

GASOMETRIA ARTERIAL

DA FISILOGIA
À PRÁTICA CLÍNICA

CÉSAR MELO



ehbooks



César Augusto Melo e Silva

Gasometria arterial: da fisiologia à prática clínica

1ª edição

Ehbooks Cursos e Livros Eletrônicos - LTDA
Brasília - DF
2018

Gasometria arterial: da fisiologia à prática clínica

César Augusto Melo e Silva

1ª edição

2018

Eh-Books Cursos e Livros Eletrônicos LTDA

SCRN 708/709 Bloco A, 3º andar, Parte B-10

Brasília — DF — CEP 70741-610

E-mail: ehbooks@ehbooks.com.br

www.ehbooks.com.br

Copyright © 2018 por Eh-Books Cursos e Livros Eletrônicos LTDA

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, distribuída ou transmitida por qualquer forma ou por qualquer meio, incluindo fotocópia, gravação ou outros métodos eletrônicos ou mecânicos, sem a prévia autorização por escrito do editor, exceto nos casos de breves citações incluídas em revisões críticas e alguns outros usos não comerciais permitidos pela lei de direitos autorais. A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação do *copyright* (Lei 5.988/73 e Lei 9.610/98).

Capa: Leandro Sacramento — www.leandrosacramento.com

ISBN: 978-85-60118-00-7

Autor: César Augusto Melo e Silva

Graduado em Fisioterapia

Pós-Doutor em *médecine expérimentale*; Université Laval, Québec, Canadá

Doutor em Ciências Médicas; Universidade de Brasília

Mestre em Ciências da Saúde; Universidade de Brasília

Pesquisador no laboratório de Fisiologia Respiratória; Universidade de Brasília

Fisioterapeuta do Hospital Universitário de Brasília

Sócio fundador do Núcleo de Integração Funcional

www.integracaofuncional.com.br

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

S586g Silva, César Augusto Melo e.
Gasometria arterial [recurso eletrônico] : da fisiologia à prática clínica / César Augusto Melo e Silva. — Brasília (DF): Eh-Books, 2018.

78 p. : il.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-60118-00-7

1. Gasometria arterial. 2. Pneumologia. I. Título.

CDD 616.24

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

SUMÁRIO

01	Introdução	01
02	Ventilação alveolar e a PaCO_2	02
03	Trocas gasosas, PaO_2 e outros índices	09
04	Quantidade de oxigênio no sangue, SaO_2 , SpO_2 e CaO_2	18
05	Equilíbrio ácido-base e distúrbios primários	29
06	Distúrbios ácido-base compensados e mistos	43
07	Eletrólitos e o equilíbrio ácido-base	53
08	Referências	72

01 Introdução

DURANTE O PERÍODO em que tenho trabalhado em ambiente hospitalar e em que tenho lecionado nos mais diversos cursos de graduação e de pós-graduação (*lato-* e *stricto senso*), venho constatando a dificuldade que estudantes e profissionais da fisioterapia, medicina, enfermagem, medicina veterinária e nutrição apresentam ao analisarem os resultados da gasometria arterial.

De um modo geral, estudantes e profissionais restringem-se, tão-somente, ao exame corriqueiro do equilíbrio ácido-base e, portanto, deixam de explorar outros dois processos fisiológicos (ventilação e oxigenação) que frequentemente estão desarranjados nos pacientes avaliados.

Além disso, é grande o embaraço em compreender os processos fisiológicos e fisiopatológicos “representados” pelos valores dos gases sanguíneos e dos eletrólitos obtidos. Ao se formar, portanto, um hiato entre a clínica do paciente e os resultados gasométricos obtidos, subutiliza-se o uso da gasometria arterial.

Ainda assim, pelo fascínio que tenho pela fisiologia humana e pelo ensino superior, motivei-me a escrever este *e-book*, cujo intuito é apresentar e discutir, sob o prisma da fisiologia aplicada à clínica, os resultados revelados pela gasometria arterial. Propus-me, então,

a abordar os aspectos essenciais do funcionamento dos sistemas respiratório e renal e indispensáveis para melhor compreensão e interpretação dos gases sanguíneos arteriais. Contudo, este não é um *e-book* de fisiologia! Ao redigir este livro, não tive a intenção de esgotar e pormenorizar a discussão dos processos fisiológicos. Para os que o desejam, sugiro a leitura de *handbooks* e de artigos de periódicos especializados no assunto.

No tocante à avaliação do equilíbrio ácido-base, utilizei o método “tradicional” e, portanto, a equação de Henderson-Hasselbach. A investigação dos distúrbios ácido-base pelo método de Stewart ficará, possivelmente, para um próximo *e-book*.

Como ler este *e-book*? Recomendo que os capítulos sejam lidos na sequência em que estão redigidos, examine os exemplos apresentados e resolva os exercícios propostos. Tenha em mãos lápis e calculadora; em um primeiro momento, é possível que você precise deles!

No mais, desejo-lhe uma boa leitura!

— César Augusto Melo e Silva, Ph.D

02 Ventilação alveolar e a PaCO₂

Os valores de normalidade da pressão arterial parcial do gás carbônico (PaCO₂) variam entre 35 e 45 mmHg, e a sua correta interpretação exige um raciocínio fisiológico muito mais sofisticado que constatar, simplesmente, que o seu valor está abaixo, acima ou dentro da faixa de normalidade. Hipocapnia e hipercapnia são os termos utilizados para denotar redução e elevação da PaCO₂, respectivamente.

Quadro 2.1: Relação entre o estado da ventilação e a PaCO₂

PaCO ₂ (mmHg)	Condição no sangue	Estado da ventilação
35 – 45	Normocapnia	Normal
< 35	Hipocapnia	Hiperventilação
> 45	Hipercapnia	Hipoventilação

A PaCO₂ resulta do equilíbrio entre a produção de CO₂ ($\dot{V}CO_2$) e a ventilação alveolar ($\dot{V}A$), como mostrado pela equação abaixo:

$$PaCO_2 = \frac{\dot{V}CO_2 \times 0,863}{\dot{V}A}$$

A constante 0,863 é utilizada nesta equação para converter as unidades de medida da $\dot{V}CO_2$ (mL/min – STPD) e da $\dot{V}A$ (L/min – BTPS) em mmHg, unidade de medida da PaCO₂.

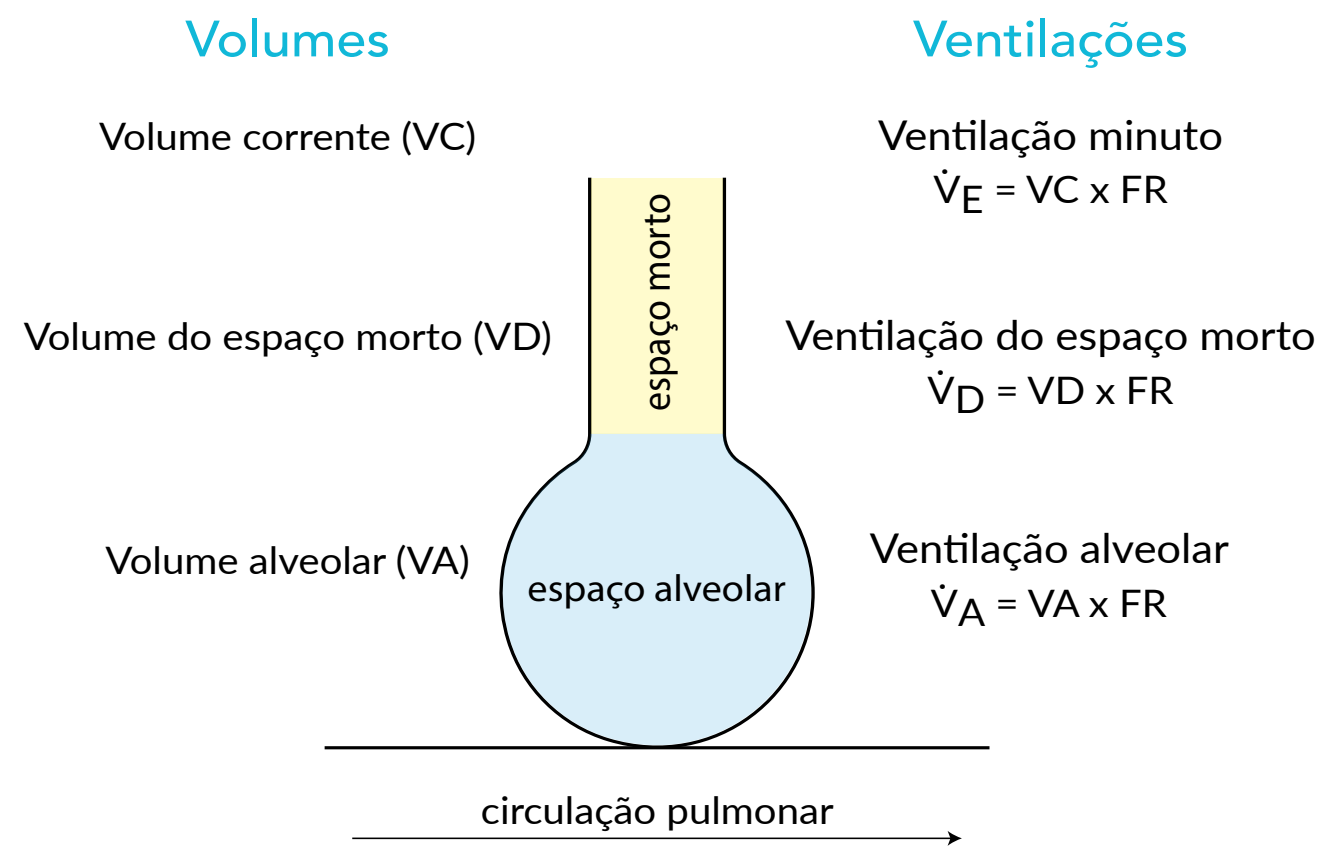
Ventilação alveolar é o volume de ar que, em um minuto, alcança o espaço alveolar, ou seja, é a ventilação total ($\dot{V}E$) menos a ventilação do espaço morto ($\dot{V}D$): $\dot{V}A = \dot{V}E - \dot{V}D$

A figura 2.1 representa, simplificada e esquematicamente, os pulmões com a nítida separação dos espaços morto e alveolar e também as suas respectivas ventilações (volume multiplicado pela frequência respiratória).

O volume do espaço morto anatômico representa a parcela do volume corrente que permanece nas vias aéreas de condução e que não participam (e nunca participarão) das trocas gasosas. Por outro lado, o volume do espaço alveolar representa a fração do volume

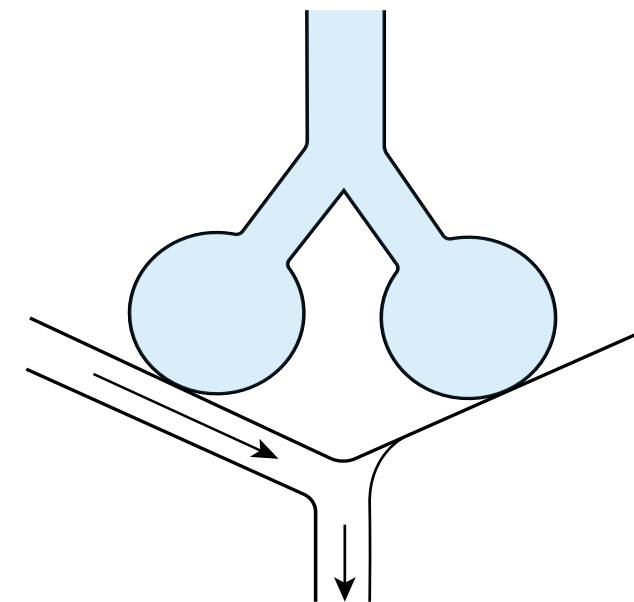
corrente que alcança a zona de troca gasosa, isto é, os bronquíolos respiratórios, os ductos e sacos alveolares.

Figura 2.1: Representação esquemática dos espaços morto e alveolar com os seus respectivos volumes e ventilações.



Ao contrário do que se possa imaginar, o volume do espaço morto não é fixo, isto porque os alvéolos podem se converter em espaço morto, caso eles sejam ventilados e não perfundidos, como ilustrado na figura 2.2.

Figura 2.2: Representação esquemática do espaço morto fisiológico



Sendo assim, há dois espaços mortos: o anatômico e o fisiológico. O espaço morto anatômico compreende todas as vias aéreas de condução, enquanto que o espaço morto fisiológico é o espaço morto anatômico somado aos alvéolos ventilados e não perfundidos.

Em sujeitos saudáveis, a razão do volume do espaço morto pelo volume corrente (VD/VT) é de 1/3 do volume corrente, e a distinção entre espaço morto anatômico e espaço morto fisiológico não é clinicamente importante visto que, virtualmente, todos os alvéolos ventilados também são perfundidos. Contudo, na presença de doenças pulmonares, a razão VD/VT pode aumentar consideravelmente como resultado do desequilíbrio da relação

ventilação-perfusão.

Na prática clínica, não importa saber os valores atuais da produção de gás carbônico nem da ventilação alveolar de um determinado paciente. O que realmente precisamos considerar é se a ventilação alveolar é adequada para eliminar o gás carbônico produzido, porque, caso seja, a PaCO_2 encontrar-se-á dentro dos valores de normalidade (35 mmHg – 45 mmHg).

Observe que a ênfase é dada à ventilação alveolar e não à produção do gás carbônico, e isto se deve ao fato de que o sistema respiratório é capaz e possui reserva mecânica para eliminar todo o gás carbônico produzido!

Esta é a razão pela qual a PaCO_2 se mantém dentro da faixa de normalidade durante o exercício (quando praticado com intensidade abaixo do limiar anaeróbico), situação onde há considerável aumento da produção de gás

carbônico. Nestas circunstâncias, a PaCO_2 não se eleva porque a ventilação alveolar aumenta proporcionalmente ao aumento da produção de gás carbônico.

O sistema respiratório é dotado de um sistema de controle neural responsável por

O que realmente precisamos considerar é se a ventilação alveolar é adequada para eliminar o gás carbônico produzido

gerar, ritmicamente, os ciclos respiratórios. Adicionalmente, este sistema responde e modula a ventilação alveolar em função de variações da PCO_2 , da concentração dos íons hidrogênio e da pressão de oxigênio (PO_2) para que essas variáveis mantenham-se dentro dos seus valores de normalidade.

Unidades neuronais especiais chamadas de quimiorreceptores variam as suas atividades quando alterações químicas do seu ambiente

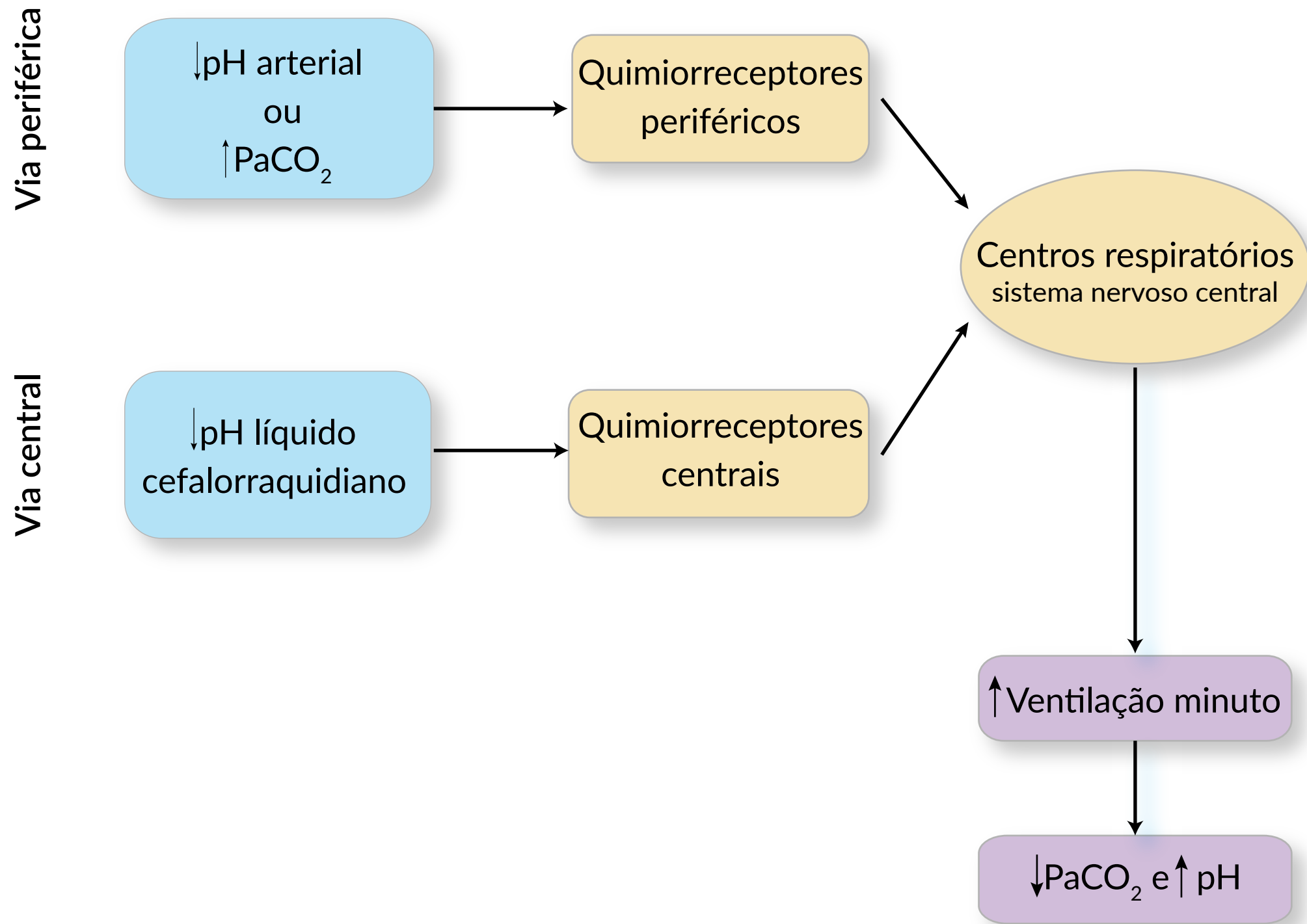
estão presentes e, em última análise, são responsáveis por manter constante a PaO_2 , a PaCO_2 e a concentração arterial do íon hidrogênio. Desta forma, estas unidades neuronais protegem o cérebro da hipóxia e garantem que a ventilação seja sempre adequada ao metabolismo.

Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nas artérias aorta e carótida e aumentam

a frequência dos seus disparos em resposta à elevação da PaCO_2 , redução do pH e da PaO_2 .

Por sua vez, os quimiorreceptores centrais estão presentes em muitos sítios do cérebro, assentados no tronco cerebral, cerebelo, hipotálamo e mesencéfalo. Estes receptores são sensíveis às mudanças da PCO_2 e da concentração do íon hidrogênio no líquido cerebral (Figura 2.3).

Figura 2.3: Organização das vias periférica e central envolvidas no controle neural da ventilação.



A figura 2.4 mostra a relação entre o pH e a concentração do íon hidrogênio e a ventilação alveolar. Note o aumento exponencial da ventilação alveolar em resposta à diminuição do pH do líquido cefalorraquidiano.

Diante do exposto, fica evidente que a única variável necessária para avaliar a ventilação alveolar de um paciente é a PaCO_2 .

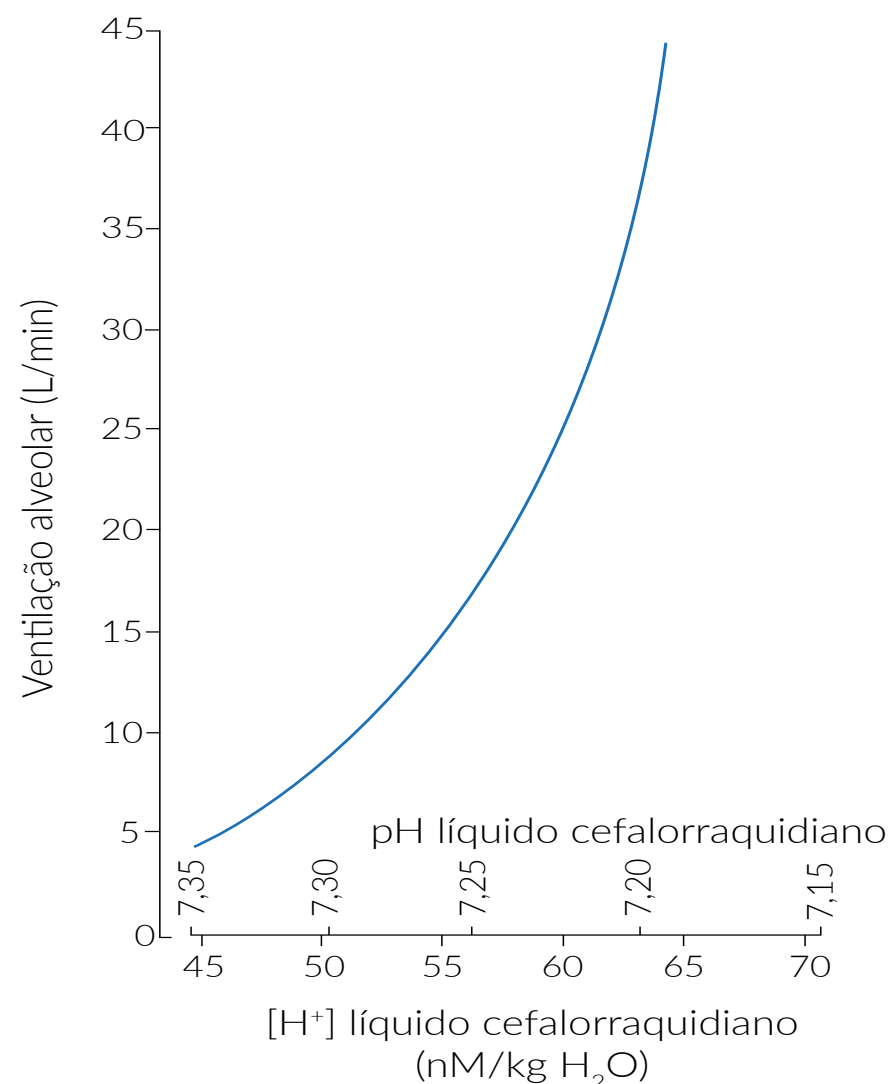
A hipocapnia ($\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$) resulta de uma hiperventilação alveolar, isto é, a ventilação alveolar excede a produção de gás carbônico.

Similarmente, a hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) decorre de uma hipoventilação alveolar, ou seja, a ventilação alveolar é menor que a produção de gás carbônico.

É muito importante ressaltar que os termos hipoventilação e hiperventilação referem-se aos valores de PaCO_2 e não são sinônimos nem devem ser utilizados para caracterizar a diminuição ou o aumento da frequência

respiratória (bradipneia e taquipneia, respectivamente), nem a redução ou a elevação da amplitude do movimento respiratório (hipopneia e hiperpneia, respectivamente).

Figura 2.4: Ventilação alveolar e a concentração de íons hidrogênio no líquido cefalorraquidiano.



A PaCO_2 é a única variável necessária para avaliar a ventilação alveolar de um paciente

Causas de hipercapnia:

- 1 Ventilação minuto inadequada:** doenças pulmonares obstrutivas (DPOC, asma), hipoventilação central (doenças que diminuem o *drive* respiratório, uso de medicamentos que deprimem do sistema nervoso central), doenças neuromusculares e processos patológicos que reduzem a complacência da caixa torácica e dos pulmões.
- 2 Aumento do espaço morto fisiológico:** frequente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) onde, devido à destruição do parênquima pulmonar, os alvéolos

passam a ser mal-perfundido ou não-perfundidos.

- ③ **A junção, em algum grau, dos processos descritos nos 2 primeiros itens:** um paciente com DPOC que apresenta fadiga muscular respiratória, por exemplo.

Exemplo 2.1

Você é chamado para avaliar uma paciente de 60 anos de idade que foi encontrada inconsciente. A sua frequência respiratória é de 10 ciclos/min e a sua gasometria arterial, ao nível do mar e em ar ambiente, revela os seguintes resultados:

pH: 7,21

PaCO_2 : 43 mmHg

HCO_3^- : 17 mEq/L

PaO_2 : 85 mmHg

O que podemos dizer acerca da ventilação desta paciente?

A ventilação da paciente está adequada,

mesmo na vigência de bradipneia (FR: 10 ciclos/min). Com a PaCO_2 dentro da faixa de normalidade ($\text{PaCO}_2 = 43$ mmHg), podemos afirmar que a ventilação da paciente é adequada para eliminar a sua produção de gás carbônico. Em outras palavras, mesmo sem sabermos os valores da ventilação alveolar e da produção de gás carbônico da paciente no momento em que ela foi avaliada, conhecemos o valor da variável (PaCO_2) que resulta da razão produção de CO_2 /ventilação alveolar!

Exemplo 2.2

Qual dos pacientes abaixo está hiperventilado?

