease, resulting in a greater recovery time. However, the study was underpowered to show the prognostic value of $\Delta p\text{CO}_2$ on mortality. In the future, studies with a larger number of patients may demonstrate that $\Delta p\text{CO}_2$ could be a useful complementary perfusion clinical parameter and to help identify patients who remain inadequately managed when the hemodynamic optimization has been reached. Future research is needed to validate this finding.

	SURVIVORS	NONSURVIVORS	P VALUE
	N (%)		
Sexo			0,073
Female	13(38,2)	16(61,5)	
Male	21(61,8)	10(38,5)	
Shock			0,478
Sepsis	23(79,3)	26(83,8)	
Cardiogenic	4(13,7)	1(3,2)	
Distributive	2(7)	3(9,6)	
Hypovolemic	0	1(3,4)	
	Mean(SD)		
AGE	55,4 (16,7)	60,9 (12,4)	0,150
APACHE	24,4 (8,7)	25,6 (6,3)	0,533
SOFA D1	9,5 (3,4)	9,9 (3,3)	0,660
SOFA D2	7,2 (3,2)	8,9 (3,9)	0,083
SOFA D3	4,9 (4,2)	8,2 (4,2)	0,005
MAP	73,9(16,7)	69,6(15,4)	0,349
HR	104,1(20)	106(19,1)	0,731
CVP	16,8(7,6)	14,3(5,1)	0,223
Volume (mL)	916,7(1007,2)	1019,2(1108,9)	0,855
Noradrenalin(μ g/Kg/min)	0,3(0,2)	0,2(0,2)	0,523

Table 1. Demographic and Hemodynamic characteristics of survivors and non-survivors (28TH day mortality). Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II); Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score; Mean Arterial Pressure (MAP); Heart Rate (HR); Central Venous Pressure (CVP); First day in icu (D1), Second day in icu (D2), Third day in icu (D3).

