

Thiago Gomes Romano^{1,2}, Mario Diego Teles Correia³, Pedro Vitale Mendes^{2,3}, Fernando Godinho Zampieri³, Alexandre Toledo Maciel^{2,3}, Marcelo Park³

Adaptação metabólica diante de hipercapnia persistente aguda em pacientes submetidos à ventilação mecânica por síndrome do desconforto respiratório agudo

Metabolic acid-base adaptation triggered by acute persistent hypercapnia in mechanically ventilated patients with acute respiratory distress syndrome

1. Departamento de Nefrologia, Faculdade de Medicina do ABC - Santo André (SP), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Sírio Libanês, São Paulo (SP), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva, Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: A hipercapnia resultante da ventilação protetora na síndrome do desconforto respiratório agudo desencadeia uma compensação metabólica do pH que ainda não foi completamente caracterizada. Nosso objetivo foi descrever esta compensação metabólica.

Métodos: Os dados foram recuperados a partir de uma base de dados registrada de forma prospectiva. Foram obtidas as variáveis dos pacientes no momento da admissão e quando da instalação da hipercapnia até o terceiro dia após sua instalação. Analisamos 41 pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, incluindo 26 com hipercapnia persistente (pressão parcial de gás carbônico acima de 50mmHg por mais de 24 horas) e 15 sem hipercapnia (Grupo Controle). Para a realização da análise, utilizamos uma abordagem físico-química quantitativa do metabolismo acidobásico.

Resultados: As médias de idade dos Grupos com Hipercapnia e Controle foram, respectivamente, de 48 ± 18 anos e 44 ± 14 anos. Após a indução da hipercapnia, o pH diminuiu acentuadamente e melhorou gradualmente nas 72 horas

seguintes, de forma coerente com os aumentos observados no excesso de base padrão. A adaptação metabólica acidobásica ocorreu em razão de diminuições do lactato sérico e do *strong ion gap* e de aumentos na diferença aparente de *strong ions* inorgânicos. Além do mais, a elevação da diferença aparente de *strong ions* inorgânicos ocorreu por conta de ligeiros aumentos séricos de sódio, magnésio, potássio e cálcio. O cloreto sérico não diminuiu por até 72 horas após o início da hipercapnia.

Conclusão: A adaptação metabólica acidobásica, que é desencadeada pela hipercapnia aguda persistente em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, foi complexa. Mais ainda, aumentos mais rápidos no excesso de base padrão em pacientes com hipercapnia envolveram diminuições séricas de lactato e íons não medidos, e aumentos na diferença aparente de *strong ions* inorgânicos, por meio de ligeiros aumentos séricos de sódio, magnésio, cálcio e potássio. Não ocorreu redução do cloreto sérico.

Descritores: Acidose respiratória; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Equilíbrio ácido-base; Respiração artificial; Unidades de terapia intensiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 6 de setembro de 2015
Aceito em 22 de janeiro de 2016

Autor correspondente:

Thiago Gomes Romano
Rua Camilo Nader, 380, casa 6 - Real Parque
CEP: 05688-032 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: thromano25@hotmail.com.br

Editor responsável: Flávia Ribeiro Machado

DOI: 10.5935/0103-507X.20160009

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma causa comum para iniciar o uso de suporte ventilatório em pacientes graves.⁽¹⁾ Apesar dos avanços da terapia intensiva, a mortalidade por SDRA permanece em níveis de 54%.⁽²⁾ Com a finalidade de minimizar a lesão pulmonar induzida pelo

ventilador,⁽³⁾ recomenda-se uma ventilação mecânica protetora, com base em baixos volumes correntes e pressões de distensão mais baixas.⁽⁴⁾

A lesão pulmonar aumenta a ventilação de espaço morto.⁽⁵⁾ Mais ainda, a ventilação protetora se associa com diminuição da ventilação alveolar efetiva; ambos os fatores resultam em uma depuração ineficaz do gás carbônico do sangue, resultando em hipercapnia.⁽⁶⁾ Presentemente, não existe um benefício demonstrado de forma confiável da hipercapnia em pacientes com SDRA.⁽⁷⁾