1. Um homem de 45 anos cujo volume corrente = 450 mL e frequência respiratória = 15 ciclos/min.
2. Uma mulher de 60 anos que apresenta frequência respiratória = 30 ciclos/min e utiliza músculos acessórios da respiração.
3. Uma mulher de 30 anos que apresenta

frequência respiratória = 13 ciclos/min e $\text{PaCO}_2 = 30$ mmHg.

4. Um homem de 50 anos cujo volume corrente = 400 mL e produção de CO_2 de 400 mL/min.

Só podemos avaliar a adequação da ventilação da paciente nº 3 porque, de todos, é a única que dispõe do valor da PaCO_2 . Esta paciente hiperventila, visto que a sua $\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg.

Os termos hipoventilação e hiperventilação não devem ser utilizados para caracterizar a diminuição ou o aumento da frequência respiratória

Os resultados da gasometria arterial nos permitem avaliar 4 processos fisiológicos que devem ser avaliados, sistematicamente, na seguinte ordem:

1. Ventilação alveolar
2. Trocas gasosas
3. Transporte de oxigênio
4. Equilíbrio ácido-base

Ademais, a análise dos resultados da gasometria arterial deve começar pela avaliação da PaCO_2 porque, como veremos nos capítulos subsequentes, o gás carbônico influencia e fornece informações acerca da oxigenação e do equilíbrio ácido-base.

03 Trocas gasosas, PaO_2 e outros índices

A PRINCIPAL FUNÇÃO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO é trocar oxigênio e gás carbônico com a atmosfera, muito embora esta não seja a única. O sistema respiratório participa de outros processos fisiológicos, tais como fonação, ativação de moléculas bioativas e equilíbrio ácido-base.

Do ar que inspiramos, aproximadamente 21% é oxigênio e 78% é nitrogênio. Note, contudo, que em condições fisiológicas a fração inspirada de gás carbônico é muito baixa; doravante, vamos considerar como 0%! Todavia, nem todo oxigênio inspirado é consumido, de modo que no ar exalado encontramos 17% de oxigênio, 78% de nitrogênio e 4% de gás carbônico (Figura 3.1A).

As trocas gasosas acontecem na membrana alvéolo-capilar por difusão passiva, isto é, de uma área de maior para outra de menor pressão (Figura 3.1B), e somente o oxigênio e o gás carbônico participam deste fenômeno. Note que não há troca do nitrogênio e nem de outro gás inerte.

Visto que o oxigênio se difunde do alvéolo para o capilar, a pressão

alveolar de oxigênio (PAO_2) sempre será maior que a pressão arterial de oxigênio (PaO_2). Em outras palavras, a PAO_2 define o limite superior da PaO_2 .

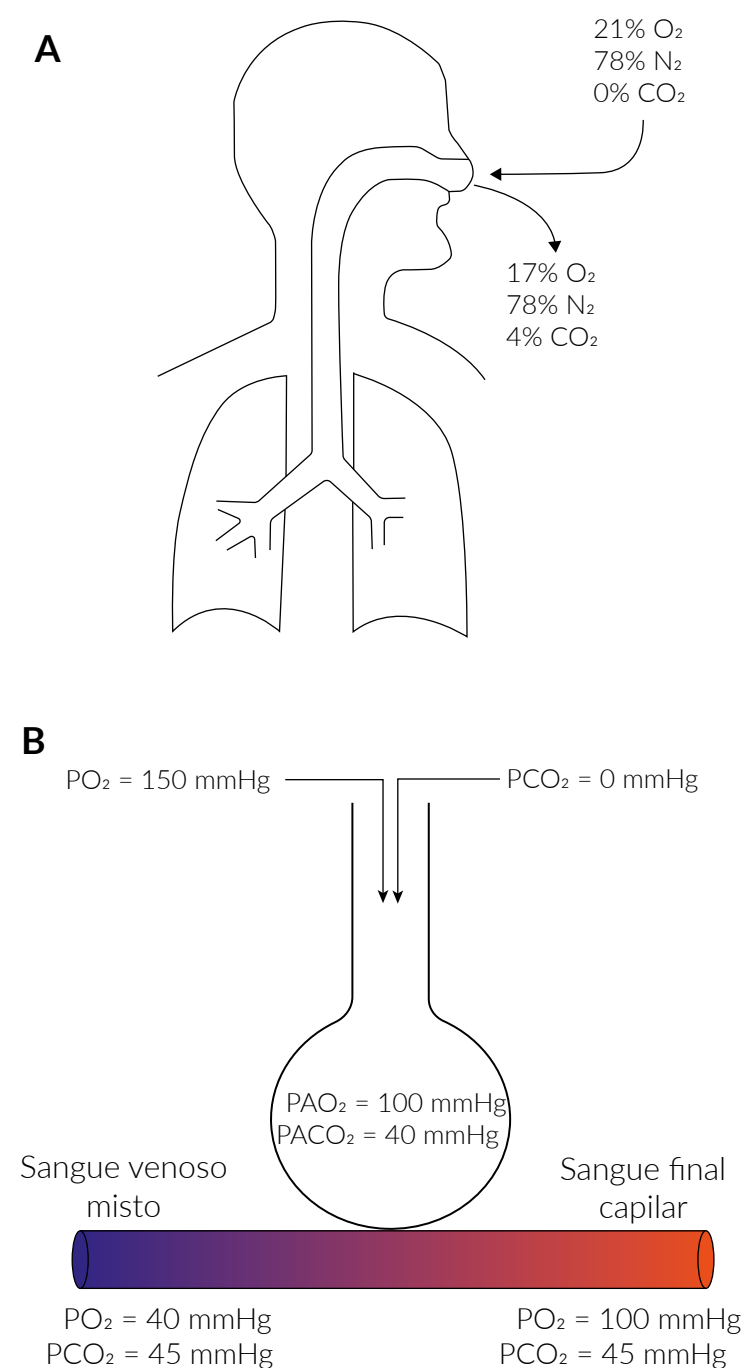
Em pulmões ideais, PAO_2 e PaO_2 deveriam se equivaler. Entretanto, visto que as trocas gasosas não são ideais, a PaO_2 deve sempre ser menor que a PAO_2 calculada, e é devido a este fenômeno que podemos calcular a diferença alvéolo-arterial de oxigênio:

$$P(A-a)\text{O}_2$$

É importante ressaltar que o maior determinante da diferença alvéolo-arterial de oxigênio é a relação entre a ventilação e a perfusão de cada alvéolo, e que esta não é uniformemente distribuída nos pulmões. As diferenças regionais da ventilação e da perfusão devem-se, em grande parte, à ação da força da gravidade sobre os pulmões e também à anatomia das unidades vias aéreas-alvéolos distribuídas ao longo do órgão.

Devido ao fato de que a relação ventilação-perfusão não é

Figura 3.1: A: frações inspirada e expirada de O₂ e de CO₂. B: trocas gasosas na membrana alvéolo-capilar.



uniformemente distribuída, a PAO₂ assume valores diferentes nos milhões de alvéolos. Clinicamente, não importa saber os valores individuais da pressão alveolar de oxigênio, mas sim o valor médio da PAO₂ de todos os alvéolos.

A PAO₂ é calculada pela equação do gás alveolar:

$$PAO_2 = FiO_2 \times (P_B - P_{H_2O}) - \frac{PaCO_2}{QR}$$

onde FiO₂ é a fração inspirada de oxigênio, P_B é a pressão barométrica, P_{H₂O} é a pressão de vapor d'água (que equivale a 47 mmHg), PaCO₂ é a pressão arterial parcial de gás carbônico e QR é o quociente respiratório (QR é a razão do consumo de O₂ pelo CO₂ expirado e assume-se que equivale a 0,8).

Sendo assim, podemos escrever a equação do gás alveolar da seguinte forma:

$$PAO_2 = FiO_2 \times (P_B - 47) - \frac{PaCO_2}{0.8}$$

Ao nível do mar, a pressão barométrica equivale a 760 mmHg. Em Brasília, por exemplo, cidade situada a 1000 m acima do nível do

mar, a pressão barométrica é de aproximadamente de 670 mmHg.

Como a pressão barométrica varia de cidade para cidade, é fortemente recomendado saber o valor atual desta pressão na cidade onde o sangue arterial foi coletado. Atualmente, o valor da pressão barométrica pode ser facilmente obtido por aplicativos de previsão do tempo disponíveis nos aparelhos celulares. Vale lembrar que caso a pressão barométrica seja medida em hectopascal (hPa), ela deve ser convertida para milímetros de mercúrio (mmHg): 1 hPa = 0,75 mmHg.

Na prática clínica podemos utilizar uma versão simplificada para calcular a pressão alveolar de oxigênio:

$$PAO_2 = FiO_2 \times (P_B - 47) - 1,2 \times (PaCO_2)$$

O fator 1,2 responde por leves variações na pressão do nitrogênio quando o consumo de oxigênio é maior que o gás carbônico exalado. Sendo assim, ao passo que a FiO₂ aumenta, o fator 1,2 diminui porque o nitrogênio é eliminado do organismo. Caso o nitrogênio dos alvéolos seja completamente eliminado (por respirar 100% de oxigênio), o fator 1,2 deveria ser 1.

Isto significa dizer que na avaliação dos pacientes à beira do leito,

o fator 1,2 deve ser utilizado quando a FiO₂ variar entre 21% e 60%. Por outro lado, quando a FiO₂ for maior que 60%, deve-se utilizar o fator multiplicador igual a 1.

Diferença alvéolo-arterial de oxigênio

A diferença alvéolo-arterial de oxigênio — P(A-a)O₂ — indica a integridade da membrana alvéolo-capilar e a efetividade das trocas gasosas. A P(A-a)O₂ é obtida diminuindo-se a pressão arterial de oxigênio (obtida pela gasometria arterial) da pressão alveolar deste gás (calculada com a equação do gás alveolar descrita neste capítulo). Processos patológicos que alteram a integridade da membrana alvéolo-capilar favorecem ao aumento da P(A-a)O₂.

É muito importante ressaltar que dos diversos fatores que influenciam a diferença das pressões alveolar e arterial de oxigênio, o mais importante é a relação ventilação-perfusão (\dot{V}/\dot{Q}) das unidades alveolares.

O termo relação ventilação-perfusão refere-se à ventilação alveolar (definida como a quantidade de ar que alcança os alvéolos por minuto) relativa à perfusão capilar daquele alvéolo. Sendo assim, relação \dot{V}/\dot{Q} igual a 1 significa que a quantidade de gás no alvéolo disponível para as trocas gasosas é igual à quantidade de

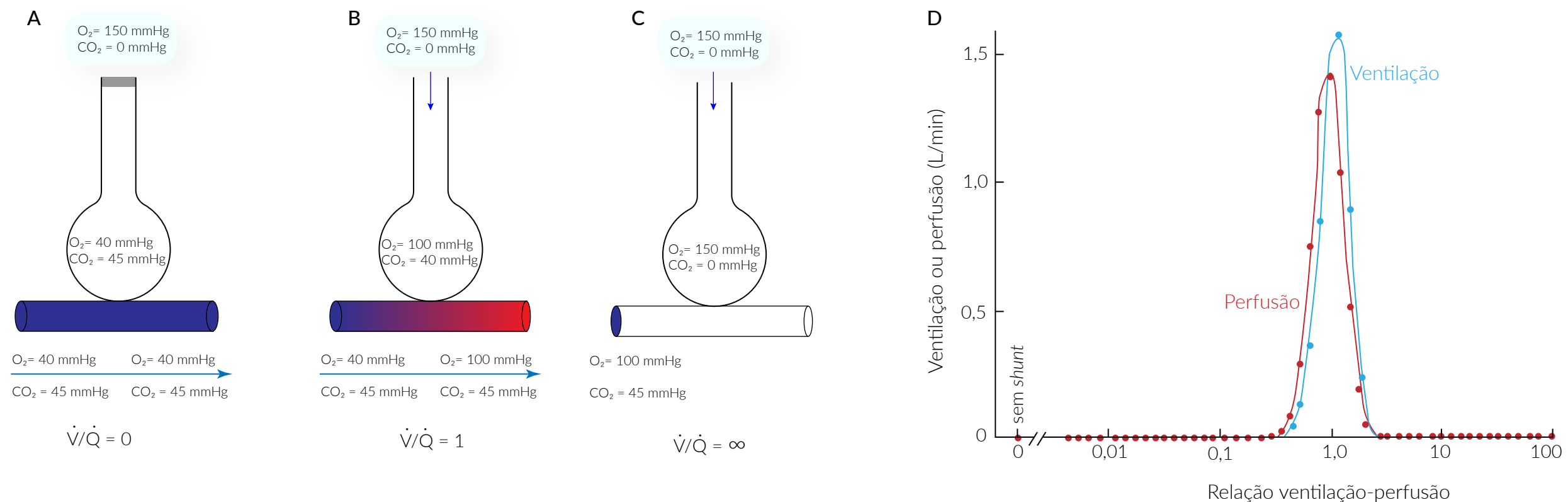
sangue no capilar daquela unidade alveolar.

Em repouso, a ventilação alveolar é de aproximadamente 4 L/min e a perfusão pulmonar é de 5 L/min, o que fornece uma relação \dot{V}/\dot{Q} global de 0,8. Se a ventilação e a perfusão de todos os alvéolos fosse uniforme, cada unidade alveolar apresentaria relação $\dot{V}/\dot{Q} = 0,8$. Contudo, a ventilação e a perfusão não são uniformemente distribuídas e podem variar desde alvéolos não-ventilados a alvéolos não-perfundidos, com as mais diversas distribuições entre estes dois extremos (Figura 3.2 A, B, C).

O desequilíbrio da relação \dot{V}/\dot{Q} ocorre sempre que a ventilação é proporcionalmente maior ou menor que a perfusão da unidade alveolar. Caso um alvéolo não seja ventilado mas seja perfundido, a sua relação \dot{V}/\dot{Q} será igual a 0 (zero). Por outro lado, se um alvéolo for ventilado mas não for perfundido, a sua relação \dot{V}/\dot{Q} tenderá ao infinito (Figura 3.2 A e C, respectivamente).

Note que *shunt* é o extremo da baixa relação ventilação-perfusão (Figura 3.2 A) e que em condições fisiológicas não há unidades alveolares nesta condição (Figura 3.2 D).

Figura 3.2: A, B e C: unidades alveolares com relação ventilação perfusão baixa normal e elevada; D: distribuição da ventilação e perfusão em condições fisiológicas.



Causas pulmonares de hipoxemia

Baixa relação \dot{V}/\dot{Q} : ocorre quando a ventilação de uma unidade alveolar diminui sem que a perfusão se modifique. Nesta condição, o sangue venoso misto não é totalmente oxigenado (Figura 3.3). Quanto mais unidades alveolares estiverem sob baixo \dot{V}/\dot{Q} e quanto menor for esta relação nas unidades alveolares, mais grave será a hipoxemia e mais refratária à oxigenoterapia esta hipoxemia será. Na prática clínica, é muito difícil quantificar a distribuição da relação \dot{V}/\dot{Q} das unidades alveolares. Contudo, é simples obter a PaO_2 ! Quando a hipoxemia é causada por baixa relação \dot{V}/\dot{Q} , a P(A-a)O_2 aumenta consideravelmente.

Limitação da difusão: gás carbônico e oxigênio atravessam a barreira alvéolo-capilar por difusão simples, isto é, por diferença de pressão entre o alvéolo e o capilar pulmonar.

A barreira alvéolo-capilar é fina e ampla o suficiente para trocar gás com eficiência e rapidez, além de ser estruturalmente forte para manter a sua integridade durante o cíclico deslocamento do sistema respiratório. Sendo assim, limitação da difusão não causa hipoxemia clinicamente significativa. Este mecanismo de hipoxemia ocorre em pacientes com fibrose pulmonar quando se submetem ao exercício.

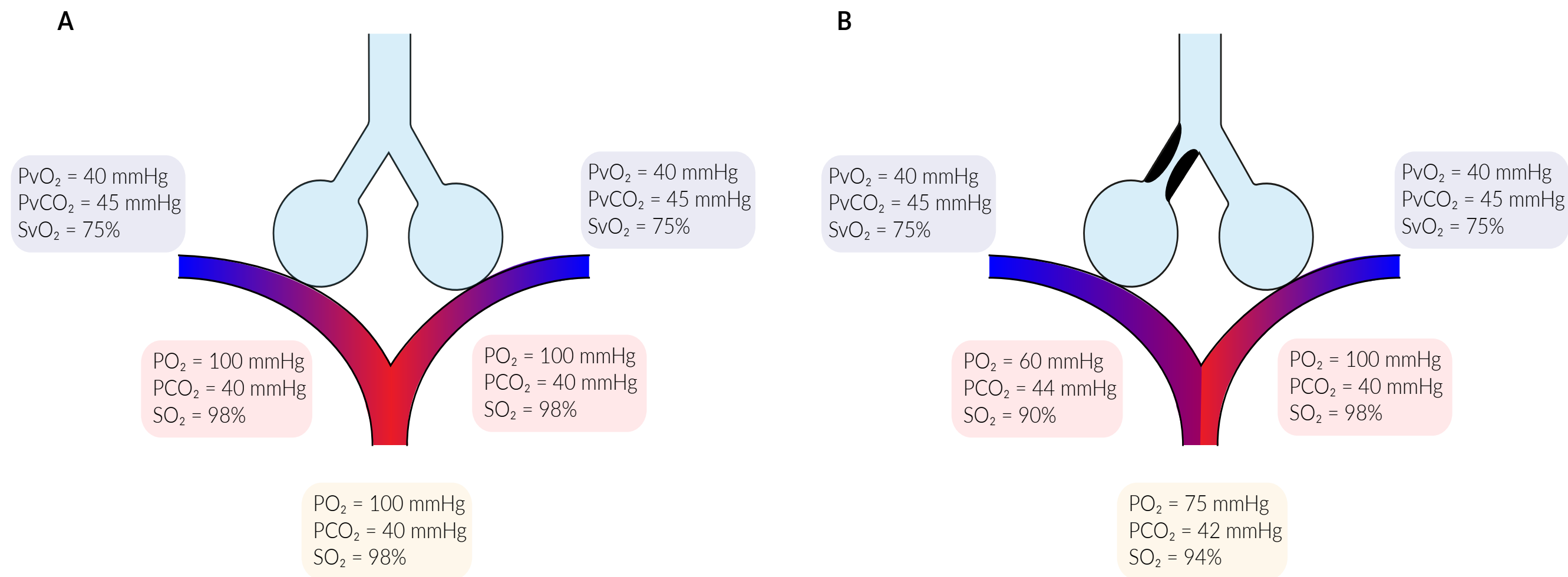
Hipoventilação alveolar: hipoventilação é definida na presença de hipercapnia e decorre de processos patológicos que acometem a parede torácica e/ou os centros nervosos que controlam a respiração. Além da hipercapnia, hipoventilação apresenta redução da PAO_2 com consequente diminuição da PaO_2 . Neste caso, a membrana alvéolo-capilar permanece intacta e, portanto, a P(A-a)O_2 não se elevará.

Utilidade clínica da P(A-a)O_2

Na prática clínica, utilizamos o cálculo da P(A-a)O_2 todas as vezes nas quais desejamos saber se os pulmões trocam gás adequadamente. Se a pressão inspirada de oxigênio for mantida constante e houver elevação da PaCO_2 , as pressões alveolar e arterial de oxigênio diminuirão.

Considerando-se que a PAO_2 é calculada a partir de variáveis conhecidas, a sua variação é previsível. Em contraste, a PaO_2 é determinada pelo equilíbrio da relação ventilação-perfusão, pelo débito cardíaco e pelo conteúdo de oxigênio do sangue venoso misto, ou seja, do sangue que entra na artéria pulmonar. Particularmente, quanto maior for o desequilíbrio da relação ventilação-perfusão, mais a PaO_2 será diferente da PAO_2 calculada e, portanto, maior será a diferença alvéolo-arterial de oxigênio.

Figura 3.3: A: unidades alveolares ventiladas e perfundidas proporcionalmente; B: efeito da baixa relação ventilação-perfusão sobre a PaO₂ global.



Em ar ambiente (FiO₂ = 21%) e em adultos jovens, a P(A-a)O₂ varia entre 5 e 15 mmHg. Contudo, esta diferença aumenta levemente com a idade (devido à redução da PaO₂) e fortemente com incrementos da fração inspirada de oxigênio, podendo ser de 110 mmHg quando a FiO₂ for de 100%.

Para calcular o efeito da idade sobre a PaO₂:

$$PaO_2 = 109 - (0,43 \times \text{idade em anos})$$

Exemplo 3.1

O que podemos inferir acerca das trocas gasosas de uma mulher que ingeriu uma *overdose* de benzodiazepínicos e que apresenta, ao nível do mar e em ar ambiente (FiO₂ = 21%), PaCO₂ = 70 mmHg e PaO₂ = 60 mmHg?

1. A paciente apresenta hipoxemia (PaO₂ = 60 mmHg) e é preciso saber a causa.

2. Calcular a PAO₂:

$$PAO_2 = FiO_2 \times (P_B - 47) - 1,2 \times (PaCO_2)$$

$$PAO_2 = 0,21 \times (760 - 47) - 1,2 \times 70$$

$$PAO_2 = 149 - 84 = 65 \text{ mmHg}$$

$$P(A - a)O_2 = 65 - 60$$

$$P(A - a)O_2 = 5 \text{ mmHg}$$

Visto que a P(A-a)O₂ está dentro dos valores de normalidade, podemos inferir que:

- Não há defeito na membrana alvéolo-capilar e as trocas gasosas acontecem normalmente;
- A paciente apresenta está hipoventilando;
- A causa da hipoxemia é hipoventilação alveolar.

Exemplo 3.2

O que podemos inferir acerca das trocas gasosas de um homem internado na UTI e que apresenta, ao nível do mar e com FiO₂ = 80%, PaCO₂ = 40 mmHg e PaO₂ = 350 mmHg?

1. Calcular a PAO₂:

$$PAO_2 = FiO_2 \times (P_B - 47) - 1 \times (PaCO_2)$$

$$PAO_2 = 0,8 \times (760 - 47) - 1 \times 40$$

$$PAO_2 = 570 - 40 = 530 \text{ mmHg}$$

$$P(A - a)O_2 = 530 - 350$$

$$P(A - a)O_2 = 180 \text{ mmHg}$$

Note que a P(A - a)O₂ deve ser no máximo 110 mmHg quando a FiO₂ for de 110%. Neste caso, a P(A - a)O₂ é de 180 mmHg com o paciente inspirando FiO₂ = 80%. Sendo assim, podemos inferir que os pulmões não trocam gás adequadamente e que há, possivelmente, lesão da membrana alvéolo-capilar.

Dados os exemplos acima, percebemos que a principal utilidade do cálculo da pressão alveolar de oxigênio é interpretar, adequadamente, a PaO_2 . Imagine que você recebe os resultados de uma gasometria arterial de um determinado paciente e que a PaO_2 seja de 50 mmHg. Imediatamente, nos perguntamos porque este valor está tão diminuído? A PaO_2 pode estar diminuída, por:

- Baixa pressão barométrica;
- Baixa FiO_2 ;
- Hipoventilação alveolar;
- Desequilíbrio da relação ventilação-perfusão.

A resposta para estas perguntas pode ser obtida pelo cálculo da PAO_2 e da P(A-a)O_2 .

Isto posto, para que a PaO_2 possa ser adequadamente avaliada, os valores de FiO_2 , pressão barométrica e PaCO_2 devem ser conhecidos!

Um paciente pode, por exemplo, ter $\text{PaO}_2 = 95$ mmHg e apresentar graves problemas de troca gasosa! Caso a FiO_2 deste paciente seja de 80%, podemos concluir que as trocas gasosas estão comprometidas. Perceba que sem o conhecimento da FiO_2 fica impraticável avaliar a PaO_2 !

Muito embora a conceito da diferença alvéolo–arterial de oxigênio seja fisiologicamente robusto, ele apresenta dois problemas:

- 1º: Os seus valores de normalidade variam com a FiO_2 ;
- 2º: Na prática clínica, calcular a P(A-a)O_2 é trabalhoso.

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e outros índices

Para a avaliação da hipoxemia, três outros índices são clinicamente úteis:

- $\text{P(A-a)O}_2/\text{PaO}_2$
- $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Destes índices, $\text{P(A-a)O}_2/\text{PaO}_2$ e $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$ requerem o cálculo da pressão alveolar de oxigênio e, portanto, são tão trabalhosos quanto o cálculo da P(A-a)O_2 .

No dia-a-dia da clínica, o índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ é mais simples para ser calculado e, embora o seu valor varie com a FiO_2 , esta variação é menor que a vista no cálculo da P(A-a)O_2 .

O valor de normalidade da PaO₂/FiO₂, é:

$$100/0,21 = 480$$

e PaO₂/FiO₂ < 300 indica para grave defeito das trocas gasosas.