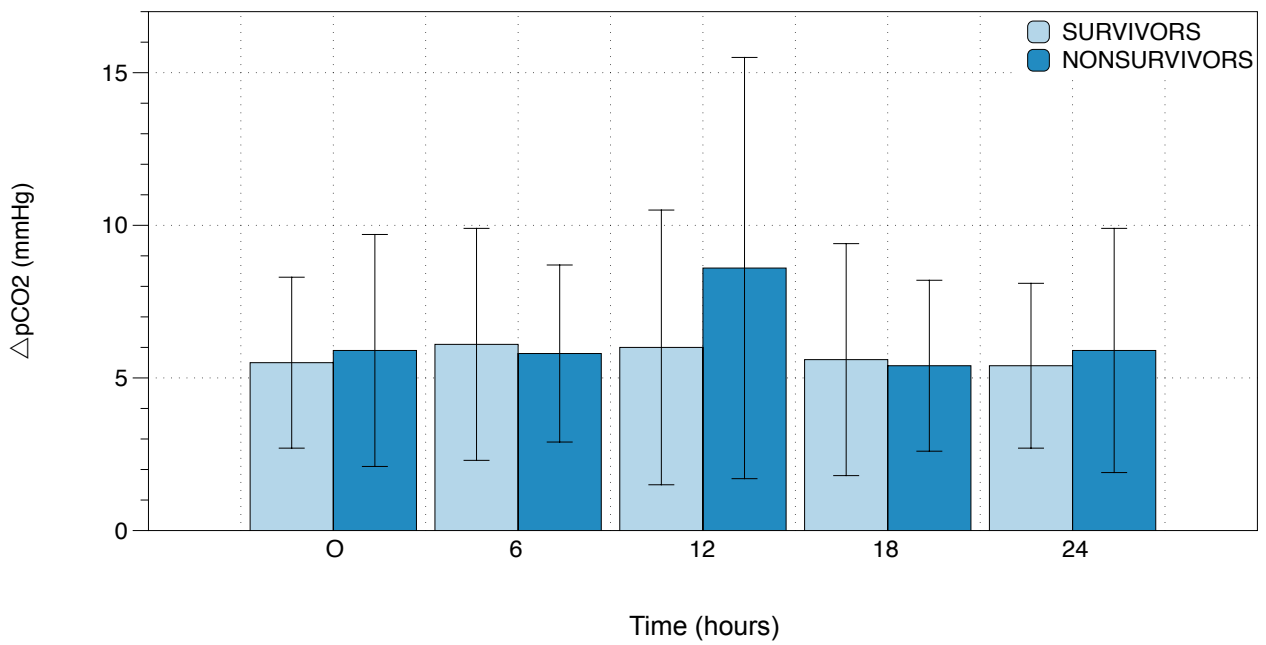


Fig 1. Mean ΔpCO_2 values between survivors and nonsurvivors (28th day mortality). Central venous-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2).

OUTCOME IN 28 DAYS				
Time(hours)	Δ pCO ₂	Survivors(%)	Deaths(%)	p Value
0	Normal	16(53,3)	12(54,5)	0,931
	Abnormal	14(46,7)	10(45,5)	
6	Normal	19(59,4)	12(48)	0,432
	Abnormal	13(40,6)	13(52)	
12	Normal	18(52,9)	12(50)	0,825
	Abnormal	16(47,1)	12(50)	
18	Normal	22(73,3)	15(62,5)	0,394
	Abnormal	8(26,7)	9(37,5)	
24	Normal	18(64,3)	13(59,1)	0,707
	Abnormal	10(35,7)	9(40,9)	

Table 2. 28th day mortality between normal and abnormal Δ pCO₂ in the five different times of measurement. Central venous-arterial carbon dioxide difference (Δ pCO₂).

OUTCOME IN ICU				
Time (hours)	ΔpCO_2	Survivors(%) Deaths(%)		p Value
0	Normal Abnormal	15(57,7) 11(42,3)	13(50) 13(50)	0,578
6	Normal Abnormal	16(53,3) 14(46,7)	15(55,8) 12(44,2)	0,866
12	Normal Abnormal	14(48,3) 15(51,7)	16(55,2) 13(44,8)	0,599
18	Normal Abnormal	19(65,5) 10(34,5)	18(72) 07(28)	0,609
24	Normal Abnormal	16(59,3) 11(40,7)	15(65,2) 08(34,8)	0,685

Table 3. ICU mortality between normal and abnormal ΔpCO_2 in the five different times of measurement. Central venous-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2).

SOFA SCORE			
Days	ΔpCO_2	MEAN (\pm SD)	p Value
SOFA D1	Normal	9,6(2,9)	0,442
	Abnormal	10,4(3,6)	
SOFA D3	Normal	8,6(3,7)	0,298
	Abnormal	7,5(3,7)	
SOFA D7	Normal	7,0(4,4)	0,582
	Abnormal	6,3(4,3)	

Table 4. Mean SOFA score between normal and abnormal ΔpCO_2 in the first, third and seventh day of ICU. Sequential organ failure assessment score (SOFA); Central venous-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2).