A hipercapnia induzida pela ventilação evoca respostas metabólicas para normalização do pH em um curto período.⁽⁶⁾ Em pacientes com hipoventilação crônica com hipercapnia, a adaptação metabólica acidobásica está relacionada a modificações plasmáticas com elevação do bicarbonato (HCO_3^-) e redução do cloreto.⁽⁸⁾ Pessoas normais expostas agudamente à hipercapnia apresentam aumento da eliminação urinária de cloreto.⁽⁹⁾ Em contraste, pacientes graves comumente apresentam redução da remoção renal de cloreto.^(10,11) Assim, o mecanismo de compensação do pH em pacientes com hipercapnia na vigência de SDRA ainda não foi estabelecido. O objetivo deste estudo foi descrever a compensação metabólica do pH desencadeada pela hipercapnia resultante da ventilação protetora na SDRA.

MÉTODOS

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou este estudo (aprovação 107.443), dispensando a necessidade da obtenção de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os registros/informações dos pacientes foram tornados anônimos pela remoção de sua identificação antes da condução de qualquer análise.

Realizamos uma revisão retrospectiva dos registros médicos eletrônicos coletados prospectivamente de 1.275 pacientes consecutivamente admitidos à nossa unidade de terapia intensiva (UTI) de junho de 2007 até junho de 2012.

Consideramos como critérios de inclusão presença de infiltrados pulmonares bilaterais observados na radiografia do tórax, início agudo de hipoxemia, proporção P/F inferior a 300mmHg com utilização de pressão positiva expiratória final (PEEP) $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$, e causa não cardiogênica para o infiltrado pulmonar.

Como critérios de exclusão, consideramos presença de insuficiência renal crônica em uso de diálise, lesão renal aguda com necessidade de qualquer forma de terapia de substituição renal (TSR), infusão de HCO_3^- e hipercapnia crônica.

Os pacientes foram classificados segundo a presença ou ausência de hipercapnia persistente aguda. Definiu-se persistente hipercapnia aguda como um nível de pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2) superior a 50mmHg por mais que 24 horas, com pelo menos três análises gasométricas durante esse período, em pacientes com documentação prévia de valores normais de PaCO_2 e sem histórico de hipercapnia crônica. O Grupo com Hipercapnia foi comparado com o Grupo Controle para explorar a compensação metabólica da hipercapnia.

O diagnóstico de SDRA foi definido em conformidade com a conferência de Berlim.⁽¹²⁾ As informações obtidas a partir das fichas dos pacientes incluíam: características demográficas (idade, sexo, peso, estatura e comorbidades) e dados da UTI desde o momento da admissão até o terceiro dia após o diagnóstico de hipercapnia (etiologia da insuficiência respiratória; mortalidade prevista, calculada com base no *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification Evaluation - APACHE II*⁽¹³⁾ ou segundo o *Simplified Acute Physiological Score - SAPS 3*);⁽¹⁴⁾ avaliação segundo a escala *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*⁽¹⁵⁾ no primeiro dia de permanência na UTI; necessidade de utilizar vasopressores e/ou inotrópicos; dados laboratoriais; balanço hídrico; diurese e variações diárias da frequência cardíaca; frequência respiratória, temperatura e pressão arterial média).

Analisaram-se as amostras de sangue para avaliação acidobásica do dia da admissão à UTI e 1 dia antes da instalação da hipercapnia, e três amostras a cada 8 horas no dia da instalação da hipercapnia e até 3 dias após o início da hipercapnia, assim como os dados diários, tanto clínicos quanto fisiológicos, correspondentes aos mesmos dias. Enfatizamos que todos os pacientes foram admitidos com o diagnóstico de SDRA. Os dados laboratoriais obtidos durante a instalação da hipercapnia foram coletados rotineiramente pelo menos a cada 8 horas até estabilização da PaCO_2 (geralmente considerada quando a variação da PaCO_2 se tornou inferior a 3 - 5%). No Grupo Controle foram coletadas amostras na admissão e após 24, 48, 72 e 96 horas.