Contudo, é preciso considerar que neste cálculo a PaCO₂ não é levada em consideração e, portanto, a razão PaO₂/FiO₂ pode ser enganosa caso a principal causa de hipoxemia seja hipoventilação alveolar. Sendo assim, na hipótese de um paciente apresentar hipercapnia, a diferença alvéolo-arterial de oxigênio é o índice mais adequado para determinar se os pulmões trocam gás adequadamente.

Por outro lado, caso a PaCO₂ seja estável, a razão PaO₂/FiO₂ é confiável para avaliar as trocas gasosas dos pacientes.

04 Quantidade de oxigênio no sangue, SaO₂, SpO₂ e CaO₂

ALÉM DE AVALIAR AS TROCAS gasosas pulmonares, os resultados dos gases sanguíneos arteriais também permitem investigar se a quantidade de oxigênio transportada no sangue é adequada. Na prática clínica, a avaliação desta adequação é extremamente relevante dada a possibilidade de um paciente apresentar boa troca gasosa mas estar gravemente hipoxêmico.

Para examinar, então, a adequação da quantidade de oxigênio transportada para os tecidos, utilizamos outras duas variáveis mais apropriadas que a PaO₂: a saturação arterial de oxigênio (SaO₂) e o conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂).

Transporte de oxigênio no sangue

As principais funções do sangue circulante são entregar oxigênio e nutrientes para os tecidos e remover deles os produtos dos seus metabolismos, incluindo o gás carbônico. A entrega de oxigênio para os tecidos depende, criticamente, da sua disponibilidade, da capacidade do sangue arterial de transportá-lo e da perfusão tecidual.

Uma vez atravessada a barreira alvéolo-capilar e a circulação pulmonar alcançada, o oxigênio é transportado sob duas formas: dissolvido no plasma e ligado à hemoglobina.

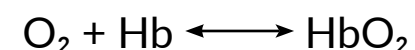
De todo oxigênio carregado no sangue, somente uma pequena fração (aproximadamente 2% do total) é transportada dissolvida no plasma, e isto se deve à sua baixa solubilidade. Para cada mmHg de PO₂, há 0,003 mL O₂/100mL de sangue. De acordo com a lei de Henry, a quantidade de oxigênio dissolvido no plasma é diretamente proporcional à sua pressão parcial:

$$[O_2] = \alpha \times PO_2$$

onde $\alpha = 0,003$ mL O₂. Assim, a uma PO₂ de 100 mmHg, 100 mL de sangue arterial carregam 0,3 mL de oxigênio. Este valor é muito baixo e esta forma de transportar oxigênio é desvantajosa para os seres humanos. Contudo, a quantidade de oxigênio transportada dissolvida no plasma pode se tornar significativamente relevante em condições de elevada PO₂, como por exemplo, respirar 100% de oxigênio ou respirar em condições hiperbáricas.

Em contrapartida, a hemoglobina é responsável pelo transporte da maior quantidade de oxigênio (aproximadamente 98% do total) e, portanto, representa a forma mais eficiente de carreamento deste gás pelas circulações pulmonar e sistêmica. A hemoglobina é uma metaloproteína que contém 0,35% de ferro em massa. A sua parte proteica (globina) possui uma estrutura composta por quatro cadeias polipeptídicas, cada uma delas ligada a um grupo heme. Cada cadeia polipeptídica pode ligar a molécula de oxigênio ao átomo de ferro do seu grupo heme, de modo que cada molécula de hemoglobina pode se combinar, quimicamente, com quatro moléculas de oxigênio.

Devido à afinidade com a hemoglobina, uma fração das moléculas de oxigênio que ora estava livre no plasma atravessa a membrana das hemácias para, no seu interior, formar, reversivelmente, a oxihemoglobina (HbO₂), de acordo com a seguinte reação:



Estas ligações acontecem até o momento no qual a hemoglobina fica saturada com a quantidade máxima de oxigênio com a qual

ela é capaz de se ligar. A partir deste momento, a saturação da hemoglobina com oxigênio não aumenta, independentemente do elevação da PO₂.

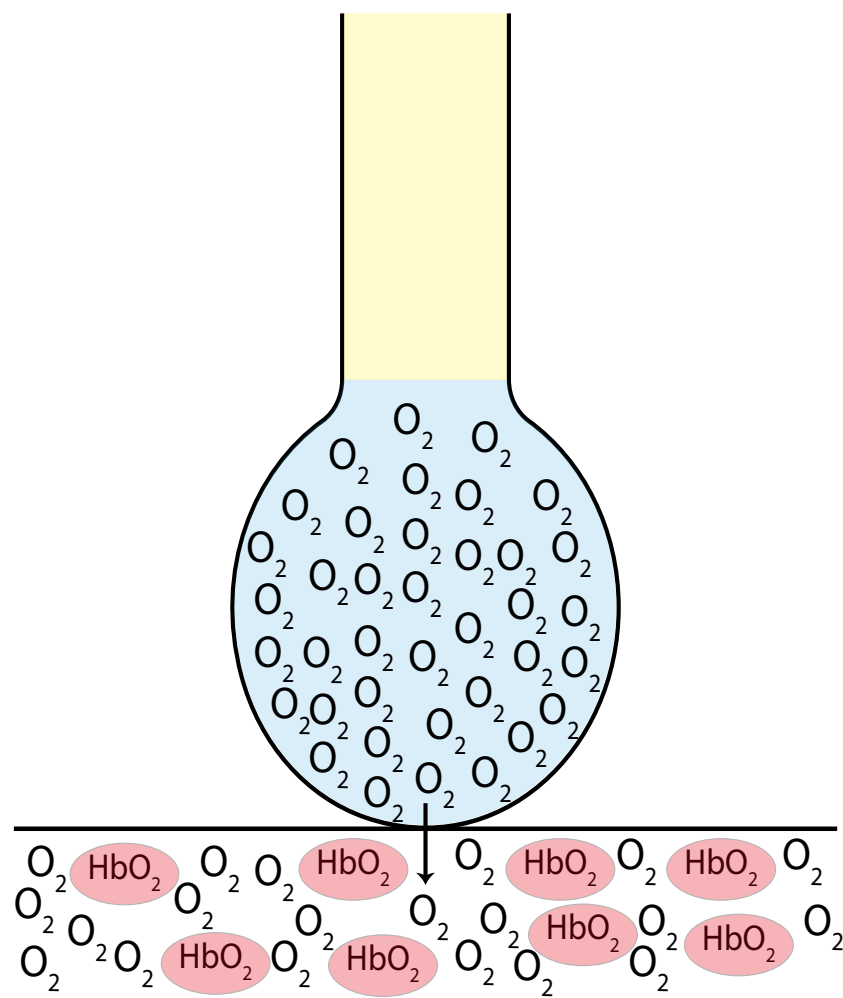
A entrega de oxigênio para os tecidos depende, criticamente, da sua disponibilidade, da capacidade do sangue arterial de transportá-lo e da perfusão tecidual

Vale ressaltar que os processos de formação e de dissociação do complexo oxihemoglobina são dinâmicos, isto é, em qualquer instante há,

ao mesmo tempo, moléculas de oxigênio sendo transportadas livremente no plasma, outras que se associam e outras que se dissociam da hemoglobina, como mostrado na figura 4.1.

Um grama de hemoglobina pura é capaz de combinar com, aproximadamente, 1,39 mL de oxigênio. Considerando-se, então, que em condições normais, 100 mL de sangue possui 15 gramas de hemoglobina, tem-se que a capacidade de transporte de oxigênio pela hemoglobina é de 20,85 mL O₂/100 mL de sangue.

Figura 4.1: Dinâmica da formação e da dissociação do complexo oxihemoglobina.



Os processos de formação e de dissociação do complexo HbO₂ são dinâmicos

PaO₂, SaO₂, CaO₂

Pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂): é a medida da pressão parcial exercida pelas moléculas livres de oxigênio no sangue arterial, portanto, refere-se, somente, ao oxigênio dissolvido no plasma. Uma vez ligado à hemoglobina, o oxigênio deixa de exercer pressão. Desta forma, a PaO₂ não é capaz de determinar o quanto de oxigênio está disponível no sangue arterial.

A PaO₂, por sua vez, é determinada pela pressão alveolar de oxigênio (PAO₂) e pela relação ventilação-perfusão e é a variável que determina a saturação da hemoglobina (SO₂). Importante ressaltar que a PaO₂ não é determinada e nem varia em função do conteúdo e do que está ligado à hemoglobina. Esta é a razão pela qual pacientes com anemia ou intoxicados com monóxido de carbono podem apresentar PaO₂ normal! Ao nível do mar e em ar ambiente, a faixa de normalidade da PaO₂ é de 80 – 100 mmHg (dependente da idade).

Saturação arterial de oxigênio (SaO₂): é o percentual do total dos sítios de ligação da hemoglobina ocupados por oxigênio. A relação entre PaO₂ e SaO₂ é representada pela curva de dissociação da hemoglobina mostrada na figura 4.2.

A hemoglobina possui a propriedade de facilitar, a partir da ocupação pelo oxigênio do seu primeiro sítio de ligação, as ligações HbO₂ subsequentes. Consequentemente, a afinidade de cada molécula de hemoglobina pelo oxigênio aumenta até que todos os seus 4 sítios sejam ocupados. Este fenômeno contribui para o aumento da inclinação da curva de dissociação da hemoglobina visto no intervalo entre 0 e 60 mmHg de PO₂ e para o seu achatamento visto a partir deste valor de pressão. O formato em “S” da curva de dissociação da hemoglobina

tem implicações clínica importantes, dentre as quais:

1. a partir de 60 mmHg, a SaO₂ aumenta pouco mesmo com elevação significativa da PaO₂;
2. abaixo de 60 mmHg, pequenas reduções da PaO₂ são acompanhadas por grandes reduções da SaO₂.

A SaO₂ é determinada, principalmente, pela PaO₂, embora ela também seja influenciada pelos fatores que deslocam a curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda ou para a direita (Figura 4.3).

Uma vez deslocada para a esquerda, a afinidade Hb-O₂ diminui, enquanto que o efeito contrário (aumento da afinidade Hb-O₂) é visto quando a curva é deslocada para a direita.

A P50 é o valor da PaO₂ no qual a SaO₂ é de 50%. Em condições normais, com a SaO₂ medida a uma temperatura de 37 °C, pH = 7,40 e PaCO₂ = 40 mmHg, a P50 é de 27 mmHg. Este valor, quando medido, contribui para o entendimento do posicionamento da curva de dissociação da hemoglobina. A P50 será menor ou maior que 27 mmHg caso a curva esteja deslocada para esquerda ou para a direita, respectivamente.

SO₂ é o percentual do total dos sítios de ligação da hemoglobina ocupados por oxigênio

Uma vez ligado à hemoglobina, o oxigênio deixa de exercer pressão

Figura 4.2. Curva de dissociação da hemoglobina

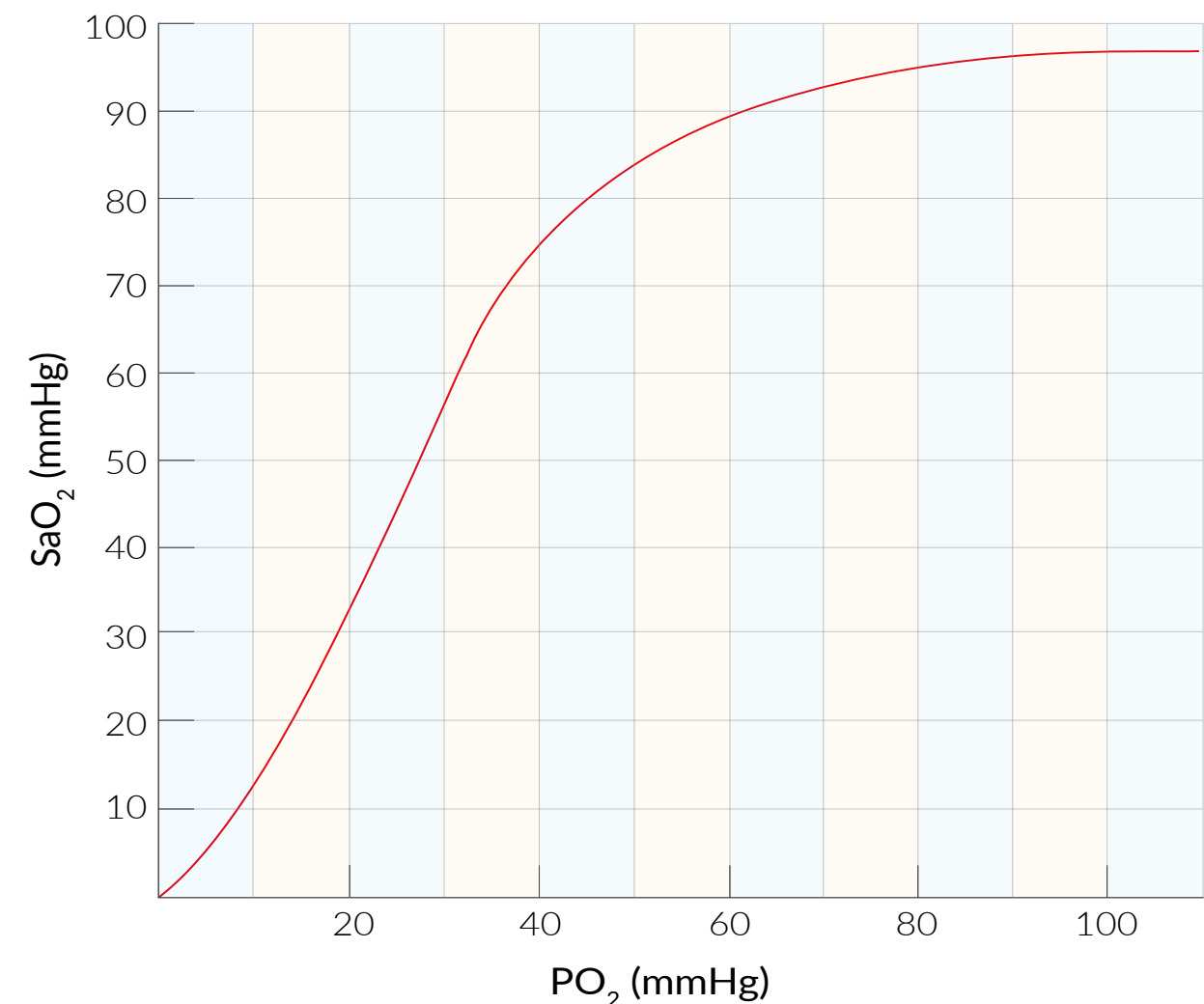
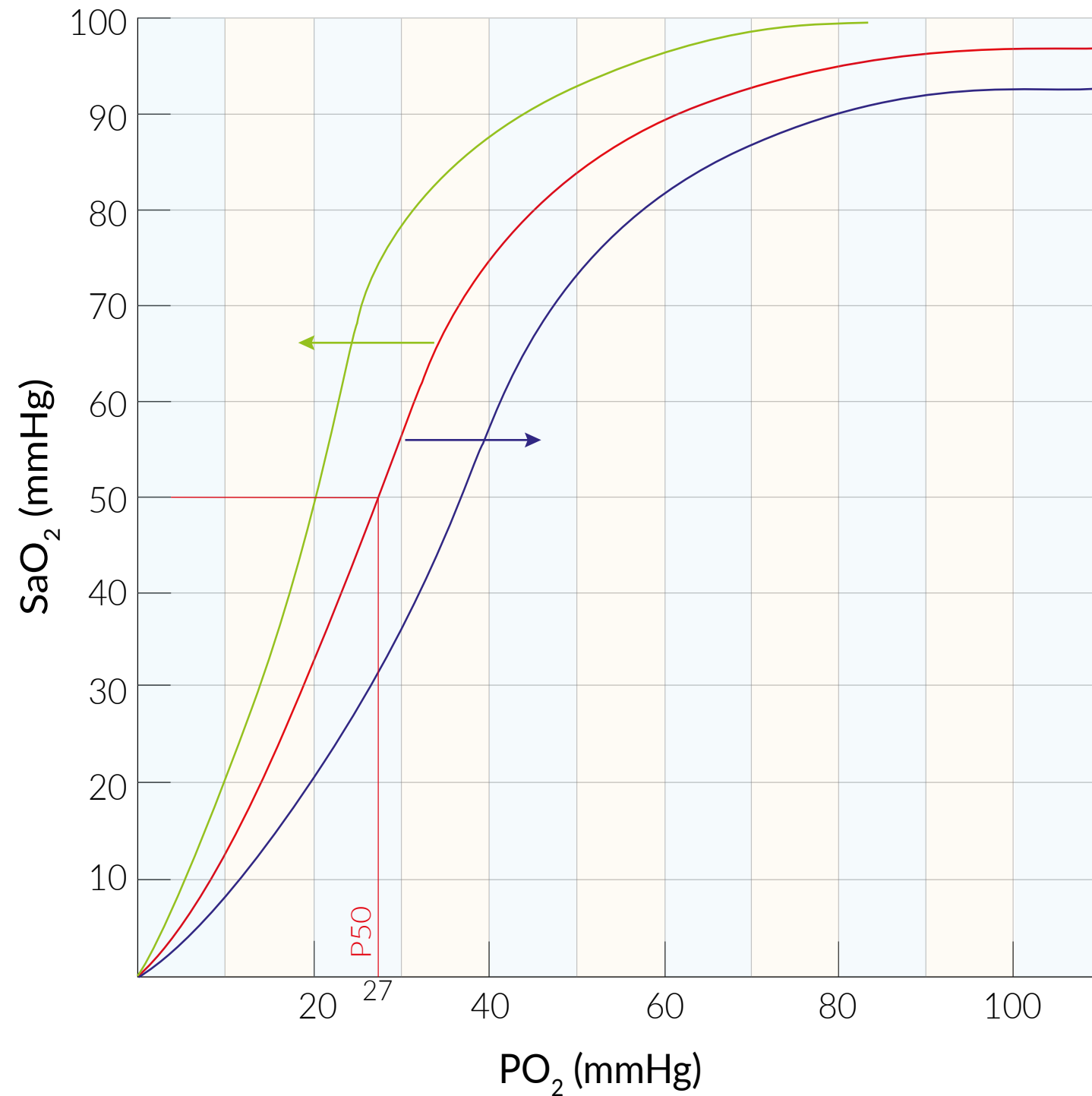


Figura 4.3. Fatores que deslocam a curva de dissociação da hemoglobina.



Fatores que deslocam a curva de dissociação para:

Esquerda

- Diminuição da:
 - temperatura
 - 2,3 DPG
 - PaCO₂
 - [H⁺]
- Aumento do:
 - pH
 - COHb
 - metHb

Direita

- Aumento da:
 - temperatura
 - 2,3 DPG
 - PaCO₂
 - [H⁺]
- Redução do:
 - pH

Conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂): é a quantidade total de oxigênio transportada no sangue arterial e, portanto, é a soma do oxigênio dissolvido no plasma com o oxigênio ligado à hemoglobina. Esta é a única variável que, verdadeiramente, reflete a quantidade total de oxigênio no sangue pois incorpora no seu cálculo, o conteúdo de hemoglobina.

A faixa de normalidade do CaO₂ é de 16 – 22 mL O₂/dL sangue, e é calculado da seguinte forma:

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

onde o termo $(\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2)$ refere-se ao oxigênio ligado à hemoglobina, e o termo $(0,003 \times \text{PaO}_2)$ equivale ao oxigênio transportado dissolvido no plasma. Visto que a quantidade de oxigênio transportado na forma livre é mínima, o conteúdo arterial de oxigênio é determinado quase que completamente pela saturação arterial de oxigênio e pelo conteúdo de hemoglobina.

Considere, agora, os resultados da gasometria de dois pacientes, obtidos ao nível do mar e em ar ambiente:

Paciente 1: PaO₂ = 80 mmHg; SaO₂ = 97%; Hb = 8 mg/dL

Paciente 2: PaO₂ = 60 mmHg; SaO₂ = 80%; Hb = 15 mg/dL

Calculando-se o CaO₂ dos 2 pacientes, temos:

Paciente 1:

$$\text{CaO}_2 = (8 \times 1,34 \times 0,97) + (0,003 \times 80)$$

$$\text{CaO}_2 = 10,6 \text{ mL O}_2/\text{dL}$$

Paciente 2:

$$\text{CaO}_2 = (15 \times 1,34 \times 0,80) + (0,003 \times 60)$$

$$\text{CaO}_2 = 16,2 \text{ mL O}_2/\text{dL}$$

Do exemplo acima, fica evidenciado que embora o paciente 1 apresente PaO₂ e SaO₂ considerados normais, a sua quantidade de oxigênio transportada para os tecidos é inadequada, diferentemente do que acontece com paciente 2. Sendo assim, o paciente 1 é mais hipoxêmico que o 2.

O CaO₂ é determinado quase que completamente pela saturação arterial de oxigênio e pelo conteúdo de hemoglobina

Efeitos da anemia sobre o transporte de oxigênio

Como discutido previamente, a saturação de oxigênio depende, diretamente, da pressão de oxigênio (dada pelas moléculas de oxigênio livres no plasma), e o conteúdo de oxigênio no sangue é diretamente proporcional à concentração de hemoglobina. Sendo assim, como ilustrado pela figura 4.4, a redução na concentração de hemoglobina será acompanhada pela redução do CaO₂, mas sem efeito (ou quase nenhum) sobre a SaO₂ e sobre a PaO₂.

A SO₂ reflete o percentual de sítios da hemoglobina ocupados, saturados pelo oxigênio, não importando, para a sua determinação, quantos sítios de hemoglobina há.

Considere as seguintes situações hipotéticas:

Situação 1: 100 sítios de hemoglobina disponíveis e 98 deles ligados

ao oxigênio; SO₂ = 98%

Situação 2: 50 sítios de hemoglobina disponíveis e 49 deles ligados ao oxigênio; SO₂ = 98%

Nas duas situações, 98% dos sítios da hemoglobina estavam saturados com oxigênio, daí SO₂ = 98%!

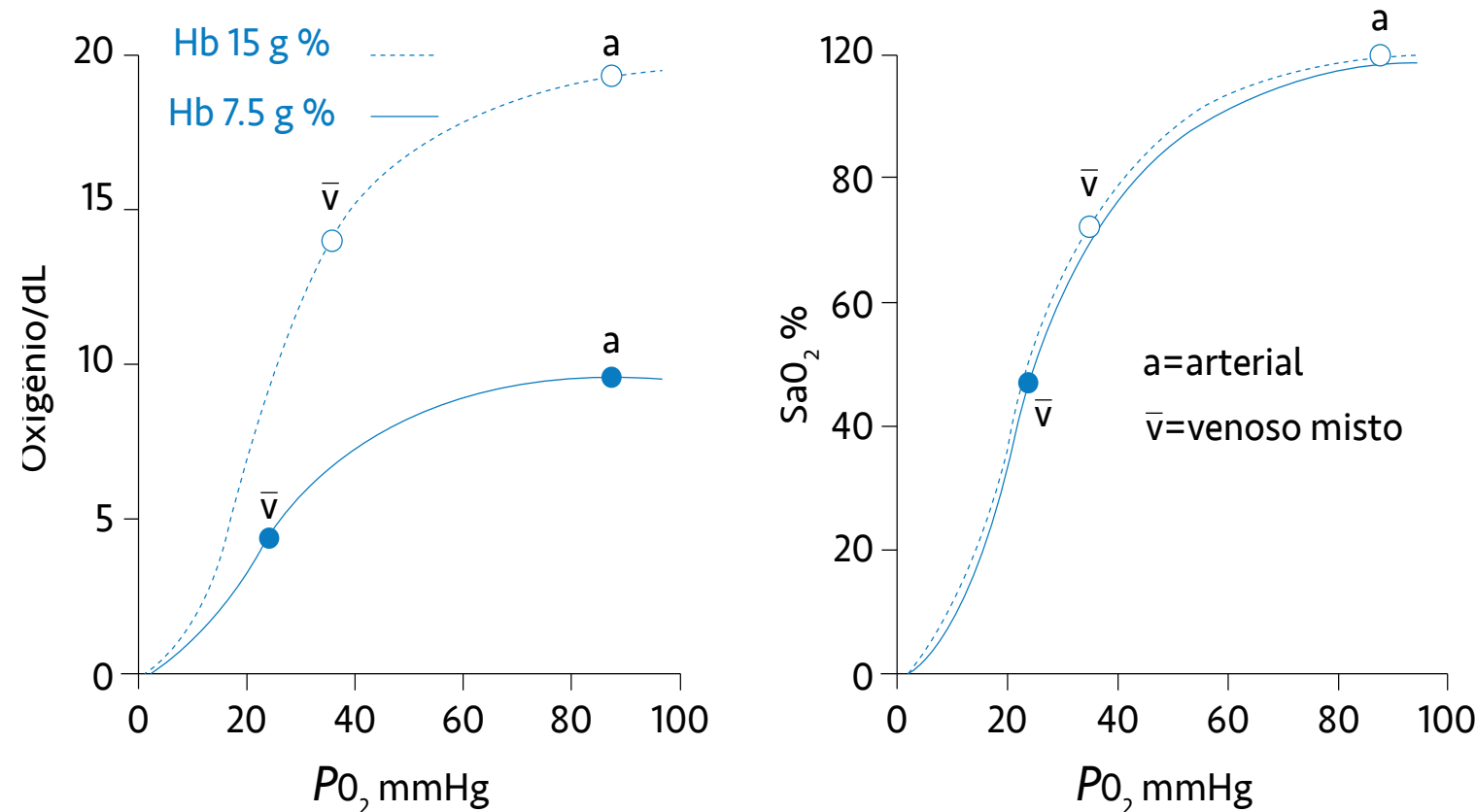


Figura 4.4. Efeitos da concentração de hemoglobina sobre o CaO₂ e SaO₂. Adaptado de Abdu A, 2008.