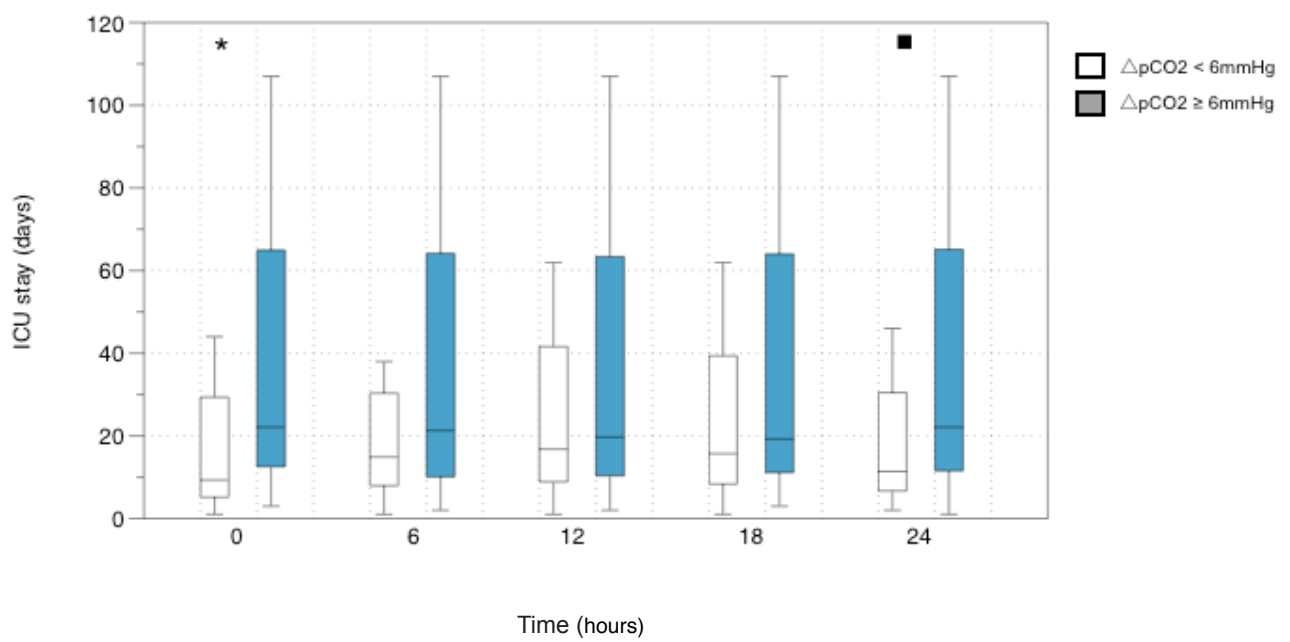


Fig 2. ICU stay between normal and abnormal ΔpCO_2 in the five time measurements. Central venous-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2). Asterisk(*) $p=0,039$, Square (■) $p=0,09$.

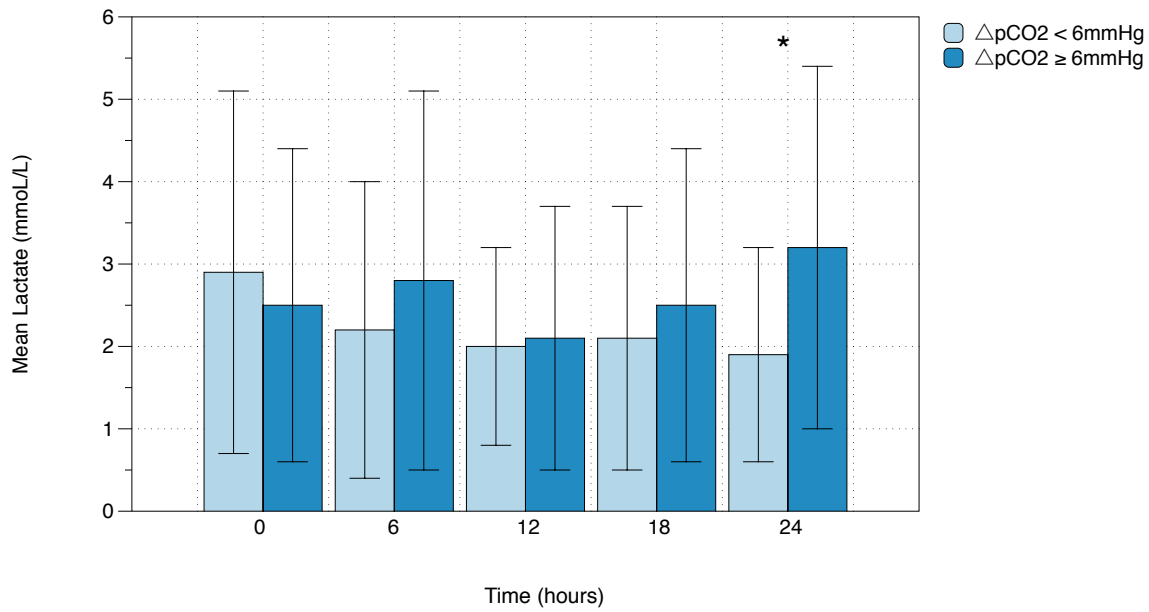


Fig 3. Time evolution of blood lactate levels between normal and abnormal ΔpCO_2 .