Foi utilizada uma abordagem físico-química quantitativa para análise das variáveis acidobásicas.⁽¹⁶⁾ Nesta abordagem, após diversas adaptações,⁽¹⁷⁾ determinaram-se a concentração de $[\text{H}^+]$ e, então, a do pH, com utilização de cinco variáveis independentes: diferença aparente de *strong ions* inorgânicos (SIDai), *strong ion gap* (SIG), lactato, ácidos fracos no plasma (Atot) e variação da PaCO_2 .⁽¹⁸⁾ As equações padrão utilizadas neste estudo foram as seguintes:

$$\text{SIDai (mEq/L)} = \text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{K}^+ (\text{mEq/L}) + \text{Ca}^{2+} (\text{mEq/L}) + \text{Mg}^{2+} (\text{mEq/L}) - \text{Cl}^- (\text{mEq/L})$$

$$\text{SIG (mEq/L)} = \text{SIDai} - [2,46 \times 10^{\text{pH}-8} \times \text{PaCO}_2 (\text{mmHg}) + (\text{albumina (g/L)} \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631)) + (\text{fosfato (mmol/L)} \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469))] - \text{lactato (mEq/L)}$$

$$\text{Atot (g/dL)} = \text{Albumina (g/dL)} + \text{fosfato (g/dL)}$$

Um valor positivo de SIG representa a presença de ânions não medidos, que devem ser incluídos para determinação do pH medido. O excesso de base padrão (SBE) foi utilizado em nosso estudo para diagnosticar e quantificar as variações do metabolismo acidobásico.⁽¹⁸⁾ A fonte das variações de SBE foram analisadas com base nas variações de SIDai, SIG, lactato, albumina e fosfato.⁽¹⁸⁾

Análise estatística

A distribuição dos dados foi analisada utilizando o modelo *goodness of fit* de Shapiro-Wilk. Os dados qualitativos, mostrados como ocorrências e porcentagens, foram analisados utilizando o teste exato de Fisher ou o teste qui quadrado, conforme apropriado. Os dados quantitativos são apresentados como valores médios e desvio padrão ou medianas (25º percentil e 75º percentil), dependendo de serem os valores paramétricos ou não paramétricos, respectivamente.

Os dados quantitativos basais foram analisados utilizando o teste *t* não pareado ou o teste de Mann-Whitney, segundo adequado. Os dados quantitativos dos dois grupos ao longo do tempo foram analisados utilizando análises de interação e um modelo generalizado misto, com o paciente como fator ao acaso para determinar a correlação em um mesmo sujeito entre observações repetidas. O procedimento Monte Carlo em cadeia de Markov, com uso de 1.000 simulações para obter o equilíbrio de distribuições, foi utilizado para obter uma probabilidade fixa de cada variável resultante independente. Foram realizadas análise *post hoc* para interações utilizando os testes de Mann-Whitney ou Wilcoxon, conforme adequado. Para construir os gráficos e realizar todas as análises estatísticas foram utilizados os arquivos específicos do programa *Comprehensive-R Archive Network* (CRAN).⁽¹⁹⁾

RESULTADOS

Dentre os 1.275 pacientes admitidos à UTI com SDR durante o período do estudo, 49 (4%) não necessitaram de TSR. Um total de 41 pacientes tinha os dados necessários para inclusão na análise: 26 (64%) que desenvolveram

hipercapnia e 15 (36%) que não desenvolveram hipercapnia, os quais foram alocados no Grupo Controle (Figura 1). Nenhum dos pacientes recebeu diuréticos.

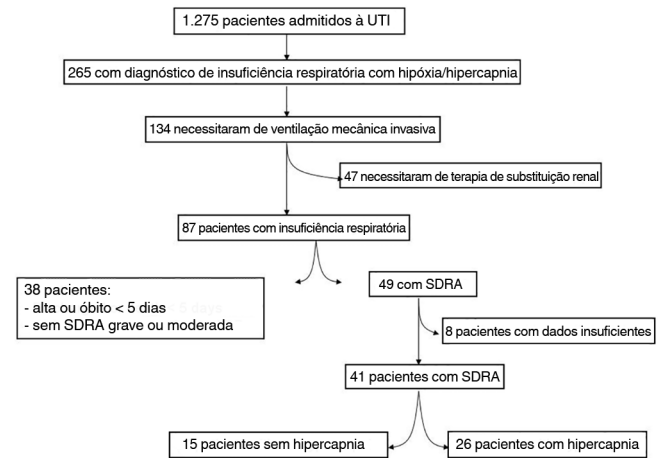


Figura 1 - Fluxograma do estudo. Os dados dos pacientes foram coletados entre junho de 2007 e junho de 2012. UTI - unidade de terapia intensiva; SDR - síndrome do desconforto respiratório agudo.