Hipóxia e Hipoxemia

De acordo com o dicionário Houais da língua portuguesa:

Hipóxia: “s.f. diminuição das taxas de oxigênio no ar, no sangue arterial ou nos tecidos, o que pode levar à anóxia”.

Hipoxemia: “s.f. insuficiência de oxigênio no sangue”

Os termos hipóxia e hipoxemia são utilizados como sinônimos. Particularmente, penso que hipoxemia refere-se à redução da PaO₂, da SaO₂ e do conteúdo de hemoglobina, enquanto que

hipóxia é um termo utilizado para denotar a limitação da entrega de oxigênio aos tecidos. Portanto, hipóxia depende do débito cardíaco e do consumo de oxigênio nos tecidos. Sendo assim, um paciente pode, por exemplo, apresentar hipoxemia e não ser hipóxico caso ele seja capaz de manter os níveis adequados de débito cardíaco e de extração tecidual de oxigênio.

Hemoglobina e seus estados

Hemoglobina oxigenada ou oxihemoglobina: refere-se à ligação dos grupos heme da hemoglobina às moléculas de oxigênio e é quantificada pela SaO₂.

Hemoglobina reduzida ou desoxihemoglobina: é a denominação dada a todos os grupos heme da hemoglobina não ligados às moléculas de oxigênio. Este estado da hemoglobina pode ser observado quando o oxigênio dissocia-se da hemoglobina para servir à respiração celular.

Hemoglobina oxidada: é a hemoglobina na qual o ferro do grupo heme está no estado oxidado férrico (Fe⁺³) e não no seu estado normal, ferroso (Fe⁺²). Uma vez com ferro no estado oxidado, a hemoglobina passa a ser chamada de metahemoglobina que, neste estado, torna-se incapaz de se ligar ao oxigênio.

Carboxihemoglobina: forma-se a partir da ligação da hemoglobina com moléculas de monóxido de carbono. Esta ligação é muito estável o que evita a formação de oxihemoglobina.

Oximetria de pulso

É inegável o valor que a oximetria de pulso adicionou à prática clínica dos profissionais da saúde com a sua habilidade de monitorar, de forma contínua e não-invasiva, a saturação da hemoglobina com o oxigênio no sangue arterial.

Contudo, é muito importante compreender como os oxímetros de pulso distinguem a hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina) da desoxigenada (desoxihemoglobina) e como a SpO₂ é calculada somente no compartimento arterial do sangue. A compreensão destes dois aspectos permite que o profissional da saúde reconheça: (i) a limitação dos oxímetros de pulso; (ii) as situações nas quais as medidas da SpO₂ podem resultar em estimativas falsas do verdadeiro valor da SaO₂; e (iii) os fatores de confusão associados à mensuração e interpretação equivocadas da SpO₂.

A oximetria de pulso baseia-se no princípio de que oxihemoglobina e desoxihemoglobina absorvem, diferentemente, as luzes vermelha e perto do infravermelho. A hemoglobina oxigenada absorve menor

quantidade de luz vermelha e maior quantidade de luz perto do infravermelho que a hemoglobina desoxigenada. Baseado neste princípio, então, os oxímetros de pulso emitem, ao mesmo tempo, através de dois diodos, dois feixes de luz: um vermelho, com comprimento de onda de 600 nm, e outro perto do infravermelho, com comprimento de onda de 940 nm.

Estes feixes luminosos são emitidos de um lado do sensor, atravessam o dedo onde foi posicionado, e são detectados por um fotodiodo do outro lado. Assim, o oxímetro utiliza a quantidade relativa de luz vermelha e perto do infravermelho absorvida para, em última análise, determinar a proporção de oxigênio ligado à hemoglobina.

Para calcular a SpO₂ somente no sangue arterial, os oxímetros de pulso fundamentam-se no princípio de que a quantidade de luz vermelha e perto do infravermelho absorvida varia com o ciclo cardíaco, com aumento e diminuição do volume do sangue arterial na sístole e na diástole, respectivamente, ao contrário do que acontece com o volume sanguíneo das veias, que permanece relativamente constante.

O fotodiodo do sensor do oxímetro, então, capta a porção de luz que atravessa os tecidos e que não é absorvida e gera dois sinais

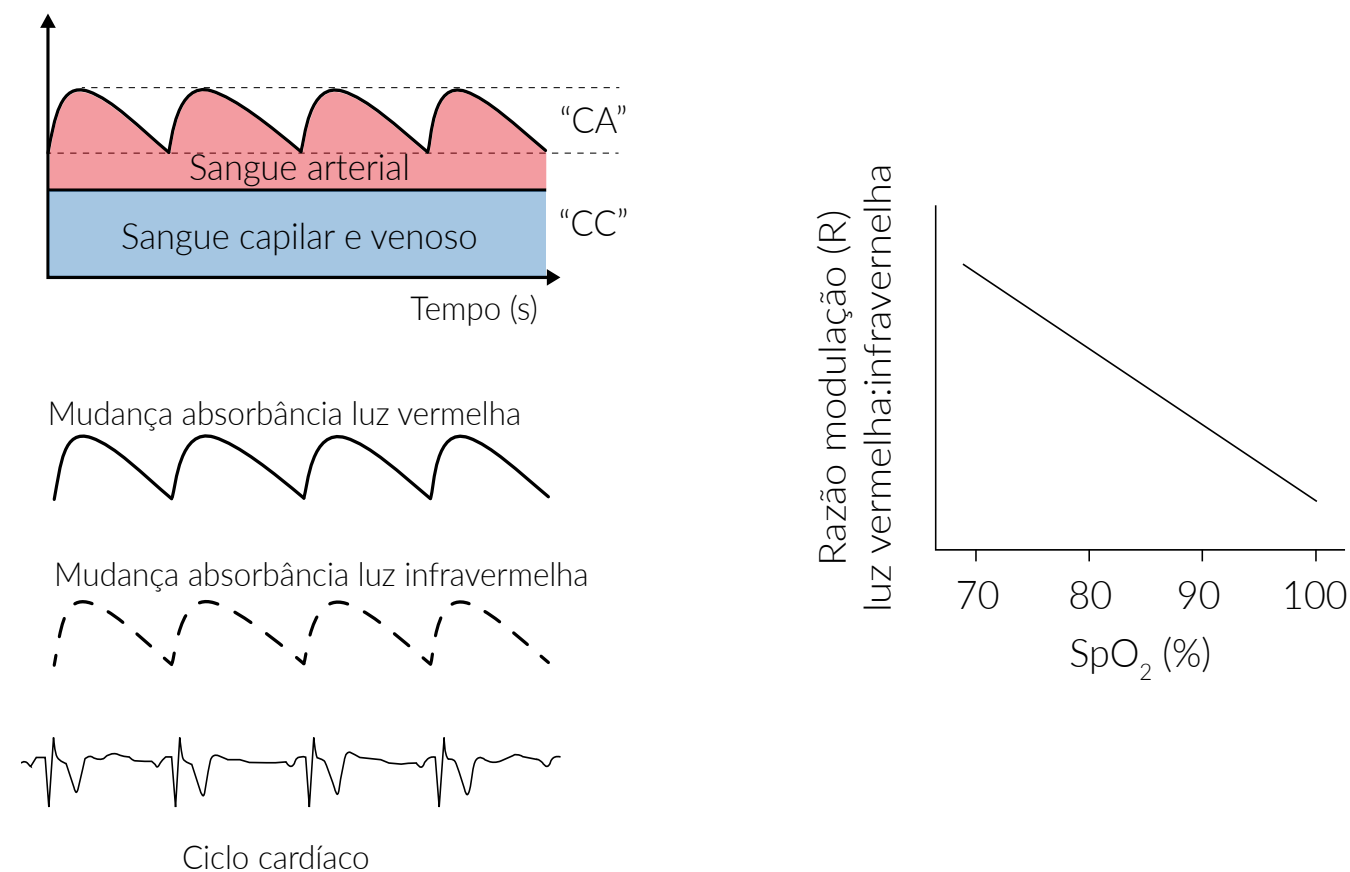
elétricos: um relativamente estável e não pulsátil de “corrente contínua” (CC) e outro pulsátil de “corrente alternada” (CA). A partir da amplitude das absorbâncias, os oxímetros calculam a razão de modulação (R) vermelho/infravermelho (V/IV):

$$R = \frac{(A_{C,CA}/A_{V,CC})}{(A_{IV,CA}/A_{IV,CC})}$$

onde A é a absorbância.

Em condições de alta saturação de oxigênio, a mudança relativa na amplitude da absorbância da luz perto do infravermelho devido ao pulso sistólico é maior que a absorbância da luz vermelha, o que resulta em baixos valores de R. Por outro lado, baixa saturação de oxigênio resulta em altos valores de R porque a mudança relativa na amplitude da absorbância da luz vermelha devido ao pulso sistólico é maior que a absorbância da luz perto do infravermelho. Uma vez calculado, o valor de R é “plotado” em uma curva de calibração para determinar o valor da SpO₂ (Figura 4.5).

Figura 4.5. Absorbância da luz vermelha e perto do infravermelho e a determinação da SpO₂. Adaptado de Chan ED, 2013.



A SpO₂ só tem sentido clínico quando a fração inspirada de oxigênio é conhecida

Armadilhas da oximetria de pulso

1 Precisão limitada dos oxímetros

Mesmo com avanço tecnológico, os oxímetros de pulso podem subestimar ou superestimar a saturação de oxigênio. Ademais, a acurácia das medidas por eles realizada é de $\pm 3\%$ do valor da SaO₂ quando a SaO₂ $\geq 90\%$. Além disso, as leituras da saturação periférica de oxigênio tornam-se menos confiáveis quando a saturação de oxigênio diminui para valores inferiores a 80%.

É aconselhável confrontar a SpO₂ no mesmo instante no qual a SaO₂ for medida. Isto permite avaliar a concordância entre a SpO₂ “lida” pelo oxímetro de pulso e a SaO₂ dada na gasometria arterial. Alternativamente, deve-se considerar que o oxímetro de pulso superestima a SaO₂ em 3%. Portanto, deve-se ficar alerta quando a SpO₂ diminuir para valores abaixo de 93%.

2 Anemia

Como já explicado nas seções anteriores, o conteúdo de hemoglobina é reduzido em sujeitos anêmicos. Nesta condição, a maioria dos sítios de ligação estarão saturados com oxigênio o que acarretará em uma SpO₂ elevada, o que não reflete adequada oxigenação tecidual do paciente.

③ *Interferência da carboxihemoglobina*

A carboxihemoglobina absorve, na mesma magnitude que a oxihemoglobina, a luz vermelha (cujo comprimento de onda é de 600 nm), de modo que a COHb é “lida” como HbO₂ e a SpO₂ passa a ser superestimada.

Assim, se a verdadeira SaO₂ de um paciente for 82% e ele tiver 10% de COHb, o oxímetro de pulso mostrará a SpO₂ de 92%, aproximadamente. Por este motivo, é desaconselhável o uso do oxímetro de pulso para avaliar a oxigenação de alguém que tenha inalado muito monóxido de carbono.

④ *Falsa sensação de boa troca gasosa e boa oxigenação*

Devido ao platô visto na curva de dissociação da hemoglobina, a PaO₂ pode diminuir sem que quaisquer alterações significativas sejam evidenciadas pela SpO₂. Por outro lado, se a PaO₂ estiver acima de 60 mmHg somente às custas de elevadas frações inspiradas de oxigênio, a SpO₂ estará dentro dos valores de normalidade, muito embora as trocas gasosas estejam inadequadas. A SpO₂ só tem sentido clínico quando a fração inspirada de oxigênio é conhecida.

5 Equilíbrio ácido-base e distúrbios primários

AS LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO são forças fundamentais que mantêm a integridade estrutural das moléculas biológicas. As estruturas das enzimas, por exemplo, são extremamente sensíveis à concentração local de hidrogênio. Portanto, é mandatório regular e manter a concentração de hidrogênio dentro de estreitos limites para não desestruturar a função celular. A incapacidade, então, de regular e manter o pH dentro dos seus limites fisiológicos, deteriora as reações celulares mediadas por enzimas que culmina com a morte celular.

A acidez dos fluidos corporais é expressa em termos da concentração do íon hidrogênio. O pH representa uma escala conveniente de expressar a concentração de hidrogênio ($\text{pH} = \log[\text{H}^+]$) e os seus limites de normalidade, são: 7,35 – 7,45. Contudo, os limites do pH compatíveis com a vida estão, geralmente, na faixa de 7,0 – 7,8.

Princípio fundamental do equilíbrio ácido base:

Taxa de produção de ácido = taxa de eliminação de ácido

De acordo com este princípio, três processos são essenciais:

1. Os ácidos são subprodutos do metabolismo fisiológico e,

ocasionalmente, provenientes de processos patológicos;

2. Os ácidos são transportados pelo sangue;

3. Os ácidos são eliminados pelos sistemas respiratório e urinário.

Produção de ácidos em condições fisiológicas

Figura 5.1. Formação de ácidos através do metabolismo fisiológico.

Substrato

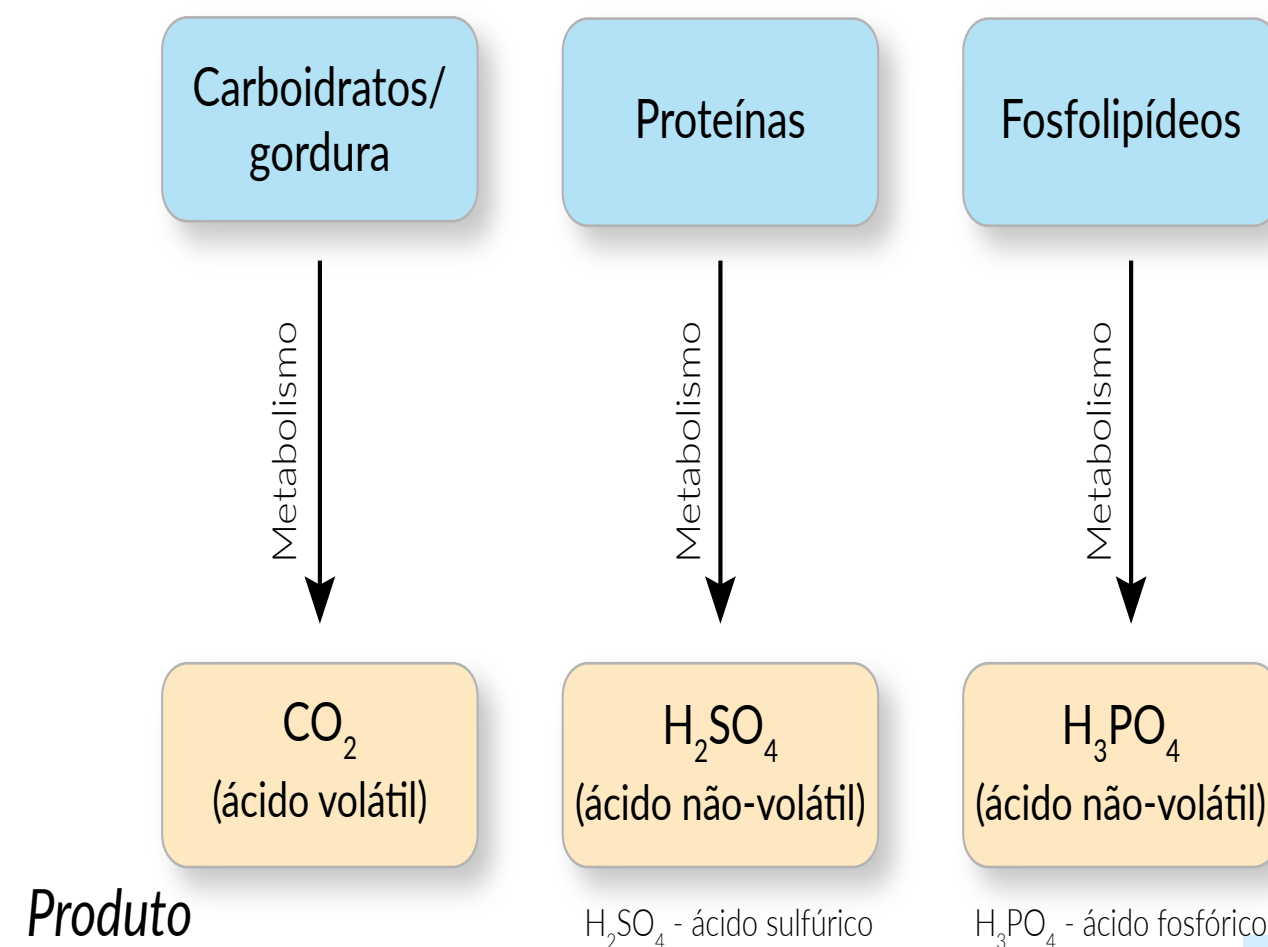
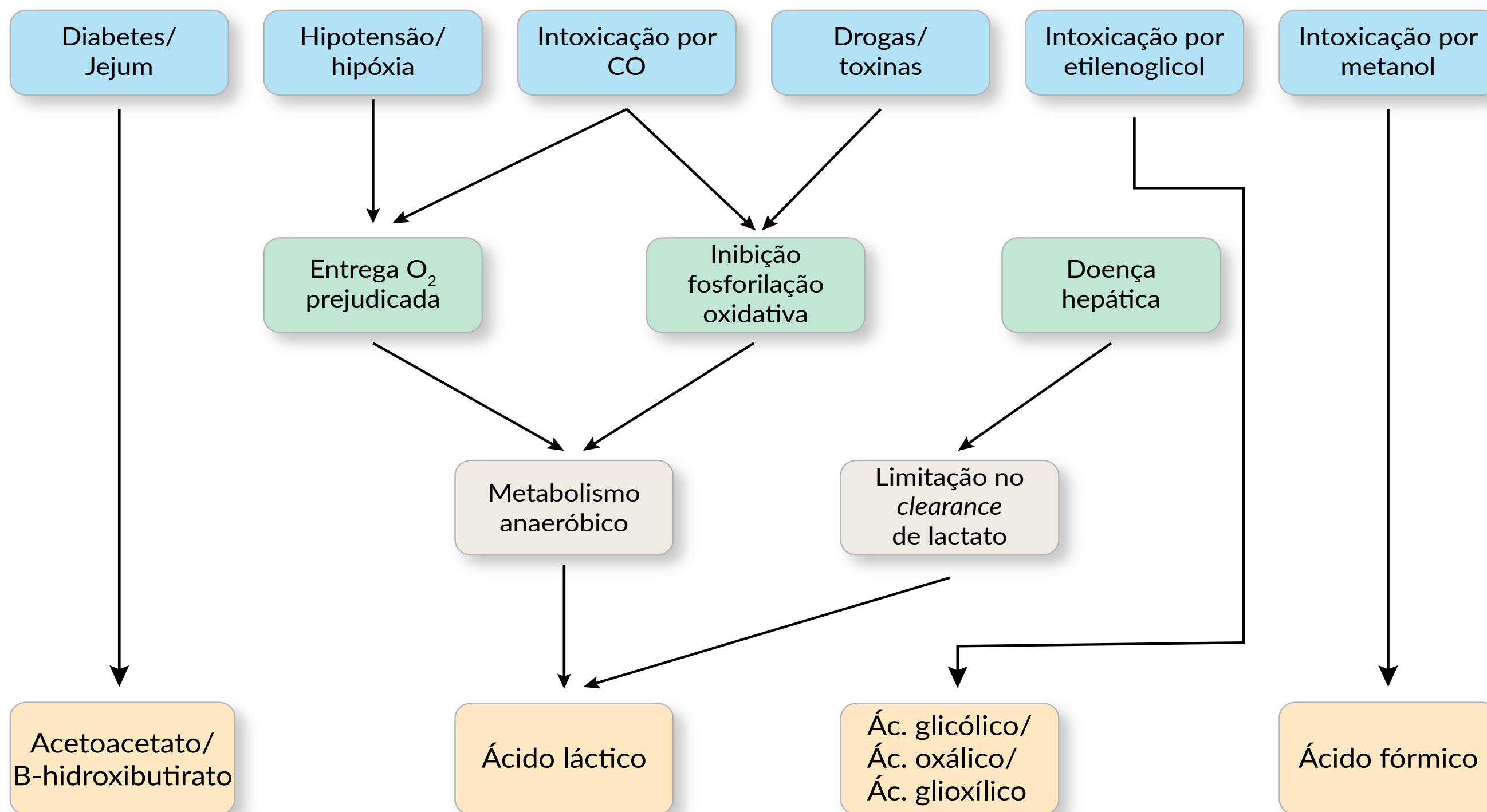


Figura 5.2. Formação de ácidos através de processos patológicos.



Transporte dos ácidos

Uma vez produzidos pelo metabolismo fisiológico ou por processos patológicos, os ácidos são transportados pelo sangue para os pulmões e para os rins onde, então, são eliminados.

Seria muito fácil e cômodo transportar os ácidos livremente pelo sangue. Contudo, como disto resultariam grandes variações do pH sanguíneo (o que seria incompatível com a vida), os ácidos são tamponados e carregados, então, desta forma.

Os tampões intra e extracelulares são os mecanismos imediatamente utilizados para a manutenção do pH sistêmico e, dentre todos os sistemas tampão disponíveis, o mais importante é o bicarbonato/gás carbônico — $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ — devido à sua capacidade quantitativa de tamponar cargas ácidas, e pela habilidade de regular, de forma independente, a PCO_2 pelos

pulmões e o HCO_3^- pelos rins.

No sangue, o CO_2 produzido pelo metabolismo celular liga-se à água para formar ácido carbônico (H_2CO_3) que rapidamente se dissocia em íon hidrogênio e bicarbonato. Por outro lado, caso um ácido seja adicionado pelo metabolismo, o H^+ será tamponado pelo HCO_3^- , haverá formação de H_2CO_3 que se dissociará em H_2O e CO_2 . O CO_2 , por sua vez, será eliminado pela ventilação alveolar. Estas reações são reversíveis e podem se deslocar nos dois sentidos, como mostrado na equação de hidratação de CO_2 :



Além do sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, há outros sistemas tampão presentes nos meios intra e extracelulares:

Meio intracelular:

- Fosfatos orgânicos (2,3-DPG; ATP);
- Hemoglobina

Meio extracelular:

- $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$;
- Albumina

A regulação independente da PCO_2 e do H_2CO_3 representa o aspecto mais poderoso do sistema tampão $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ e a equação de Henderson-Hasselbach descreve a relação do pH com o H_2CO_3 e a PaCO_2 :

Equação de Henderson-Hasselbach

$$pH = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times \text{PaCO}_2}$$

A equação de Henderson-Hasselbach é muito útil clinicamente porque a análise da simples proporção de $\text{HCO}_3^-/\text{PaCO}_2$ é empregada para descrever os quatro distúrbios ácido-base primários. Além disso, uma vez que a equação de Henderson-Hasselbach define a relação entre o pH arterial com o HCO_3^- e a PaCO_2 , é impossível alterar um desses valores sem que os outros se modifiquem também.

$$pH \approx \frac{HCO_3^-}{PaCO_2}$$

Mudanças na direção e nos valores de HCO_3^- e de PaCO_2 são de extrema relevância para a compreensão dos distúrbios ácido-base.

Eliminação de ácidos

Os ácidos voláteis e não voláteis são eliminados pelos sistema respiratório e renal,

respectivamente (Quadro 5.1)

Quadro 5.1: Local e mecanismos de eliminação de ácidos.

Local		Mecanismo
Sistema respiratório		Expiração de CO_2
Rins	Túbulo contorcido proximal	Reabsorção de HCO_3^-
	Túbulo contorcido distal/ ducto coletor	Excreção de H^+
		Excreção de NH_4^+

Eliminação de ácidos voláteis

O gás carbônico é classificado como um ácido gasoso porque, uma vez adicionado ao meio aquoso, haverá formação de ácido carbônico que se dissocia em íons hidrogênio e bicarbonato (equação de hidratação do CO_2 deslocada para a direita).

Como discutido no capítulo 2, a PaCO_2 é determinada pela relação entre a produção de gás carbônico e a ventilação alveolar. A ventilação alveolar, então, é a responsável por eliminar o gás carbônico produzido pelo metabolismo celular. No intuito de manter a PaCO_2 dentro dos valores de normalidade e portanto, manter o pH constante, a ventilação alveolar é diretamente modulada pela variação na produção de gás carbônico, isto é, o aumento ou a

diminuição na produção de CO_2 são acompanhados por elevação ou diminuição da ventilação alveolar, respectivamente.