Central venous-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2). Asterisk (*) $p=0,069$.

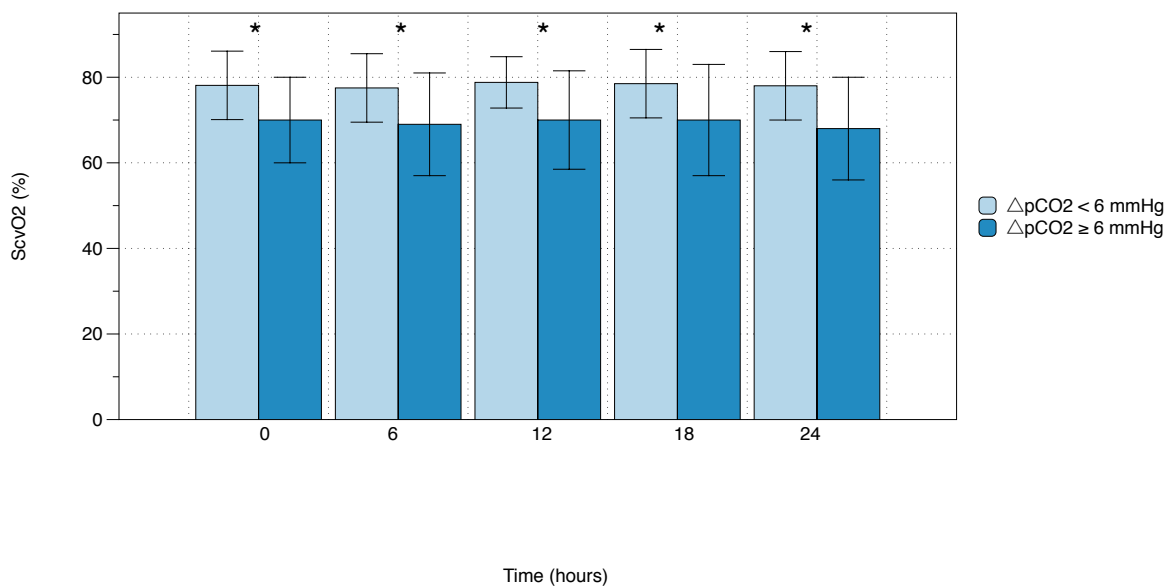


Fig 4. Mean ScvO₂ values between normal and abnormal ΔpCO_2 in the five time measurements. Central venous oxygen saturation (ScvO₂). Central venous-arterial carbon dioxide difference (ΔpCO_2). Asterisk (*) $p \leq 0,05$

7 - REFERENCES: ARTICLE

1. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. In: Intensive care medicine. 2007. p. 575–590.
2. Vallet B, Wiel E, Lebuffe G. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2005. 1st ed. Springer; 2005. p.249-258
3. Pugsley J, Lerner AB. Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare? Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2010 Dec.; 14(4):274–282.
4. Kehlet H, Bundgaard-Nielsen M. Goal-directed perioperative fluid management: why, when, and how? Anesthesiology. 2009 Mar.;110(3):453–455.
5. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. Intensive Care Med. 2010 Aug.;36(8):1327–1332.
6. 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 Nov. 8;345(19):1368–1377.
7. Mathews L, Singh RKK. Cardiac output monitoring. Ann Card Anaesth. 2008;11(1): 56–68.