Os dados gerais para os pacientes, estratificados segundo o grupo, são apresentados na tabela 1. Os níveis máximos de gás carbônico no Grupo com Hipercapnia ocorreu dentro das primeiras 48 horas após a admissão do paciente, com valores médios de 60mmHg. Subsequentemente, observou-se diferença significativa entre os grupos até o terceiro dia após o início da hipercapnia (Figura 2).

Concomitantemente ao aumento do gás carbônico, os níveis de pH diminuíram, sendo os valores mais baixos observados no segundo dia após a admissão. Nos dias seguintes, o pH aumentou gradualmente, até valores similares aos observados no Grupo Controle. Os aumentos do pH foram acompanhados por elevações do SBE e HCO_3^- , ambos com uma diferença significativa entre os grupos (Figura 2). Além da elevação do SBE, desde o dia 1 até o dia 3, a PaCO_2 diminuiu ligeiramente, permanecendo acima de 50mmHg.

O SIDai foi superior no Grupo com Hipercapnia e não foi acompanhado de variações significantes do sódio e do cloreto, apesar da tendência a uma elevação do sódio (Figura 3) e figura 1S (<http://www.rbti.org.br/content/imagetank/pdf/0103-507X-rbti-28-01-0019-suppl01.pdf>). A análise de outras variáveis fisiológicas e laboratoriais durante o período de observação demonstraram que os níveis séricos de hemoglobina, cálcio e fosfato foram diferentes entre os grupos (Tabela 1S em <http://www.rbti.org.br/content/imagetank/pdf/0103-507X-rbti-28-01-0019-suppl01.pdf>).

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes em ambos os grupos

Característica	Grupo com Hipercapnia (N = 26)	Grupo Controle (N = 15)	Valor de p
Idade (anos)	48 ± 18	44 ± 14	0,364
Sexo M/F	15 (58)/11 (42)	5 (33)/10 (67)	0,239
Peso (kg)	56 [50;68]	55 [46;64]	0,600
Estatura (cm)	164 [158;170]	162 [154;168]	0,655
Escore APACHE II*	22 [20;24]	18 [16;19]	0,571
Escore SAPS 3**	51 [33;53]	33 [26;43]	0,825
SOFA 1º dia	5 [3;7]	5 [3;9]	0,999
Comorbidades			0,455
Hipertensão	5 (19)	4 (27)	
Diabetes	0 (0)	1 (7)	
DPOC	0 (0)	0 (0)	
Insuficiência renal crônica	0 (0)	0 (0)	
Neoplasia	0 (0)	1 (7)	
Etiologia da insuficiência respiratória			
Pneumonia	22 (84)	13 (87)	1,000
Asma	2 (8)	0 (0)	0,524
Síndromes sépticas	2 (8)	2 (13)	0,615
Suporte na UTI			
Vasopressores	13 (50)	2 (13)	0,044
Inotrópicos	11 (42)	6 (40)	0,854
Desfechos			
Permanência em UTI (dias)	11 [6;17]	8 [7;10]	0,118
Mortalidade	7 (27)	2 (13)	0,445

M/F - masculino/feminino; APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification Evaluation*; SAPS - *Simplified Acute Physiological Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; UTI - unidade de terapia intensiva. * O escore APACHE II foi obtido para 11 pacientes. ** SAPS 3 foi obtido para 30 pacientes. Os resultados são expressos como valores médios e desvio padrão.

A figura 2S (<http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-01-0019-suppl01.pdf>) demonstra a variação proporcional do pH, segundo as determinantes respiratórias e metabólicas. A figura 1S (<http://www.rbti.org.br/content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-01-0019-suppl01.pdf>) mostra os principais componentes acidobásicos da adaptação metabólica segundo a gravidade da doença, utilizando uma mortalidade prevista de 20% (mediana das previsões de mortalidade) como ponto de corte.