Eliminação de ácidos não-voláteis

Os rins possuem a função de regular a concentração plasmática de bicarbonato e, portanto, de controlar o componente metabólico do equilíbrio ácido-base. A regulação renal do equilíbrio ácido-base é realizada por 3 mecanismos:

1. reabsorção de bicarbonato
2. excreção de ácidos
3. excreção de amônio

A figura 5.3 mostra, sinteticamente, um néfron — unidade funcional dos rins — e os processos fisiológicos que participam da regulação renal do equilíbrio ácido-base. Para o aprofundamento da discussão acerca de como são realizados e controlados os transportes de íons ao longo do néfron, sugiro o estudo de literatura específica (w).

As células do néfron secretam hidrogênio no fluido tubular e, ao fazerem isto, elas absorvem o bicarbonato do filtrado glomerular. Cerca de 80% do bicarbonato são absorvidos no túbulo contorcido

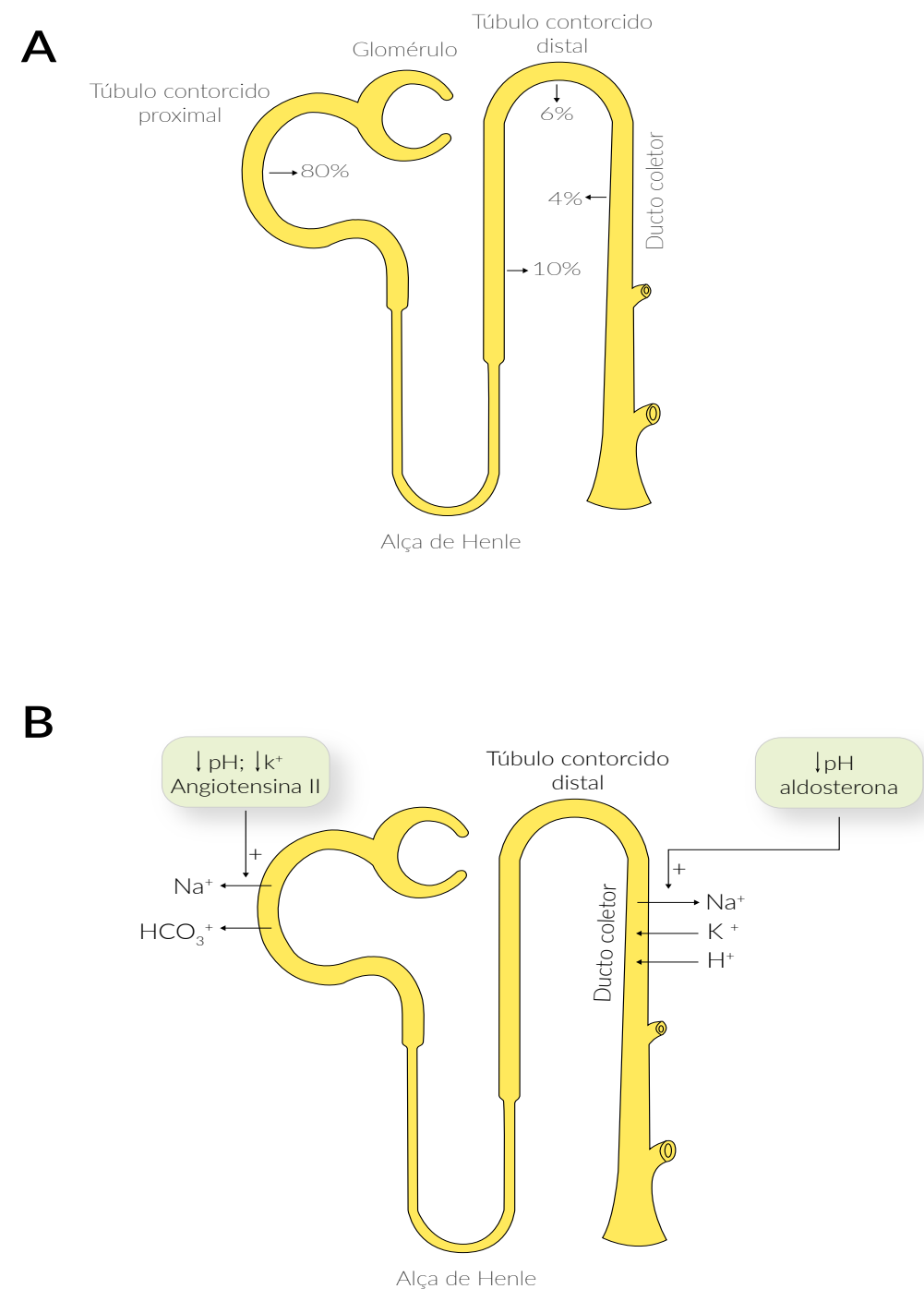
proximal, 10% no braço ascendente da alça de Henle, 6% do túbulo contorcido distal e os 4% restantes no ducto coletor (Figura 5-3A).

Além disso, sódio e potássio são reabsorvidos no túbulo contorcido proximal. Esta reabsorção é estimulada pela baixa concentração plasmática de potássio (hipocalemia ou hipopotassemia), pelo baixo pH plasmático e também pela angiotensina II.

Sob o estímulo da aldosterona e do baixo pH plasmático, o sódio é reabsorvido, enquanto o potássio e o hidrogênio são excretados no lúmen do ducto coletor que, em última análise, serão excretados na urina. Ainda no ducto coletor e na presença de hipocalemia, o potássio é reabsorvido em troca da excreção de hidrogênio (Figura 5-3B).

Um outro papel renal importante na regulação do equilíbrio ácido-base é produção e a excreção de amônio (NH_4^+). Os rins metabolizam a glutamina em moléculas de amônio e bicarbonato, duas de cada. O amônio é excretado na urina e o bicarbonato (chamado de “novo bicarbonato”) é absorvido e devolvido à corrente sanguínea para substituir o bicarbonato utilizado, anteriormente, no tamponamento de ácidos não-voláteis. Para cada 1 mEq/L de NH_4^+ excretado, 1 mEq/L de HCO_3^- é reabsorvido para o sangue.

Figura 5.3. Mecanismos de regulação de retenção e excreção de ácidos e bases pelo néfron.



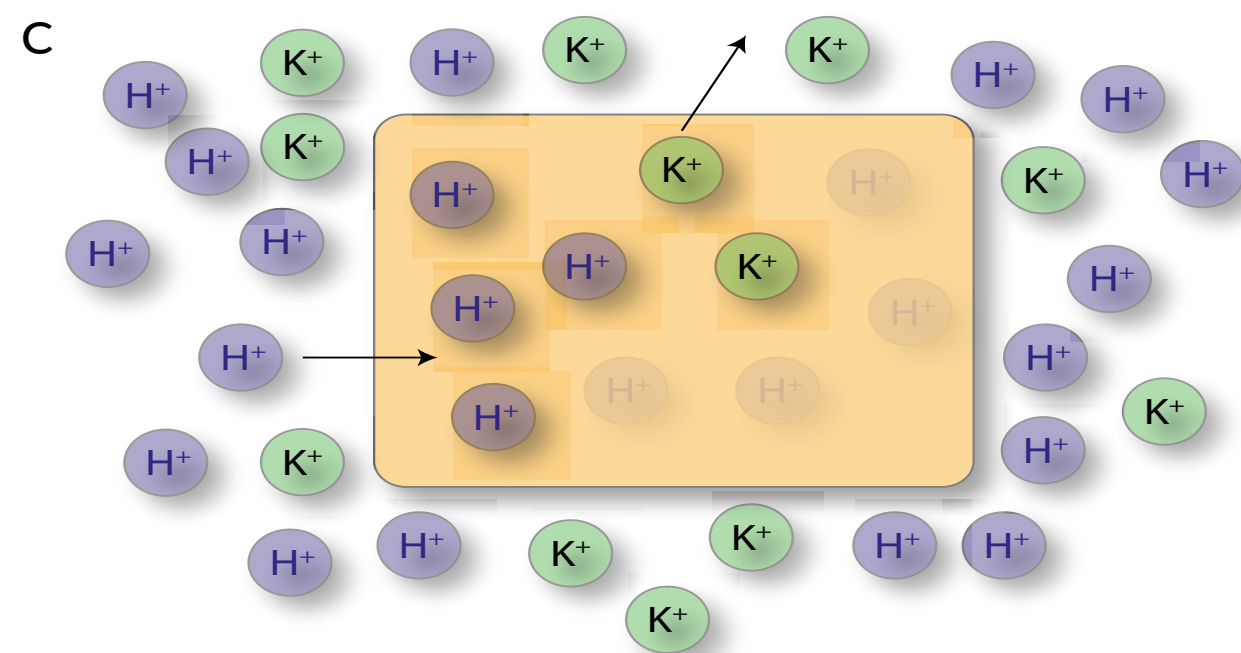
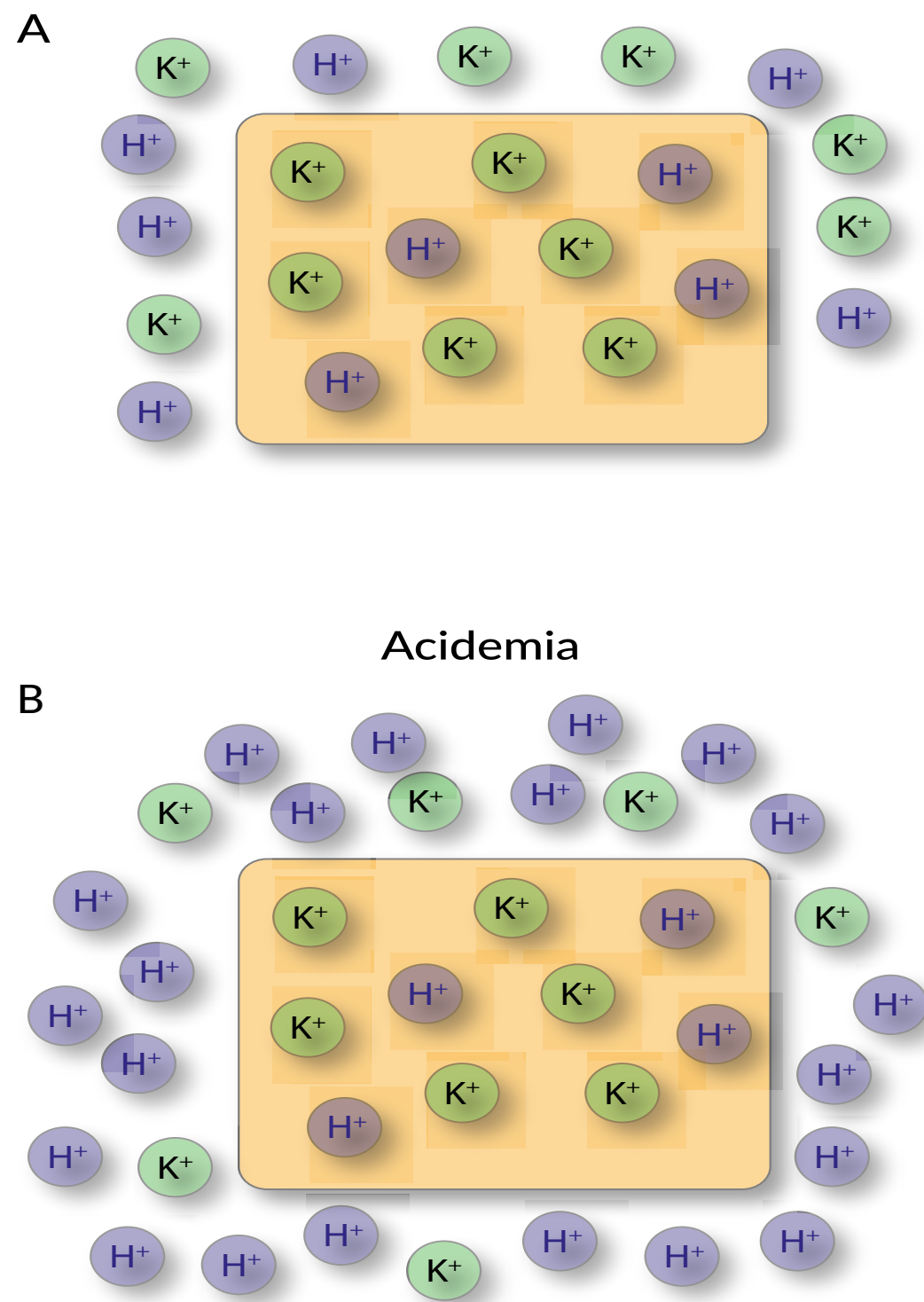
pH e o equilíbrio do potássio

Na presença de distúrbios ácido-base, a interação entre os íons hidrogênio e potássio está relacionada às trocas destes íons através das células. Nestes casos, os íons hidrogênio movem-se através membrana celular em troca de potássio e este fenômeno é mais acentuado quando há acidose metabólica.

Uma vez no meio intracelular, os íons hidrogênio são tamponados por fosfatos orgânicos (ATP e 2,3-DPG) e proteínas (hemoglobina). Como consequência, há uma anormalidade aparente do equilíbrio do potássio que pode não representar o armazenamento total de potássio corporal. Isto quer dizer que na presença de acidemia, um paciente pode apresentar depleção de potássio (depleção de potássio no meio intracelular) mas estar hipercalêmico baseado na concentração plasmática deste íon. Estes mecanismos estão representados pela figura 5.4.

Em síntese, acidemia leva à hipercalemia. Em linhas gerais, à cada diminuição de 0,1 no pH, o potássio plasmático aumenta, aproximadamente, 0,6 mEq/L (aumento que varia entre 0,2 e 1,7 mEq/L). Por outro lado, alcalemia leva à hipocalemia mas, nestes casos, não há uma “regra” que nos permita prever a variação da concentração plasmática de potássio em função do aumento do pH.

Figura 5.4. Interação entre os íons hidrogênio e potássio na vigência de acidemia.



A. Representação esquemática de íons K^+ e H^+ nos meios intra e extracelular.

B. Na acidemia, íons H^+ acumulam-se no meio extracelular.

C. Há influxo de H^+ e, para manter a neutralidade elétrica, há efluxo de íons K^+ . No meio intracelular, os íons H^+ são tamponados e, nesta condição, não mais contribuem para a sua concentração intracelular. Sendo assim, eleva-se o gradiente de concentração de íons H^+ entre os meios intra e extracelular o que favorece, ainda mais, o influxo e o efluxo de H^+ e de K^+ , respectivamente. O resultado deste processo dinâmico é a hipercalemia.

Respostas renais aos distúrbios ácido-base

Na presença de distúrbios ácido-base, os rins alteram a taxa de excreção de ácidos. Na presença de acidose, a taxa de excreção renal de ácidos aumenta, há absorção de todo o bicarbonato, aumento da excreção de ácido e de amônio na urina. Na de alaclose, a taxa de excreção renal de ácidos.

Os principais elementos desta resposta incluem a estimulação do transporte do hidrogênio e do bicarbonato ao longo de todo o néfron, aumento na formação de amônio e elevação de tampões urinários.

No caso de alcalose, a taxa de excreção renal de ácidos diminui como resultado do aumento da excreção de bicarbonato e diminuição da excreção de ácido e de amônio. Estas respostas refletem a redução dos fatores que sabidamente estimulam o transporte de hidrogênio e de bicarbonato

e a formação de amônio, como visto na resposta renal à acidose.Os fatores que estimulam o aumento e a redução da taxa de excreção renal de ácidos e os locais de ação no néfron estão listados no quadro 5.2.

Quadro 5.2: Estimulantes do aumento e da redução de excreção renal de ácidos.

Fator	Local do néfron
Aumento da taxa renal de excreção de ácidos	
Contração do volume de líquido extracelular	Túbulos contorcidos proximal e distal
Angiotensina II	Túbulos contorcidos proximal e distal
Hiperaldosteronismo	Túbulo contorcido distal e ducto coletor
Hipocalemia	Túbulo contorcido proximal e células intercaladas
Redução da taxa renal de excreção de ácidos	
Expansão do volume de líquido extracelular	Túbulos contorcidos proximal, distal e ducto coletor
Hiporaldosteronismo	Túbulo contorcido distal e ducto coletor
Hipercalemia	Túbulo contorcido proximal

Distúrbios ácido-base

Dentre os processos fisiológicos passíveis de serem estudados na avaliação dos resultados revelados pela gasometria arterial, o equilíbrio ácido-base é, sem dúvidas, o mais complexo. Os distúrbios de ventilação e das trocas gasosas são geralmente causados pela disfunção de um sistema, o sistema respiratório, e são avaliados analisando-se somente uma variável (PaCO_2 , PaO_2 , respectivamente). Em contraste, os distúrbios ácido-base podem ocorrer devido à disfunção dos sistemas respiratório, gastrointestinal e urinário, além da possibilidade de serem causados por agentes químicos exógenos, e a sua avaliação requer a análise de duas ou mais variáveis.

Acidemia e alcalemia referem-se ao estado fisiológico dependente, unicamente, do pH arterial. Acidemia está presente se o pH for menor que 7,35. Se o pH for $> 7,45$, há alcalemia. Por outro lado, acidose e alcalose são termos que referem-se aos processos individuais que tendem a desviar o pH para a acidemia e para a alcalemia, respectivamente.

Isto posto, um paciente pode estar acidêmico ou alcalêmico, mas

não os dois. Contudo, um paciente pode ter uma ou mais acidoses e uma ou mais alcaloses que podem se compensar diretamente (o que, em alguns casos, isto pode resultar em um pH dentro da faixa de normalidade).

Distúrbios ácido-base primários

Os distúrbios ácido-base podem ser respiratórios ou metabólicos. Distúrbios respiratórios decorrem dos processos patológicos que

perturbam o equilíbrio ácido-base devido aos seus efeitos no sistema respiratório, especificamente os processos que alteram a ventilação

alveolar. Conforme a equação de Henderson-Hasselbach, a acidose respiratória ocorre quando há hipercapnia, isto é, quando o paciente hipoventila. A alcalose respiratória se desenvolve quando há hipocapnia, isto é, quando o paciente está hiperventilando.

Os distúrbios metabólicos decorrem de processos patológicos que alteram o equilíbrio ácido-base devido aos seus efeitos em outros sistemas que não o respiratório. Aqui incluídos estão o sistema urinário, o trato gastrointestinal e a respiração celular. De acordo com a equação de Henderson-Hasselbach, a acidose metabólica ocorre quando a concentração do bicarbonato plasmático está diminuída, enquanto que a alcalose metabólica está presente quando concentração do bicarbonato

plasmático está aumentada.

Como já mostrado e discutido nos capítulos anteriores, as cinco principais variáveis apresentadas na gasometria arterial, são: pH; PaCO₂; PaO₂; HCO₃⁻ e SaO₂.

Como o intuito deste capítulo é discutir os distúrbios do equilíbrio ácido-base, o foco será dado ao pH, à PaCO₂ e ao HCO₃⁻.

A análise do equilíbrio ácido-base deve ser realizada de maneira sistemática, seguindo-se um passo-a-passo:

Primeiro passo: verificar o pH.

1. Se o pH for menor que 7,35, o paciente apresenta acidemia e pelo menos uma acidose.
2. Se o pH for maior que 7,45, o paciente apresenta alcalemia e pelo menos uma alcalose.

Segundo passo: verificar a PaCO₂

1. Se a PaCO₂ estiver alterada na mesma direção que o pH, o distúrbio é de origem metabólica. Por PaCO₂ alterada na mesma direção que o pH refiro-me à:
 - PaCO₂ elevada (> 40 mmHg) e pH elevado (> 7,45) ou
 - PaCO₂ diminuída (< 40 mmHg) e pH diminuído (< 7,35).

De acordo com a equação de Henderson-Hasselbach, pH e PaCO₂ são inversamente proporcionais. Sendo assim, se a PaCO₂ se elevar, por exemplo, o pH tem que diminuir! Caso isso não ocorra, repito, o distúrbio é de origem metabólica.

2. Se a PaCO₂ estiver alterada em direção oposta à alteração do pH, o distúrbio é de origem respiratória. Por PaCO₂ alterada em direção oposta à alteração pH refiro-me à:

- PaCO₂ elevada (> 40 mmHg) e pH diminuído (< 7,35) ou
- PaCO₂ diminuída (< 40 mmHg) e pH aumentado (> 7,45).

Um paciente pode estar acidêmico ou alcalêmico, mas não os dois. Contudo, um paciente pode ter uma ou mais acidose e uma ou mais alcalose que podem se compensar diretamente

Vejamos alguns exemplos:

Exemplo 5.1:

pH: 7,61

PaCO₂: 45 mmHg

HCO₃⁻: 37 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH > 7,45 = Alcalemia.

O paciente apresenta, pelo menos, uma **alcalose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ > 40 mmHg

PaCO₂ e pH elevados, alterados na mesma direção: **distúrbio metabólico**.

Ademais, o HCO₃⁻ está elevado (> 24 mEq/L), o que se coaduna com o pH elevado.

Distúrbio: Alcalose metabólica

Exemplo 5.2:

pH: 7,11

PaCO₂: 54 mmHg

HCO₃⁻: 33 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,35 = Acidemia.

O paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ > 40 mmHg

PaCO₂ elevado e pH diminuído, alterados em direções opostas: **distúrbio respiratório**.

Ademais, HCO₃⁻ está elevado (> 24 mEq/L), o que não se coaduna com pH diminuído.

Distúrbio: Acidose respiratória

Exemplo 5.3:

pH: 7,74

PaCO₂: 28 mmHg

HCO₃⁻: 17 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH > 7,40 = Alcalemia.

O paciente apresenta, pelo menos, uma **alcalose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg

PaCO₂ diminuído e pH aumentado, alterados em direções opostas:

distúrbio respiratório.

Ademais, HCO₃⁻ está diminuído (< 24 mEq/L), o que não se coaduna com o pH elevado.

Distúrbio: Alcalose respiratória

Exemplo 5.4:

pH: 7,30

PaCO₂: 37 mmHg

HCO₃⁻: 21 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,35 = Acidemia.

O paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg

PaCO₂ e pH diminuídos, alterados na mesma direção:

distúrbio metabólico.

Ademais, HCO₃⁻ está diminuído (< 24 mEq/L), o que se coaduna com pH diminuído.

Distúrbio: Acidose metabólica

6 Distúrbios ácido-base compensados e mistos

UMA VEZ INSTALADO um distúrbio ácido-base primário, o organismo trabalhará para compensá-lo, isto é, lançará mão de mecanismos para minimizar os efeitos deletérios do pH arterial desajustado. Assim, os distúrbios respiratórios primários são compensados por mecanismos metabólicos, enquanto que os distúrbios metabólicos primários são compensados por mecanismos respiratórios.

É muito importante ressaltar que a compensação de um distúrbio ácido-base primário não devolve o pH arterial para o seu valor de normalidade (7,35 – 7,45) e nunca há mecanismos de supercompensação! Os mecanismos fisiológicos de compensação para os 4 distúrbios ácido-base primários estão listados no quadro 6.1.

Vale enfatizar que o mecanismo fisiológico de compensação para a alcalose metabólica é relativamente ineficiente em comparação aos mecanismos utilizados para compensar a acidose metabólica, a acidose e a alcalose respiratórias.

Como mostrado no Quadro 1, diante de uma alcalose metabólica, haverá redução da ventilação minuto com conseqüente elevação da $PaCO_2$ (hipercapnia).

De acordo com a equação do gás alveolar:

$$PAO_2 = FiO_2 \times (P_B - P_{H_2O}) - \frac{PaCO_2}{QR}$$

a PAO_2 diminuirá, necessariamente, em decorrência da hipercapnia, o que resultará em algum grau de hipóxia. A hipóxia *per se* é um forte estímulo que desencadeia o aumento da ventilação minuto (em condições fisiológicas, a resposta ventilatória à hipóxia acontecerá quando a PaO_2 for menor que 60 mmHg). Esta resposta ventilatória induzida pela hipóxia (que é uma resposta desejada) atenuará, significativamente, a hipoventilação induzida pela alcalose metabólica.

A compensação de um distúrbio ácido-base primário não devolve o pH arterial para o seu valor de normalidade

Quadro 6.1: Mecanismos compensatório dos distúrbios ácido-base primários.

Distúrbio ácido-base	Mecanismo(s) de compensação
Acidose metabólica (↓ HCO ₃ ⁻ ∴ ↓ pH)	↑ Ventilação minuto (↓ PaCO ₂ ∴ ↑ pH)
Alcalose metabólica (↑ HCO ₃ ⁻ ∴ ↑ pH)	↓ Ventilação minuto (↑ PaCO ₂ ∴ ↓ pH)
Acidose respiratória (↑ PaCO ₂ ∴ ↓ pH)	↑ Reabsorção de HCO ₃ ⁻ e ↑ Excreção renal de H ⁺ (↑ HCO ₃ ⁻ ∴ ↑ pH)
Alcalose respiratória (↓ PaCO ₂ ∴ ↑ pH)	↓ Reabsorção de HCO ₃ ⁻ e ↓ Excreção renal de H ⁺ (↓ HCO ₃ ⁻ ∴ ↓ pH)

Uma vez que a resposta compensatória a um distúrbio ácido-base primário é previsível, é possível identificar outros distúrbios que porventura ocorram concomitantemente à desordem primária

Utilizando a resposta compensatória para identificar distúrbios ácido-base mistos

Uma vez que a resposta compensatória a um distúrbio ácido-base primário é previsível, é possível identificar outros distúrbios que porventura ocorram concomitantemente à desordem primária.