8. Durkin R, Gergits MA, Reed JF, Fitzgibbons J. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care.* 1993 Dec.;8(4): 217–221.
9. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest.* 1992;101(2):509–515.
10. Ducey JP, Lamiell JM, Gueller GE. Arterial-venous carbon dioxide tension difference during severe hemorrhage and resuscitation. *Critical Care Medicine.* 1992 Apr.;20(4): 518–522.
11. Halmagyi DF, Kennedy M, Varga D. Hidden hypercapnia in hemorrhagic hypotension. *Anesthesiology.* 1970 Dec.;33(6):594–601.
12. Sato S, Okubo N, Satsumae T, Kumagai M, Yamamoto S, Nakayama H, et al. Arteriovenous differences in PCO₂ and cardiac output during CPR in the dog. *Resuscitation.* 1994 May;27(3):255–259.
13. Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, Weil MH. Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Critical Care Medicine.* 1994 Jan.;22(1):121–125.
14. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005 Apr. 1;31(6):818–822.
15. Vallée 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 Jul. 8;34(12):2218–2225.

16. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin J-E, 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.
17. Wang D-H, Lv Y, Xia R, Yang Y, Liu K-B, Han T. [Evaluation of the hemodynamic state of critically ill cancer patients with central venous to arterial carbon dioxide difference]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2011 Nov.;23(11):669–672.
18. Biagioni E, Boni E, Girardis M. p157. In: Abstracts of the 30th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Brussels, Belgium. March 9-12, 2010. *Critical Care* 2010, 14(Suppl 1)
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*. 1985 Oct.;13(10):818–829.
20. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct. 10;286(14):1754–1758.
21. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Jun.;72(6):597–604.
22. E Futier J-LTABV. How Can We Use Tissue Carbon Dioxide Measurement as an Index of Perfusion? In: Vincent JL, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011. Springer Verlag; 2011. p. 366–374.
23. Ho KM, Harding R, Chamberlain J. A comparison of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient in circulatory failure. *Anaesth Intensive Care*. 2007 Oct.;35(5):695–701.

24. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000 Oct.;89(4):1317–1321.
25. Wendon JA, Harrison PM, Keays R, Gimson AE, Alexander G, Williams R. Arterial-venous pH differences and tissue hypoxia in patients with fulminant hepatic failure. *Critical Care Medicine.* 1991 Nov.;19(11):1362–1364.
26. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011 Sep. 1;184(5):514–520.
27. Nebout S, Pirracchio R. Should We Monitor ScVO₂ in Critically Ill Patients? *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:370697.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstra que a inadequação do gradiente veno-arterial de CO₂ associa-se a desfechos clínicos importantes (maior tempo de permanência na UTI) e que se explica pela associação desta variável com uma saturação venosa central de oxigênio reduzida (indicando redução do fluxo sanguíneo). Portanto, estes achados são mais uma peça de evidência de que este índice pode participar da avaliação dos pacientes com instabilidade hemodinâmica. É uma ferramenta de baixo custo, com facilidade de obtenção e boa disponibilidade. O conjunto das evidências sugere que é uma ferramenta útil para identificar pacientes com ressuscitação insuficiente, pois se correlaciona com disfunção orgânica e mortalidade em outros estudos. É claro que estudos futuros precisam ser desenhados para avaliar o impacto do seu uso como um guia terapêutico na mortalidade destes pacientes.

ANEXO A - FICHA DE COLETA DE DADOS

DATA DA INTERNAÇÃO NA UTI : ___/___/___

NOME: _____

IDADE: _____ SEXO ()M ()F

COMORBIDADES: _____

APACHE II _____ SOFA D1 ___ D3 ___ D7 ___

VENTILAÇÃO MECÂNICA SIM () NÃO ()

DESFECHO NA UTI ()ALTA (___/___/___) ()ÓBITO (___/___/___)

DESFECHO EM 28 DIAS ()ALTA INTERNADO: () HOSPITAL () UTI

DESFECHO HOSPITALAR ()ALTA ___/___/___ ()ÓBITO ___/___/___

HEMODINÂMICA	T0	T6	T12	T18	T24
PAM					
FC					
PVC(mmHg)					
DOPA(μ g/Kg/min)					
NORA(μ g/Kg/min)					
DOBUTA(μ g/Kg/min)					
REP. VOLÊMICA					
PCO2(arterial)					
PCO2 (ven.central)					
PCO2 (Veno-arterial)					
SVcO2					
LACTATO(mmmol)					