DISCUSSÃO

Os resultados de nosso estudo demonstram uma ligeira elevação dos níveis de PaCO₂ no Grupo com Hipercapnia antes do início da mesma, como previsto. Os níveis de SBE e HCO₃ foram mais elevados no Grupo com Hipercapnia antes do início da mesma, sendo o aumento subsequente

do HCO₃ mais relevante do que o aumento do SBE; contudo, tanto os níveis de este quanto de daquele aumentaram gradualmente com o tempo em ambos os grupos. O pH inicialmente diminuiu acentuadamente, após o início da hipercapnia, e progressivamente caminhou rumo à normalização. A variação do SBE no Grupo com Hipercapnia pôde ser atribuída a um aumento do SIDai e à diminuição do lactato e do SIG. A variação do SIDai não foi atribuída à variação do cloreto. Em contraste, a SIDai melhorou por conta de um aumento sérico do sódio, magnésio e potássio.

Ocasionalmente, a hipercapnia é necessária para permitir uma ventilação protetora em pacientes com SDRA. Entretanto, os efeitos do gás carbônico por si só (sem o efeito concomitante da redução da excessiva distensão corrente) sobre a proteção pulmonar e os desfechos clínicos são controversos.⁽²⁰⁻²³⁾ Pacientes com hipercapnia persistente aguda, na ausência de insuficiência renal, desenvolvem uma compensação metabólica para normalização do pH em um curto período de tempo (cerca de 36 horas).⁽⁶⁾ Esta compensação do pH torna a redução do volume corrente mais aceitável em pacientes com SDRA.⁽²¹⁾

Em nossos pacientes, o pH inicialmente reduzido prontamente moveu-se em direção à normalização após o início da hipercapnia, atingindo valores normais dentro de um período de 24 a 48 horas. A resposta metabólica foi indicada pelas elevações do HCO₃ e do SBE. A rápida elevação inicial do HCO₃ ocorreu mais provavelmente por um fator estequiométrico, isto é, o gás carbônico elevado reagiu com água, aumentando, assim, os níveis de HCO₃ e H⁺.⁽²⁴⁾ O SBE é uma variável independente da variação aguda da PaCO₂,⁽²⁴⁾ desse modo, não ocorreu, em nosso estudo, uma abrupta elevação inicial do SBE. A elevação do SBE e seus componentes ocorreu em ambos os grupos durante os dias de observação, porém foi ligeiramente mais acentuada no Grupo com Hipercapnia durante os dias 1, 2 e 3, quando os valores médios de SBE foram significativamente diferentes entre os grupos. Quando da admissão, o Grupo com Hipercapnia apresentou menor aumento de SBE do que o Grupo Controle, provavelmente secundário aos níveis mais elevados de PaCO₂ já presentes neste momento no Grupo com Hipercapnia.

Ao explorar as elevações de SBE e HCO₃ após o início da hipercapnia, observamos três fatores associados em nossos achados: primeiramente, aumentos do SIDai; segundo, diminuições do lactato; e terceiro, diminuições do SIG. Os aumentos do SIDai ocorreram por diversos discretos aumentos do sódio, cálcio, magnésio e potássio. Enfatizamos que o cloreto sérico não diminuiu após o início da hipercapnia. É digno de nota que, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estáveis