Isto significa dizer que se a resposta compensatória de um dado paciente não ocorrer como prevista, uma segunda desordem (e talvez uma terceira) deve estar presente e, nestes casos, haverá um distúrbio ácido-base misto.

Distúrbios ácido-base mistos são definidos como a coexistência de 2 ou mais distúrbios ácido-base primários no mesmo paciente. O diagnóstico de um distúrbio ácido-base misto é estabelecido a partir da história do paciente, dos resultados dos gases arteriais e dos eletrólitos séricos, e a sua identificação é de extrema relevância para o correto e adequado manejo do paciente.

Considere, por exemplo, que uma paciente com acidose metabólica primária apresente HCO₃⁻ = 12 mEq/L. Neste caso, haverá compensação respiratória e a PaCO₂ prevista (como veremos mais adiante) é de 26 mmHg. Observe, contudo, que em vez de assumir o valor previsto de 26 mmHg, a PaCO₂ real (obtida pela gasometria)

da paciente seja de 34 mmHg.

Qual é a explicação para tal resultado? Possivelmente, um segundo distúrbio ácido-base primário está presente. Neste caso em particular, a PaCO₂ está mais elevada que a prevista (prevista para ser 26 mmHg), o que é consistente com acidose respiratória (de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, o pH diminui

quando a PaCO₂ aumenta). Portanto, esta paciente apresenta, ao mesmo tempo, acidose metabólica e acidose respiratória.

Como calcular a compensação de um distúrbio ácido-base primário:

No intuito de prever a compensação de um distúrbio ácido-base primário, utilizam-se as seguintes fórmulas:

Distúrbios ácido-base mistos são desordens primárias que coexistem, e não meramente respostas compensatórias

Distúrbio ácido-base primário	Fórmula para prever a compensação	
Acidose metabólica	$PaCO_2 = 1,5 \times HCO_3^- + 8 \ (\pm 2)$	
Alcalose metabólica	$PaCO_2 = 40 + \{0,7 \times (HCO_3^- - 24)\}$	
Acidose respiratória	Aguda	$HCO_3^- = 24 + \left\{ \frac{(PaCO_2 - 40)}{10} \right\}$
	Crônica	$HCO_3^- = 24 + 4 \times \left\{ \frac{(PaCO_2 - 40)}{10} \right\}$
Alcalose respiratória	Aguda	$HCO_3^- = 24 - 2 \times \left\{ \frac{(40 - PaCO_2)}{10} \right\}$
	Crônica	$HCO_3^- = 24 - 5 \times \left\{ \frac{(40 - PaCO_2)}{10} \right\}$

Quadro 6.2: Fórmulas utilizadas para prever a compensação dos distúrbios ácido-base primários

Exemplo 6.1:

pH: 7,24; PaCO₂: 22 mmHg; HCO₃⁻: 10 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. O paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH e PaCO₂ diminuídos, alterados na mesma direção: **distúrbio metabólico**.

Distúrbio primário: **acidose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se o distúrbio primário foi compensado adequadamente.

Como se trata de uma acidose metabólica, a compensação será respiratória. Desta forma, devemos verificar se a PaCO₂ medida está dentro do valor previsto. De acordo com a fórmula apresentada no quadro 6.2:

$$\text{PaCO}_2 = 1,5 \times (\text{HCO}_3^-) + 8$$

$$\text{PaCO}_2 = 1,5 \times 10 + 8$$

$$\text{PaCO}_2 = 23 \text{ mmHg}$$

De acordo com a PaCO₂ medida de 22 mmHg, podemos afirmar que a acidose metabólica foi devidamente compensada porque a PaCO₂ prevista (23 mmHg) é aproximadamente igual à PaCO₂ medida. Portanto, o distúrbio ácido base apresentado é **acidose metabólica**.

Exemplo 6.2:

pH: 7,50; PaCO₂: 48 mmHg; HCO₃⁻: 34 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH > 7,40 = Alcalemia. O paciente apresenta, pelo menos, uma **alcalose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ > 40 mmHg; pH e PaCO₂ elevados, alterados na mesma direção: **distúrbio metabólico**.

Distúrbio primário: **alcalose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se o distúrbio primário foi compensado adequadamente.

Como se trata de uma alcalose metabólica, devemos verificar se a PaCO₂ medida está dentro do valor previsto. De acordo com a fórmula apresentada no quadro 2:

$$\text{PaCO}_2 = 40 + [0,7 \times (\text{HCO}_3^- - 24)]$$

$$\text{PaCO}_2 = 40 + [0,7 \times (34 - 24)]$$

$$\text{PaCO}_2 = 40 + [0,7 \times 10]$$

$$\text{PaCO}_2 = 47$$

A compensação respiratória apresentada pelo paciente foi apropriada visto que a PaCO₂ prevista (47 mmHg) é aproximadamente igual à PaCO₂ medida (48 mmHg). Portanto, o distúrbio ácido base apresentado é **alcalose metabólica**.

Exemplo 6.3:

pH: 7,12; PaCO₂: 32 mmHg; HCO₃⁻: 10 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. O paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH e PaCO₂ diminuídos, alterados na mesma direção: **distúrbio metabólico**.

Distúrbio primário: **acidose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se o distúrbio primário foi compensado adequadamente. Como se trata de uma alcalose metabólica, devemos verificar se a PaCO₂ medida está dentro do valor previsto. De acordo com a fórmula apresentada no quadro 2:

$$\text{PaCO}_2 = 1,5 \times (\text{HCO}_3^-) + 8$$

$$\text{PaCO}_2 = 1,5 \times 10 + 8$$

$$\text{PaCO}_2 = 23 \text{ mmHg}$$

A compensação respiratória apresentada pelo paciente não foi apropriada visto que a PaCO₂ medida (32 mmHg) é maior que a PaCO₂ prevista (23 mmHg). Como a compensação foi inadequada, um segundo distúrbio ácido-base está presente.

Neste caso, a PaCO₂ está mais elevada que a prevista, o que é consistente com **acidose respiratória** (de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, o pH diminui quando a PaCO₂ aumenta). Portanto, este paciente apresenta, *ao mesmo tempo*, **acidose metabólica e acidose respiratória**.

Exemplo 6.4:

Uma mulher de 35 anos de idade foi encontrada inconsciente deitada no chão sujo de vômito. Ela tinha sido vista 4 horas antes, quando aparentava estar bem. A sua gasometria arterial, revela: pH: 7,34; PaCO₂: 65 mmHg; HCO₃⁻: 34 mEq/L.

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. A paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ > 40 mmHg; pH diminuído e PaCO₂ elevado, alterados em direções opostas : **distúrbio respiratório**.

Distúrbio primário: **acidose respiratória**.

3º passo: avaliar a compensação:

Como se trata de uma acidose respiratória aguda, devemos verificar se o HCO₃⁻ medido está dentro do valor previsto:

$$\text{HCO}_3^- = 24 + (\text{PaCO}_2 - 40)/10$$

$$\text{HCO}_3^- = 24 + (65 - 40)/10$$

$$\text{HCO}_3^- = 24 + 2,5 = 26,5 \text{ mEq/L}$$

Compensação inadequada e, portanto, um segundo distúrbio ácido-base está presente.

Neste caso, o HCO₃⁻ medido é maior que o HCO₃⁻ previsto (34 > 26,5 mEq/L), o que é consistente com **alcalose metabólica** (de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, o pH aumenta quando o HCO₃⁻ aumenta). Portanto, esta paciente apresenta, ao mesmo tempo, **acidose respiratória e alcalose metabólica**.

Alternativas para calcular a compensação dos distúrbios ácido-base primários

Como vimos anteriormente, é preciso saber se houve compensação adequada a um distúrbio ácido-base primário. Para tal, utilizamos as fórmulas apresentadas no quadro 6.2. Apesar de serem úteis e precisas, estas fórmulas podem ser substituídas por “métodos alternativos”, os quais apresento no quadro 6.3 abaixo.

Ressalto, contudo, que para prever a PaCO₂ compensatória à acidose e alcalose metabólicas, prefiro utilizar as fórmula previamente descritas no quadro 6.2.

Quadro 6.3: Métodos alternativos à fórmulas utilizadas para prever a compensação de um distúrbio ácido-base primário.

Distúrbio ácido-base	Previsão da compensação	
	Aguda	Crônica
Acidose/alcalose metabólica	PaCO ₂ ≈ dois dígitos à direita da vírgula do valor do pH	
Acidose respiratória	↑ 1 mEq/L [HCO ₃ ⁻] para cada ↑ 10 mmHg PaCO ₂ > 40 mmHg	↑ 4 mEq/L [HCO ₃ ⁻] para cada ↑ 10 mmHg PaCO ₂ > 40 mmHg
Alcalose respiratória	↓ 2 mEq/L [HCO ₃ ⁻] para cada ↓ 10 mmHg PaCO ₂ < 40 mmHg	↓ 5 mEq/L [HCO ₃ ⁻] para cada ↓ 10 mmHg PaCO ₂ < 40 mmHg

Neste ponto, você deve reconhecer que os resultados obtidos pelas equações apresentadas no quadro 1 são matematicamente equivalentes aos obtidos pelos “métodos alternativos”.

Vamos avaliar o equilíbrio ácido-base utilizando os mesmos valores mostrados nos exemplos 1, 2, 3 e 4 deste capítulo.

Exemplo 6.1 (reexaminado):

pH: 7,24; PaCO₂: 22 mmHg; HCO₃⁻: 10 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. O paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH e PaCO₂ diminuídos, alterados na mesma direção: **distúrbio metabólico**.

Distúrbio primário: **acidose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se o distúrbio primário foi compensado adequadamente. Como se trata de uma acidose metabólica, a compensação será respiratória. Desta forma, devemos verificar se a PaCO₂ medida está dentro do valor previsto. De acordo com o apresentado no quadro 6.3:

PaCO₂ ≈ 2 dígitos após a vírgula do pH (neste caso, 22)

PaCO₂ previsto ≈ 22 mmHg

PaCO₂ medido = 23 mmHg

De acordo com a PaCO₂ medida de 22 mmHg, podemos afirmar que a acidose metabólica foi devidamente compensada porque a PaCO₂ prevista (23 mmHg) é aproximadamente igual à PaCO₂ medida. Portanto, o distúrbio ácido base apresentado é **acidose metabólica**.

Exemplo 6.2 (reexaminado):

pH: 7,50; PaCO₂: 48 mmHg; HCO₃⁻: 34 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH > 7,40 = Alcalemia. O paciente apresenta, pelo menos, uma **alcalose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ > 40 mmHg; pH e PaCO₂ elevados, alterados na mesma direção: **distúrbio metabólico**.

Distúrbio primário: **alcalose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se o distúrbio primário foi compensado adequadamente.

Como se trata de uma alcalose metabólica, devemos verificar se a PaCO₂ medida está dentro do valor previsto. De acordo com o apresentado no quadro 6.3:

PaCO₂ ≈ 2 dígitos após a vírgula do pH (neste caso, 50)

PaCO₂ previsto ≈ 50 mmHg

PaCO₂ medido = 48 mmHg

A compensação respiratória apresentada pelo paciente foi apropriada visto que a PaCO₂ prevista (≈ 50 mmHg) é aproximadamente igual PaCO₂ medida (48 mmHg). Portanto, o distúrbio ácido base apresentado é **alcalose metabólica**.

Exemplo 6.3 (reexaminado):

pH: 7,12; PaCO₂: 32 mmHg; HCO₃⁻: 10 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. O paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH e PaCO₂ diminuídos, alterados na mesma direção: **distúrbio metabólico**.

Distúrbio primário: **acidose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se o distúrbio primário foi compensado adequadamente. Como se trata de uma alcalose metabólica, devemos verificar se a PaCO₂ medida está dentro do valor previsto. De acordo com o apresentado no quadro 3:

PaCO₂ ≈ 2 dígitos após a vírgula do pH (neste caso, 12)

PaCO₂ previsto ≈ 12 mmHg

PaCO₂ medido = 32 mmHg

A compensação respiratória apresentada pelo paciente não foi apropriada visto que a PaCO₂ medida (32 mmHg) é maior que PaCO₂ prevista (≈ 12 mmHg). Como a compensação foi inadequada, um segundo distúrbio ácido-base está presente. Neste caso, a PaCO₂ está mais elevada que a prevista, o que é consistente com **acidose respiratória** (de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, o pH diminui quando a PaCO₂ aumenta). Portanto, este paciente apresenta, *ao mesmo tempo*, **acidose metabólica e acidose respiratória**.

Exemplo 6.4 (reexaminado):

Uma mulher de 35 anos de idade foi encontrada inconsciente deitada no chão sujo de vômito. Ela tinha sido vista 4 horas antes, quando aparentava estar bem. A sua gasometria arterial, revela: pH: 7,34; PaCO₂: 65 mmHg; HCO₃⁻: 34 mEq/L.

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. A paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ > 40 mmHg; pH diminuído e PaCO₂ elevado, alterados em direções opostas : **distúrbio respiratório**.

Distúrbio primário: **acidose respiratória**.

3º passo: avaliar a compensação:

Como se trata de uma acidose respiratória aguda, devemos verificar se o HCO₃⁻ medido está dentro do valor previsto. De acordo com o apresentado no quadro 6.3, o HCO₃⁻ deve aumentar 1 mEq/L (acima do valor de normalidade de 24 mEq/L) para cada 10 mmHg PaCO₂ > 40 mmHg.

PaCO₂ medido = 65 mmHg. Portanto, HCO₃⁻ deve estar 2,5 mEq/L acima do valor de normalidade.

HCO₃⁻ previsto = 24 + 2,5 = 26,5 mEq/L

Compensação inadequada e, portanto, um segundo distúrbio ácido-base está presente.

Neste caso, o HCO₃⁻ medido > HCO₃⁻ previsto (34 > 26,5 mEq/L), o que é consistente com **alcalose metabólica**. Portanto, esta paciente apresenta, *ao mesmo tempo*, **acidose respiratória e alcalose metabólica**.

07 Eletrólitos e o equilíbrio ácido-base

PARA A MANUTENÇÃO da neutralidade elétrica, a concentração plasmática dos íons de carga positiva (cátions) e de carga negativa (ânions) deve ser igual. Na prática clínica, contudo, os cátions e ânions rotineiramente mensurados, são: sódio (Na⁺), potássio (K⁺), bicarbonato (HCO₃⁻) e cloro (Cl⁻), respectivamente. Assim, aproximadamente 12 mmol/L de cátions (cálcio - Ca⁺²; e magnésio - Mg⁺²), e 23 mmol/L de ânions (fosfato - PO₄₃⁻; sulfato - SO₄⁻²; ácidos orgânicos e proteínas) deixam de ser medidos e passam a ser chamados de cátions e ânions “não-mensurados” (Quadro 7.1).

Quando, então, a soma dos cátions mensurados (sódio e potássio) é comparada à somatória dos ânions mensurados (cloro e bicarbonato), “aparece” uma diferença na concentração iônica que, obviamente, só existe devido à não contabilização de alguns íons (Figura 7.1).

Esta diferença é chamada de *anion gap* (AG), também conhecida como hiato iônico ou intervalo iônico. Portanto, fica evidente que o *anion gap* não é uma variável fisiológica, mas sim um artifício matemático. O *anion gap* representa um passo importante para revelar acidose metabólica não aparente e para fazer o seu diagnóstico diferencial.

Matematicamente,
AG = ânions não mensurados – cátions não mensurados

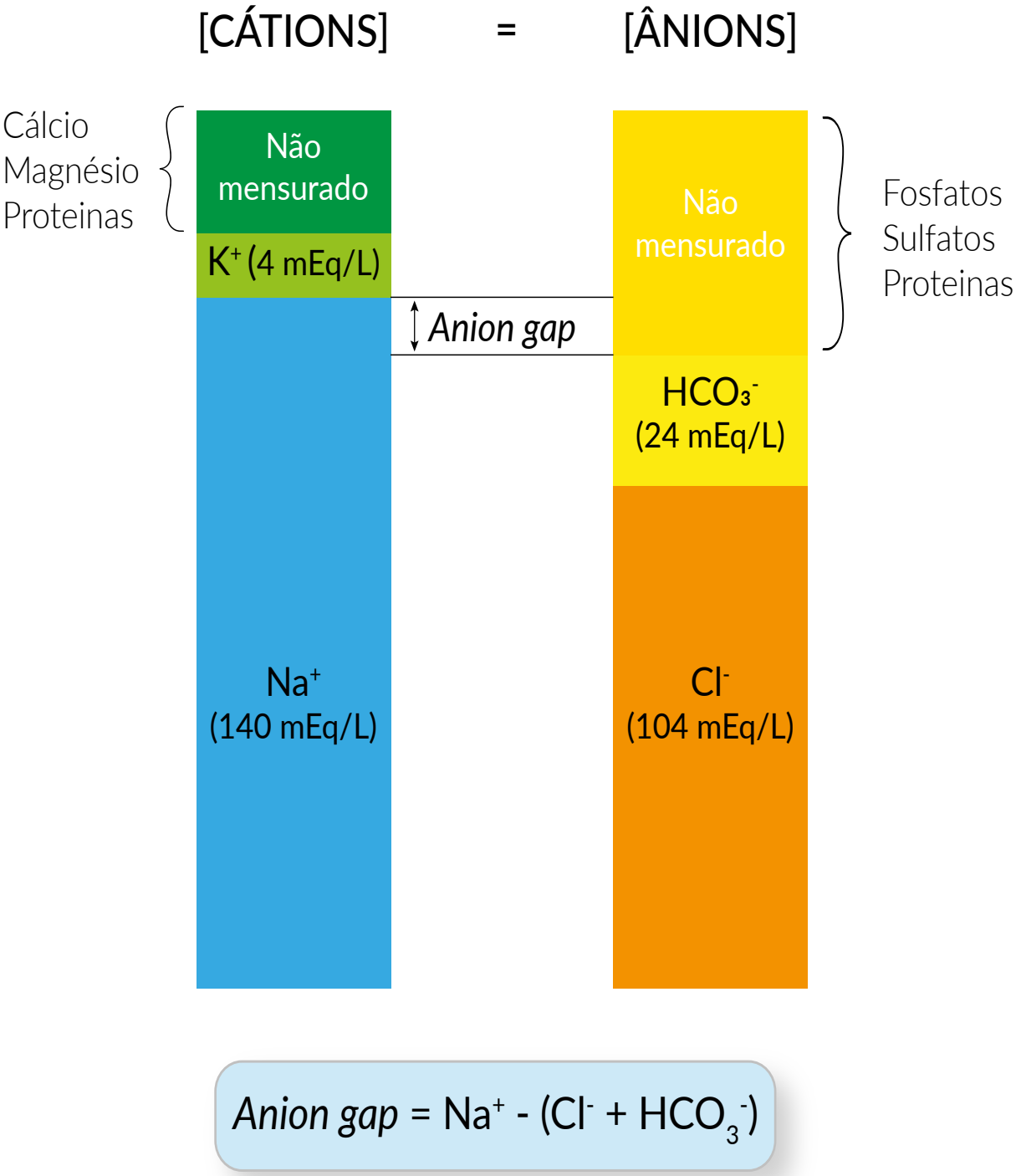
e é calculado da seguinte forma:

AG = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)

Quadro 7.1. Concentrações plasmáticas de cátions e ânions e eletrólitos utilizados no cálculo do *anion gap*.

Cátions		Ânions	
Eletrólito	Concentração (mEq/L)	Eletrólito	Concentração (mEq/L)
Todos os cátions e ânions			
Sódio	140	Proteínas	15
Potássio	4,5	Ác. orgânicos	5
Magnésio	1,5	Fosfatos	2
Cálcio	5	Sulfatos	1
		Cloro	104
		Bicarbonato	24
Total	151	Total	151
Cátions e ânions utilizados no cálculo do <i>anion gap</i>			
Sódio	140	Cloro + bicarbonato	128
Diferença ou <i>anion gap</i> = 12 mEq/L			

Figura 7.1. Cátions e ânions plasmáticos mensurados e não-mensurados no estado fisiológico.



Como a concentração plasmática de potássio é muito baixa e bastante constante, ele é suprimido do cálculo do AG. Utilizando-se esta equação, o valor de referência do AG varia entre 8 e 12 mEq/L.

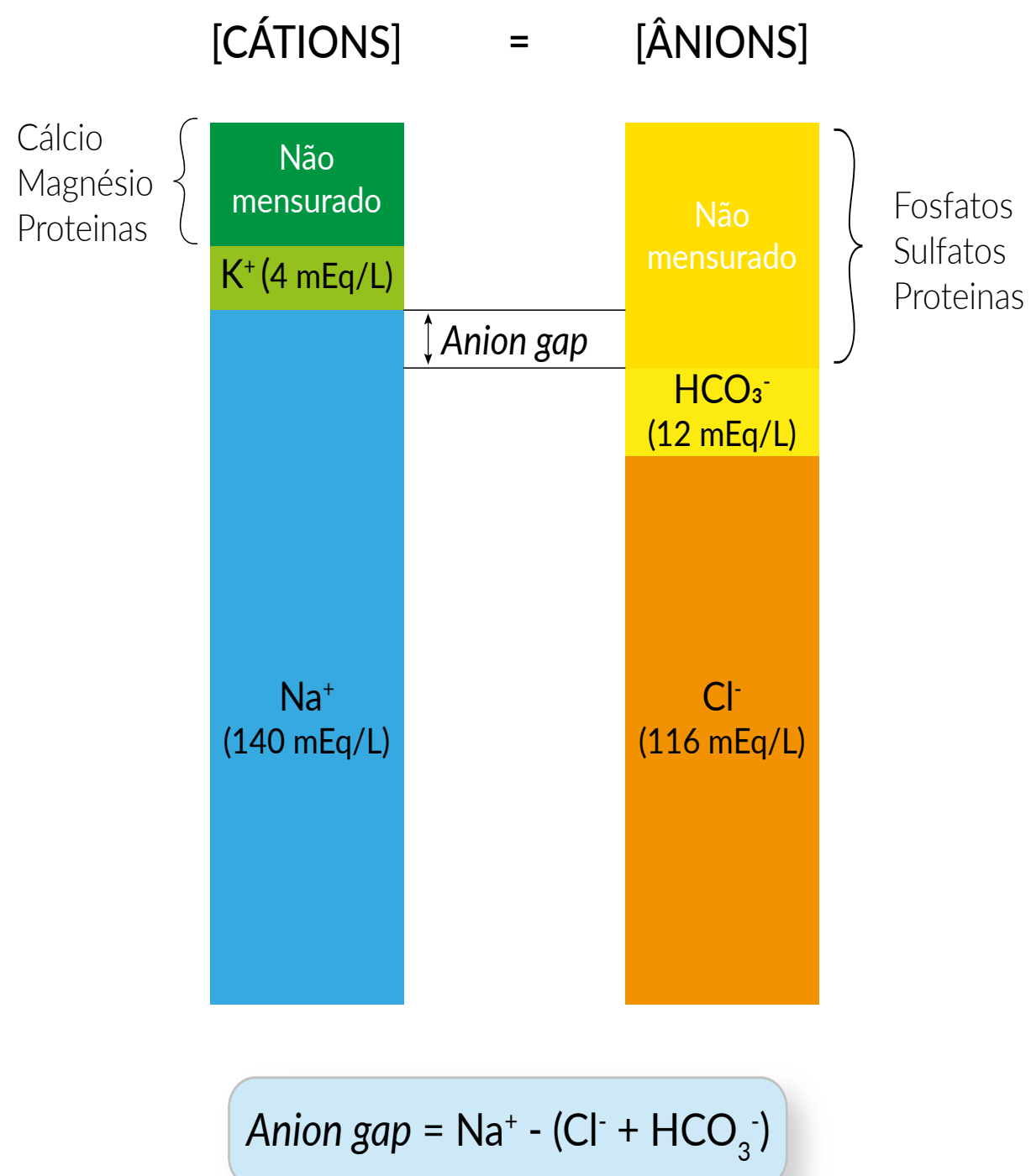
Caso o potássio seja incluído no cálculo do AG, ele deve ser calculado da seguinte forma:

$$AG = (Na^{+} + K^{+}) - (Cl^{-} + HCO_3^{-})$$

e a faixa de normalidade passa a ser entre 12 e 16 mEq/L.

Daqui para frente, utilizarei a fórmula que não contempla o potássio para o cálculo do *anion gap* e considerarei 12 mEq/L como o limite superior da normalidade. É importante ressaltar que os valores de normalidade do anion gap variam de acordo com o laboratório que quantifica as concentrações dos eletrólitos plasmáticos. Portanto, é fortemente recomendado que você utilize como referência os valores fornecidos pelo seu laboratório.

Figura 7.2. Cátions e ânions plasmáticos mensurados e não-mensurados na acidose metabólica com *anion gap* normal.



Acidose metabólica com Anion Gap normal

Na acidose metabólica com anion gap normal, a concentração de bicarbonato diminui e a de cloro aumenta quase que numa proporção de 1:1, além de não haver retenção de ânions não-mensurados. É por este motivo que o anion gap permanece inalterado, como mostrado na Figura 7.2.

Este tipo de acidose ocorre devido a mecanismos fisiopatológicos que apresentam perda de bicarbonato ou redução da excreção renal de ácidos (Quadro 7.2). Para a manutenção da neutralidade elétrica, contudo, a perda de bicarbonato é compensada pela retenção de cloro e, devido a esta retenção, a acidose metabólica com *anion gap* normal também é chamada de acidose metabólica hiperclorêmica.

Do ponto de vista fisiopatológico, os ácidos se dissociam em íons H⁺ que são prontamente tamponados pelo HCO₃⁻ (por isso a redução da sua concentração) e pela sua base conjugada, um ânion. A excreção deste ânion pelos rins é acompanhada de perda de água que, conseqüentemente, culmina com contração do espaço extravascular e retenção renal de cloreto de sódio — NaCl⁻ (daí advém o aumento da concentração de cloro).

Quadro 7.2. Etiologia da acidose metabólica com *anion gap* normal.

Perda de HCO ₃ ⁻	Redução da excreção renal de H ⁺
Diarreia / distúrbios do trato gastrointestinal	Insuficiência renal
Acidose tubular renal tipo 2	Acidose renal tubular tipo 1
Acetazolamida (inibidor da enzima anidrase carbônica)	Acidose renal tubular tipo 4 (hipoaldosteronismo)
Complicações cirurgia de estenose de uretra	

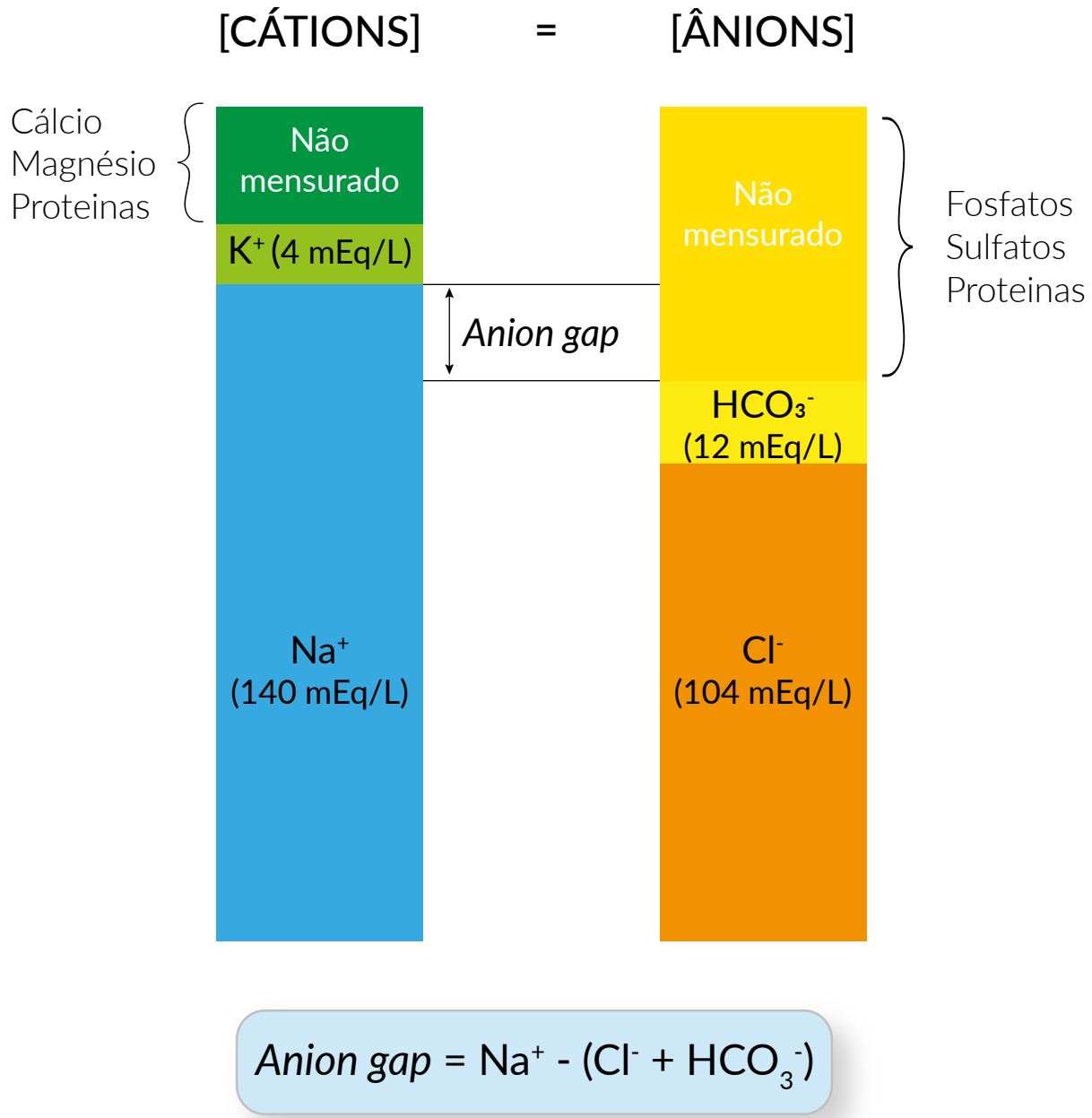
Acidose metabólica com AG elevado

Anion gap elevado é relativamente frequente, sobretudo em pacientes hospitalizados, e a sua etiologia mais comum é o aumento e o acúmulo de ácidos não-mensurados (Quadro 7.3). A elevação do *anion gap* causada por redução dos cátions não-mensurados Ca⁺², Mg⁺² e K⁺ é menos frequente.

Na acidose metabólica com *anion gap* elevado, por sua vez, há aumento na produção de ácidos patológicos que se tornam ânions não-mensurados quando eles se dissociam em íons H⁺. Os íons H⁺ são prontamente tamponados pelo HCO₃⁻ (por isso a redução da sua concentração) e pela

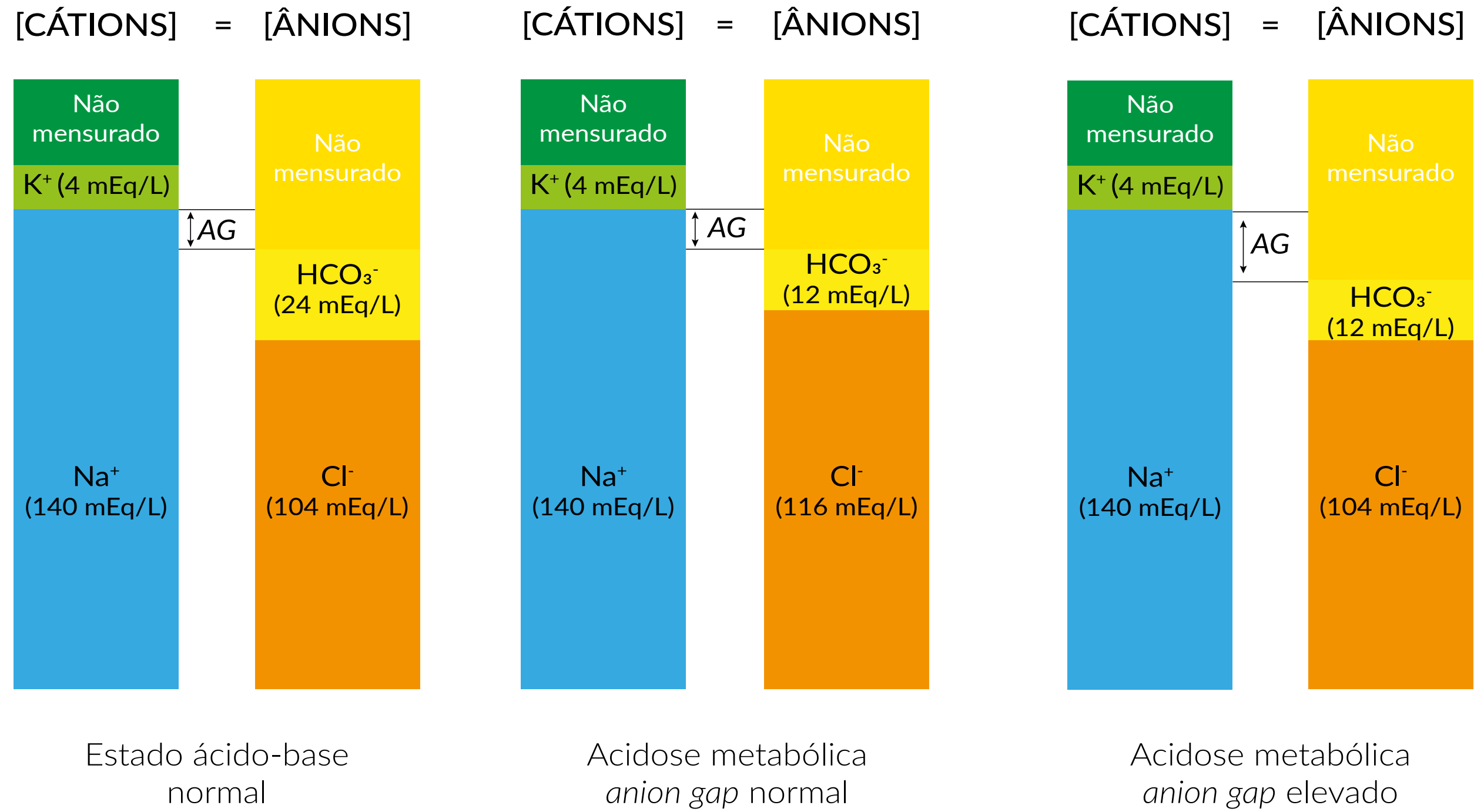
sua base conjugada, um ânion. Não há elevação da concentração de cloro, daí o valor elevado do *anion gap* (Figura 7.3).

Figura 7.3. Cátions e ânions plasmáticos mensurados e não-mensurados na acidose metabólica com *anion gap* elevado.



A figura 7.4 mostra as diferenças nas concentrações de cátions e ânions e no *anion gap* no estado ácido-base normal e nas acidoses metabólicas.

Figura 7.4. Anion gap no estado ácido-base normal e nas acidoses metabólicas.



A única causa de acidose metabólica com anion gap elevado não gerada por produção excessiva de ácidos patológicos é a insuficiência renal grave, condição na qual os rins não são mais capazes de excretar fosfatos e sulfatos, com o seu consequente acúmulo no sangue. Isto contribui para o aumento da concentração de ânions não-mensurados.

Anion gap baixo ou negativo

É raro obter um valor de AG abaixo do seu limite inferior de normalidade (< 4 mEq/L) e, na maioria das vezes, isso decorre de erro do laboratório na mensuração das concentrações plasmáticas dos eletrólitos; anion gap negativo é ainda menos frequente. Contudo, nem sempre anion gap baixo ou negativo significa, necessariamente, erro laboratorial. Ao contrário do que se possa imaginar, anion gap baixo ou negativo está associado a processos patológicos e devem ser considerados quando da avaliação dos pacientes.

Alterações do AG não relacionadas à acidose metabólica

É importante ressaltar que o anion gap pode se modificar por motivos não relacionados à acidose metabólica. As causas de modificação do anion gap não relacionadas à acidose metabólica estão listadas no Quadro 7.4.

Quadro 7.3. Etiologia e ânions acumulados da acidose metabólica com anion gap elevado.

Processo patológico	Ânions acumulados
Acidose láctica - Vários processos	Ácido láctico
Cetoacidose - cetoacidose diabética - ingesta de álcool - jejum	Cetoácidos - acetoacetato - beta-hidroxibutirato
Ingestão de metanol	Ácido fórmico
Ingestão de etilenoglicol	Ácido glicólico Ácido glicoxílico Ácido oxálico
Inalação de tolueno	Ácido hipúrico
Insuficiência renal*	Fosfatos Sulfatos

* Na insuficiência renal não há produção de ácidos patológicos, mas sim acúmulo de fosfatos e sulfatos. Portanto, é a causa de acidose metabólica com anion gap elevado que não apresenta formação de ácidos patológicos.

Quadro 7.4. Causas de elevação e diminuição do *anion gap* não relacionadas à acidose metabólica.

Anion gap elevado	Anion gap diminuído
Alcalose metabólica	Hipoalbuminemia
Hiperfosfatemia	Aumento da concentração de cátions <ul style="list-style-type: none">- Potássio (K⁺)- Cálcio (Ca⁺²)- Magnésio (Mg⁺²)
Paraproteinemia aniônica	Intoxicação por lítio
	Ingestão de brometo
	Paraproteinemia catiônica

A causa mais comum de redução do *anion gap* não relacionada à acidose metabólica é a hipoalbuminemia. Na vigência de hipoalbuminemia, o AG deve ser ajustado e calculado da seguinte forma:

$$AG_{AJUSTADO} = AG_{CALCULADO} + 2,5 \times \{4 - [albumina]\}$$

Vejamos alguns exemplos:

Exemplo 7.1

pH: 7,30; PaCO₂: 35 mmHg; HCO₃⁻: 18 mEq/L; Na⁺: 170 mEq/L
K⁺: 3,1 mEq/L; Ca⁺²: 0,46 mEq/L; Cl⁻: 129 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. Há pelo menos uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH e PaCO₂ diminuídos, alterados na mesma direções: **distúrbio metabólico**.

Distúrbio primário: **acidose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se a acidose metabólica foi compensada adequadamente.

$$PaCO_2 = 1,5 \times (HCO_3^-) + 8$$

$$PaCO_2 = 1,5 \times 18 + 8$$

$$PaCO_2 = 35 \text{ mmHg. } PaCO_2 \text{ previsto} = PaCO_2 \text{ medido.}$$

Compensação adequada

4º passo: calcular *anion gap*:

$$AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

$$AG = 170 - (129 + 18)$$

$$AG = 23 \text{ mEq/L}$$

Acidose metabólica com *anion gap* elevado

Exemplo 7.2

pH: 7,10; PaCO₂: 35 mmHg; HCO₃⁻: 10 mEq/L; Na⁺: 141 mEq/L
K⁺: 5,6 mEq/L; Ca⁺²: 0,66 mEq/L; Cl⁻: 107 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. Há pelo menos uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH e PaCO₂ diminuídos, alterados na mesma direção: **distúrbio metabólico**.

Distúrbio primário: **acidose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se a acidose metabólica foi compensada adequadamente.

$$\text{PaCO}_2 = 1,5 \times (\text{HCO}_3^-) + 8$$

$$\text{PaCO}_2 = 1,5 \times 10 + 8$$

PaCO₂ = 23 mmHg. PaCO₂ medido > PaCO₂ previsto. Distúrbio adicional: **acidose respiratória**

4º passo: calcular *anion gap*:

$$\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

$$\text{AG} = 141 - (107 + 10)$$

$$\text{AG} = 24 \text{ mEq/L}$$

Acidose metabólica com *anion gap* elevado + acidose respiratória

Exemplo 7.3

Mulher 58 anos, com diabetes e queixa de dispneia há 2 horas.
pH: 7,47; PaCO₂: 15 mmHg; HCO₃⁻: 10 mEq/L; Na⁺: 154 mEq/L
K⁺: 2,8 mEq/L; Ca⁺²: 1,2 mEq/L; Cl⁻: 121 mEq/L

1º passo: verificar o pH:

pH > 7,40 = Alcalemia. Há pelo menos uma **alcalose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH aumento e PaCO₂ diminuído, alterados em direções opostas: **distúrbio respiratório**.

Distúrbio primário: **alcalose respiratória**.

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se a alcalose respiratória foi compensada adequadamente.

HCO₃⁻ ↓ 2 mEq/L para cada 10 mmHg de PaCO₂ < 40 mmHg?

Previsão de redução de 6 mEq/L abaixo do valor normal.

$$\text{HCO}_3^- \text{ previsto: } 24 - 6 = 18 \text{ mEq/L}$$

HCO₃⁻ medido < HCO₃⁻ previsto. Compensação inadequada

Distúrbio adicional: **acidose metabólica**

4º passo: calcular *anion gap*:

$$\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

$$\text{AG} = 154 - (121 + 10)$$

$$\text{AG} = 23 \text{ mEq/L}$$

Acidose respiratória + acidose metabólica com *anion gap* elevado

Exemplo 7.4

pH: 7,34
 PaCO₂: 40 mmHg
 HCO₃⁻: 19 mEq/L
 Na⁺: 141 mEq/L
 K⁺: 3,1 mEq/L
 Ca⁺²: 1,3 mEq/L
 Cl⁻: 110 mEq/L
 Albumina: 2 g/dL

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. O paciente apresenta, pelo menos, uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg: **distúrbio metabólico** → **acidose metabólica**.

3º passo: avaliar a compensação:

PaCO₂ ≈ 1,5 × (HCO₃⁻) + 8?

PaCO₂ = 1,5 × 19 + 8

PaCO₂ = 36,5 mmHg

PaCO₂ medido (40 mmHg) > PaCO₂ medido (36,5 mmHg). Compensação inadequada

Distúrbio adicional: **acidose respiratória**.

4º passo: calcular *anion gap*:

AG = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)

AG = 141 - (110 + 19)

AG = 12 mEq/L

Ajustar AG para hipoalbuminemia

AG_{AJUSTADO} = AG_{MEDIDO} + 2,5 × (4 - albumina)

AG_{AJUSTADO} = 12 + 2,5 × (4 - 2)

AG_{AJUSTADO} = 17 mEq/L

Acidose respiratória + acidose metabólica com *anion gap* elevado

Delta ratio e distúrbios ácido-base triplos

O *delta ratio* é um artifício matemático muito útil para avaliar a acidose metabólica e para identificar a presença de múltiplos distúrbios metabólicos e de distúrbios ácido-base triplos. Entretanto, o diagnóstico de distúrbios ácido-base triplos deve ser conduzido quando a história do paciente e a fisiopatologia dos processos patológicos que o acometem apontarem para um possível desequilíbrio ácido-base desta monta. Em outras palavras, o cálculo do *delta ratio* sem quaisquer informações clínicas e da história do paciente pode conduzir o profissional da saúde à conclusões equivocadas, grotescas e risíveis.

Manutenção da neutralidade elétrica no curso da acidose metabólica com anion gap elevado

Fisiologicamente, toda vez que se adiciona um ácido proveniente do metabolismo ao líquido extracelular, o íon H^+ é tamponado pelo HCO_3^- para produzir CO_2 e água (equação de hidratação do CO_2). Como ilustrado na figura 7.5, assume-se que o substancial aumento de ânions não-mensurados visto na acidose metabólica com *anion gap* elevado é acompanhado por redução equimolar (que ocorre na proporção de 1:1) do bicarbonato plasmático, a não ser que a sua concentração seja alterada, concomitantemente, por

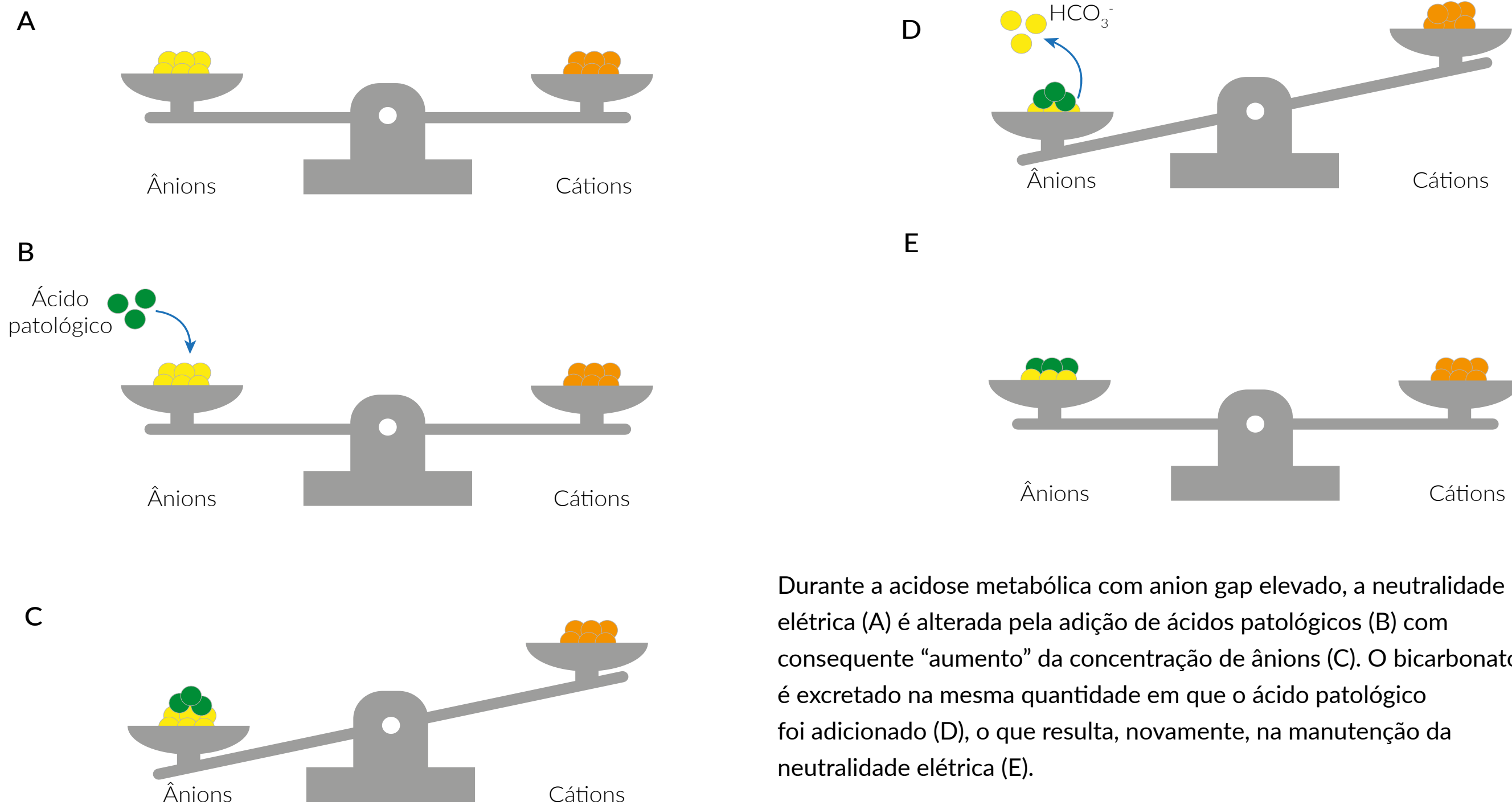
outro distúrbio ácido-base. É neste contexto que se dá a avaliação de distúrbios ácido-base concomitantes à acidose metabólica com *anion gap* elevado.

Teoricamente e tal como ilustrado pela figura 7.5, o *delta ratio* deveria ser igual a 1. Contudo, ele pode assumir valores menores e maiores que a unidade porque os ácidos patológicos não são totalmente tamponados no líquido extracelular e pelo bicarbonato. Isto significa dizer que além de serem tamponados pelo bicarbonato, uma fração dos ácidos é tamponada por tampões intracelulares e ósseos.

O *delta ratio* relaciona-se ao *anion gap* e ao tamponamento dos íons H^+ e é calculado da seguinte forma:

$$\text{Delta ratio} = \frac{(AG_{\text{MEDIDO}} - AG_{\text{NORMAL}})}{(HCO_3^-_{\text{NORMAL}} - HCO_3^-_{\text{MEDIDO}})}$$

Figura 7.5. Manutenção da neutralidade elétrica durante acidose metabólica com *anion gap* elevado.



Durante a acidose metabólica com anion gap elevado, a neutralidade elétrica (A) é alterada pela adição de ácidos patológicos (B) com consequente “aumento” da concentração de ânions (C). O bicarbonato é excretado na mesma quantidade em que o ácido patológico foi adicionado (D), o que resulta, novamente, na manutenção da neutralidade elétrica (E).

Quadro 7.5. Processo etiológico da acidose metabólica com *anion gap* elevado e valores previstos para o *delta ratio*.

Processo patológico	Delta ratio previsto	Comentários
Acidose láctica	1,6 (1,0 – 2,0)	Inicialmente 1,0 e aumenta com o tempo de doença
Cetoacidose	1,0 (0,8 – 1,2)	Exceção: se a taxa de filtração glomerular diminuir concomitantemente com depleção de volume
Doença renal	Variável	Depende da extensão do dano tubular em relação à diminuição da taxa de filtração glomerular
Ingestão de: - metanol - etileno glicol	Não conhecido proavelmente entre 1,0 – 2,0	

É importante ressaltar que na presença de hipoalbuminemia, o *anion gap* deverá ser ajustado como previamente discutido. Caso haja a necessidade de ajustar o *anion gap* para hipoalbuminemia, o *delta ratio* passará ser calculado da seguinte forma:

$$\text{delta ratio} = \frac{(\text{AG}_{\text{AJUSTADO}} - \text{AG}_{\text{NORMAL}})}{(\text{HCO}_3^-_{\text{NORMAL}} - \text{HCO}_3^-_{\text{MEDIDO}})}$$

Ainda assim, os valores de normalidade do *anion gap* e do bicarbonato devem ser os específicos e recomendados pelo laboratório que analisou as amostras. Neste livro utilizarei os seguintes valores de normalidade:

Anion gap: 12 mEq/L
HCO₃⁻: 24 mEq/L

O valor de referência ou o valor previsto do *delta ratio* na acidose metabólica com *anion gap* elevado depende da etiologia do processo responsável pelo aumento do *anion gap*. A tabela 7.5 mostra o valor previsto do *delta ratio* para cada etiologia.

Vejamos como o *delta ratio* se modifica em diferentes desordens metabólicas mistas. Para facilitar esta demonstração, assumirei, mesmo que erroneamente, que o tamponamento dos íons hidrogênio provenientes da adição de ácidos patológicos dar-se-á somente pelo bicarbonato extracelular.

Condição 1: acidose metabólica com anion gap elevado combinada com alcalose metabólica

Considere que no estado ácido-base fisiológico, sem quaisquer distúrbios ácido-base, o *anion gap* é de 12 mEq/L e que a concentração plasmática do bicarbonato é de 24 mEq/L. Na vigência de uma acidose metabólica com *anion gap* elevado, há adição de ácidos patológicos que, por sua vez, são tamponados pelo bicarbonato plasmático. Por este motivo, a concentração plasmática do bicarbonato diminui.

No exemplo mostrado na figura 7.6, a concentração plasmática do bicarbonato durante a acidose metabólica com *anion gap* elevado é de 12 mEq/L. Sendo assim, o delta bicarbonato:

$$\Delta\text{HCO}_3^- = \text{HCO}_3^-_{\text{NORMAL}} - \text{HCO}_3^-_{\text{MEDIDO}} = 12 \text{ mEq/L}$$

e o delta *anion gap*

$$\Delta\text{AG} = \text{AG}_{\text{MEDIDO}} - \text{AG}_{\text{NORMAL}} = 12 \text{ mEq/L}$$

Consequentemente, o *delta ratio*:

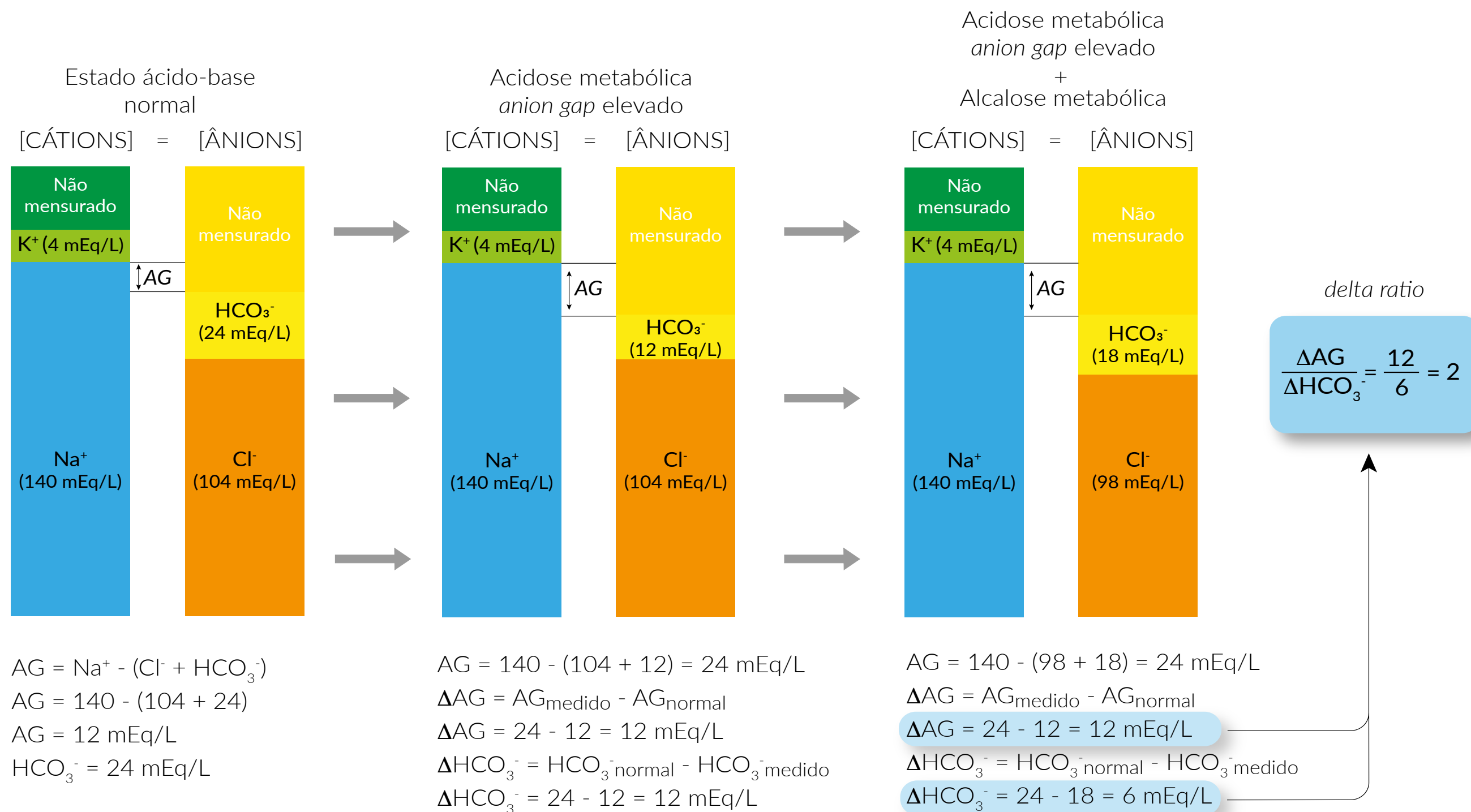
$$\text{delta ratio} = \frac{\Delta\text{AG}}{\Delta\text{HCO}_3^-} = 1$$

Vamos considerar que além desta acidose metabólica com *anion gap* elevado, o paciente desenvolva, concomitantemente, uma alcalose metabólica. O *anion gap* continuará sendo de 24 mEq/L e, devido a alcalose metabólica, a concentração plasmática do bicarbonato elava-se para 18 mEq/L (aumento de 6 mEq/L). Para manter o equilíbrio iônico nesta nova condição, há redução equimolar da concentração do cloro (neste exemplo, $\text{Cl}^- = 98 \text{ mEq/L}$).

Neste cenário: $\Delta\text{AG} = 12 \text{ mEq/L}$; $\Delta\text{HCO}_3^- = 6$; *delta ratio* = 2.

Se a acidose metabólica com *anion gap* elevado fosse o único distúrbio metabólico presente, o *delta ratio* seria igual a 1. Como, neste exemplo, o *delta ratio* é igual a 2 e, portanto, maior que o esperado, isto significa dizer que há outro distúrbio metabólico associado: alcalose metabólica.

Figura 7.6. Alterações iônicas e cálculo do *delta ratio* na presença concomitante de acidose metabólica com *anion gap* elevado e alcalose metabólica.



Condição 2: acidose metabólica com anion gap elevado combinada com acidose metabólica com anion gap normal

Considere que no estado ácido-base fisiológico, sem quaisquer distúrbios ácido-base, o *anion gap* é de 12 mEq/L e que a concentração plasmática do bicarbonato é de 24 mEq/L. Na vigência de uma acidose metabólica com *anion gap* elevado, há adição de ácidos patológicos que, por sua vez, são tamponados pelo bicarbonato plasmático. Por este motivo, a concentração plasmática do bicarbonato diminui.

No exemplo mostrado na figura 7.7, a concentração plasmática do bicarbonato durante a acidose metabólica com *anion gap* elevado é de 12 mEq/L. Sendo assim, o delta bicarbonato:

$$\Delta\text{HCO}_3^- = \text{HCO}_3^-_{\text{NORMAL}} - \text{HCO}_3^-_{\text{MEDIDO}} = 12 \text{ mEq/L}$$

e o delta *anion gap*

$$\Delta\text{AG} = \text{AG}_{\text{MEDIDO}} - \text{AG}_{\text{NORMAL}} = 12 \text{ mEq/L}$$

Consequentemente, o *delta ratio*:

$$\text{delta ratio} = \frac{\Delta\text{AG}}{\Delta\text{HCO}_3^-} = 1$$

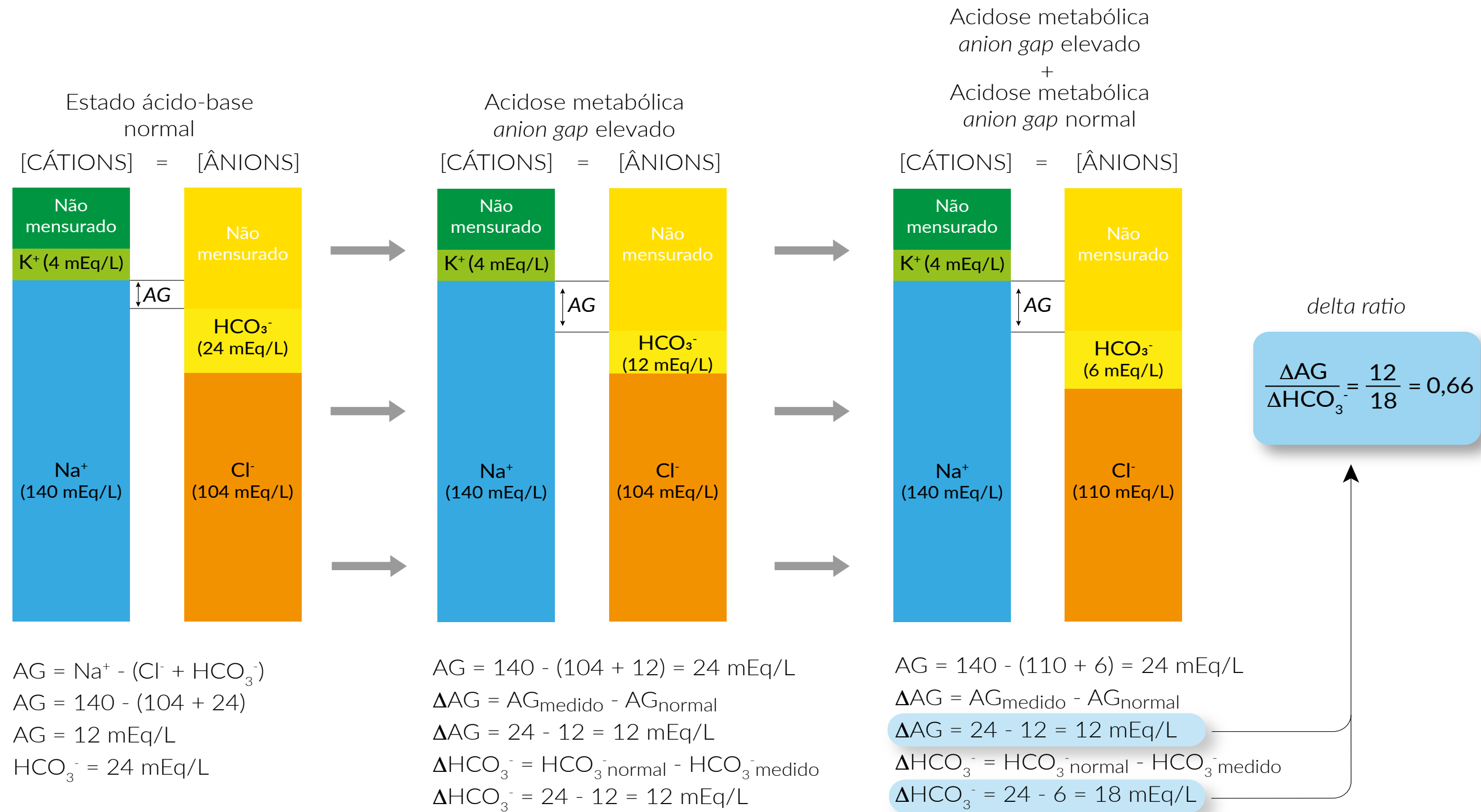
Vamos considerar que somada a esta acidose metabólica com *anion gap* elevado, o paciente desenvolva, concomitantemente, uma acidose metabólica com *anion gap* normal.

Na vigência de uma acidose metabólica com *anion gap* normal a concentração plasmática do cloro aumenta e, para manter a neutralidade elétrica, a concentração plasmática do bicarbonato diminui, isto é, diminui ainda mais. O *anion gap* continuará sendo de 24 mEq/L e a concentração plasmática do cloro é de 110 mEq/L (aumento de 6 mEq/L); há redução equimolar da concentração do bicarbonato (neste exemplo $\text{HCO}_3^- = 6 \text{ mEq/L}$).

Agora: $\Delta\text{AG} = 12 \text{ mEq/L}$; $\Delta\text{HCO}_3^- = 18$; *delta ratio* $\approx 0,7$.

Se a acidose metabólica com *anion gap* elevado fosse o único distúrbio metabólico presente, o *delta ratio* seria igual a 1. Como, neste exemplo, o *delta ratio* é aproximadamente igual a 0,7 e, portanto, menor que o esperado, isto significa dizer que há outro distúrbio metabólico associado: acidose metabólica com *anion gap* normal.

Figura 7.7. Alterações iônicas e cálculo do *delta ratio* na presença concomitante de acidose metabólica com *anion gap* elevado e acido metabólica com *anion gap* normal.



Como utilizar o *delta ratio* para o diagnóstico de distúrbios ácido-base triplos?

Uma vez calculado, é preciso saber se o *delta ratio* é menor, maior ou está dentro da faixa prevista para o processo etiológico da acidose metabólica com *anion gap* elevado. A faixa prevista do *delta ratio* e o respectivo processo etiológico estão descritos no quadro 7.5.

Utilização do *delta ratio*:

- 1 Se o *delta ratio* for menor que o previsto para o processo etiológico da acidose metabólica, as desordens metabólicas presentes, são:
Acidose metabólica com *anion gap* elevado + acidose metabólica com *anion gap* normal.
- 2 Caso o *delta ratio* esteja dentro da faixa prevista para o processo etiológico da acidose metabólica, a única desordem metabólica presente, é:
Acidose metabólica com *anion gap* normal
- 3 Se o *delta ratio* for maior que o previsto para o processo etiológico da acidose metabólica, as desordens metabólicas presentes, são:
Acidose metabólica com *anion gap* elevado + alcalose metabólica

Exemplo 7.5:

Uma mulher de 26 anos de idade é levada à emergência com relato de alteração do estado mental há 3 horas, vômitos e vertigem. Ao exame físico, apresenta sonolência e taquipneia. A sua gasometria arterial, revela:

pH: 7,50; PaCO₂: 20 mmHg; HCO₃⁻: 15 mEq/L; Na⁺: 143 mEq/L; Cl⁻: 100 mEq/L.

1º passo: verificar o pH:

pH > 7,40 = Alcalemia. Há pelo menos uma **alcalose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH e PaCO₂ alterados em direções opostas:
distúrbio respiratório.

Distúrbio primário: **alcalose respiratória.**

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se a alcalose respiratória foi compensada adequadamente.

Como se trata de um distúrbio agudo (pela história do paciente, relato de que achados começaram há 3 horas):

HCO₃⁻ ↓ 2 mEq/L para cada 10 mmHg de PaCO₂ < 40 mmHg?

Previsão de redução de 4 mEq/L abaixo do valor normal.

HCO₃⁻ previsto: 24 - 4 = 20 mEq/L

HCO₃⁻ medido < HCO₃⁻ previsto. Compensação inadequada

Distúrbio adicional: **acidose metabólica**

4º passo: calcular *anion gap*:

AG = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻)

AG = 143 - (100 + 15)

AG = 28 mEq/L

Alcalose respiratória + acidose metabólica com *anion gap* elevado

5º passo: calcular o *delta ratio*

$$\text{delta ratio} = \frac{\Delta \text{AG}}{\Delta \text{HCO}_3^-} = \frac{(28 - 12)}{(24 - 16)} = \frac{16}{8} = 2$$

Toda vez que o *delta ratio* for maior que 2, há alcalose metabólica independentemente da etiologia da acidose metabólica com *anion gap* elevado.

Assim, os distúrbios ácido-base que esta paciente apresenta, são:

Alcalose respiratória + acidose metabólica com *anion gap* elevado + alcalose metabólica.

Exemplo 7.6:

Um homem de 60 anos de idade é levado para o serviço de pronto atendimento após ter sido encontrado inconsciente em casa. Ao exame, apresenta: FC: 91 bpm; pressão arterial: 79/47 mmHg. A sua gasometria arterial, obtida ao nível do mar e em ar ambiente, revela: pH: 7,12; PaO₂: 57 mmHg; PaCO₂: 25 mmHg; HCO₃⁻: 7 mEq/L; Na⁺: 133 mEq/L; Cl⁻: 94 mEq/L; k⁺: 6,3 mEq/L; albumina: 4 g/dL

1º passo: verificar o pH:

pH < 7,40 = Acidemia. Há pelo menos uma **acidose**.

2º passo: verificar a PaCO₂:

PaCO₂ < 40 mmHg; pH e PaCO₂ alterados na mesma direção:

distúrbio metabólico.

Distúrbio primário: **acidose metabólica.**

3º passo: avaliar a compensação:

Avaliar se a acidose metabólica foi compensada adequadamente.

$$\text{PaCO}_2 \approx 1,5 \times (\text{HCO}_3^-) + 8?$$

$$\text{PaCO}_2 \approx 1,5 \times 7 + 8 = 18,5$$

PaCO₂ medido > PaCO₂ previsto; há um distúrbio adicional:

acidose respiratória

4º passo: calcular *anion gap*:

$$\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

$$\text{AG} = 133 - (94 + 7) = 32 \text{ mEq/L;}$$

Acidose metabólica com *anion gap* elevado

5º passo: calcular o *delta ratio*

$$\text{delta ratio} = \frac{\Delta \text{AG}}{\Delta \text{HCO}_3^-} = \frac{(32 - 12)}{(24 - 7)} = \frac{20}{17} = 1,17$$

A partir deste ponto, precisamos pensar na etiologia da acidose metabólica com *anion gap* elevado que este paciente apresenta. Dada a sua história os seus sinais vitais, é possível conjecturar que ele tenha desenvolvido acidose láctica. O *delta ratio* esperado nos casos de acidose láctica varia de 1 a 2 (Quadro 7.5). Como o *delta ratio* do paciente encontra-se dentro da faixa esperada, não coexiste nenhum outro distúrbio metabólico. Sendo assim, este paciente apresenta:

Acidose metabólica com *anion gap* elevado + acidose respiratória.

08 Referências

- Harris EA, Kenyon AM, Nisbet HD, Seele ER, Whitlock RML. The normal alveolar-arterial oxygen tension gradient in man. *Clin Sci Mol Med*. 1974; 46: 89–104.
- Kanber GJ, King FW, Eshchar YR, et. al. The alveolar-arterial oxygen gradient in young and elderly men during air and oxygen breathing. *Am Rev Respir Dis*. 1968; 97: 376–381.
- Mellemaard K. The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal man. *Acta Physiol Scand*. 1966; 67: 10–20.
- Gourine AV. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. *J Physiol*. 2005; 568: 715–724.
- Guyenet PG, Bayliss DA. Neural control of breathing and CO₂ homeostasis. *Neuron*. 2015; 87: 946–961.
- Nattie E, Li A. Central chemoreceptors: locations and functions. *Compr Physiol*. 2012; 2: 221–254.
- Koeppen BM. The kidney and acid-base regulation. *Adv Physiol Educ*. 2009; 33: 275–281.
- Dhondup T, Qian Q. Acid-base and electrolyte disorders in patients with and without chronic kidney disease: an update. *Kidney Dis (Basel)*. 2017; 3: 136–148.
- Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med*. 2013; 107: 789–799.
- Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med*. 1999; 17: 59–67.
- Schnapp LM, Cohen NH. Pulse oximetry: uses and abuses. *Chest*. 1990; 98: 1244–1250.
- Ortiz FO, Aldrich TK, Nagel RL, Benjamin LJ. Accuracy of pulse oximetry in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 447–451.
- Coté CJ, Goldstein A, Fuchsman WH, Hoaglin DC. The effect of nail polish on pulse oximetry. *Anesth Analg*. 1988; 67: 683–686.
- Barker SJ, Tremper KK. The effect of carbon monoxide inhalation on pulse oximetry and transcutaneous PO₂. *Anesthesiology*. 1987; 66: 677–679.
- Abdu A, Gómez-Márquez J, Aldrich TK. The oxygen affinity of sickle hemoglobin. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 161: 92–94.
- Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and acid-base disorders in chronic kidney disease and end-stage kidney failure. *Blood Purif*.

- 2017; 43(1-3): 179–188.
- Chen W, Abramowitz MK. Epidemiology of acid-base derangements in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24: 280–288.
 - Rastegar A. Use of the DeltaAG/DeltaHCO₃⁻ ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2429–2431.
 - Boron W. Acid-base transport by renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2368–2382.
 - Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1821–1831.
 - Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1861–1868.
 - Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 274–85.
 - Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 162–174.
 - Koeppen BM. The kidney and acid-base regulation. *Adv Physiol Educ.* 2009; 33: 275–256.
 - Zampieri FG, Park M, Ranzani OT, Maciel AT, Souza HP, Neto LMC, Silva FP. Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate is a good predictor of strong ion gap in critically ill patients: a nested cohort study. *Revista Brasileira Terapia Intensiva.* 2013; 25: 205–211.
 - Ingelfinger JR, Berend K, de Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid–base disturbances. *N Eng J Med.* 2014; 317: 1434–1445.
 - Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO. Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Intern Med.* 2012; 23: 203–211.
 - Ahya SN, José Soler M, Levitsky J, Batlle D. Acid-base and potassium disorders in liver disease. *Semin Nephrol.* 2006; 26: 466–70.
 - Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth.* 2008; 101: 141–150.
 - Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2160–2170.
 - Jammalamadaka D, Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *Am J Med Sci.* 2010; 339: 276–281.
 - Berend K. Acid-base pathophysiology after 130 years: confusing, irrational and controversial. *J Nephrol.* 2013; 26: 254–265.
 - Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia.* 2008; 63: 294–301.
 - Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med.* 2005; 146: 317–320.

- Adrogué HJ. Mixed acid-base disturbances. *J Nephrol*. 2006; 19: Suppl 9: S97–S103.
- Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int*. 2009; 76: 1239–1247.
- Hassan H, Joh JH, Bacon BR, Bastani B. Evaluation of serum anion gap in patients with liver cirrhosis of diverse etiologies. *Mt Sinai J Med*. 2004; 71: 281–284.
- Funk GC, Doberer D, Osterreicher C, Peck-Radosavljevic M, Schmid M, Schneeweiss B. Equilibrium of acidifying and alkalinizing metabolic acid-base disorders in cirrhosis. *Liver Int*. 2005; 25: 505–12.
- Emmet M. Diagnosis of simple and mixed disorders. In: Dubose T Jr, Hamm L, eds. *Acid base and electrolyte disorders: a companion to Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders, 2002: 41–53.
- Oh MS, Carroll HJ. The anion gap. *Mass Medical Soc*. 1977; 297: 814–817.
- Zindd T, Bhattacharya B, Maerz LL. Metabolic acidosis and the role of unmeasured anions in critical illness and injury. *J Surg Res*. 2018; 224: 5–17.
- Maciel AT, Park M. Unmeasured anions account for most of the metabolic acidosis in patients with hyperlactatemia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007; 62: 55–62.
- Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT, Liborio AB, Maciel AT, Cruz-Neto LM. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41: 241–249.
- Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care*. 2003; 9: 468–473.
- Hlastala MP. Ventilation/perfusion: from bench to the patient. *Cardiologia*. 1996; 41: 405–415.
- Roca J, Wagner PD. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax*. 1993; 49: 815–824.
- Wagner PD, Laravuso RB, Uhl RR, West JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O₂. *J Clin Invest*. 1974; 54: 54–68.
- Lifshay A, Fast CW, Glazier JB. Effects of changes in respiratory pattern on physiological dead space. *J Appl Physiol*. 1971; 31: 478–483.
- Brudin LH, Rhodes CG, Valind SO, Jones T, Hughes JB. Interrelationship between regional blood flow, blood volume, and ventilation in supine humans. *J Appl Physiol*. 1994; 76: 1205–1210.
- Adair GS. The hemoglobin system. VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin. *J Biol Chem*. 1925; 63: 529–545.