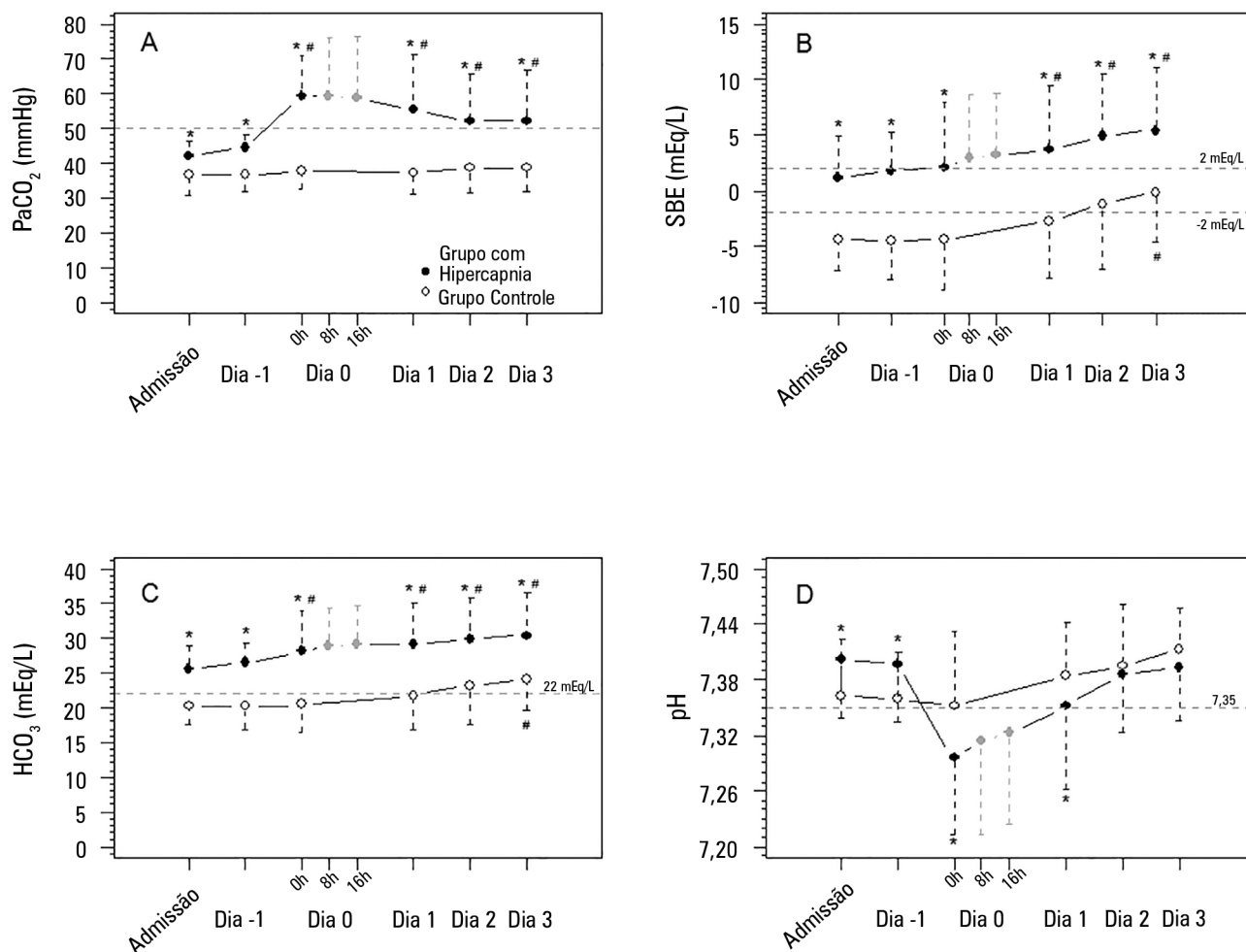


Figura 2 - Variáveis acidobásicas, antes e após início da hipercapnia. (A) Evolução da pressão parcial de gás carbônico (efeitos fixos do modelo misto $p = 0,039$ para análise dos fatores intragrupo; $p = 0,009$ para análise do fator entre grupo; e $p = 0,119$ para análise da interação grupo *versus* tempo). (B) Evolução do excesso de base padrão (efeitos fixos do modelo misto $p = 0,077$ para análise do fator intragrupo; $p = 0,018$ para análise do fator entre grupos; e $p = 0,185$ para análise da interação grupo *versus* tempo). (C) Evolução do bicarbonato (efeitos fixos do modelo misto $p < 0,001$ para análise do fator intragrupo; $p = 0,001$ para análise do fator entre grupos; e $p = 0,167$ para análise da interação grupo *versus* tempo). (D) Evolução do pH (efeitos fixos do modelo misto $p = 0,105$ para análise do fator intragrupo; $p = 0,008$ para análise do fator entre grupos; e $p = 0,219$ para análise da interação grupo *versus* tempo). PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico; SBE - excesso de base padrão; HCO₃⁻ - bicarbonato. * Análise *post hoc* de Mann-Whitney $p < 0,05$ em comparação ao Grupo Controle; # análise *post hoc* de Wilcoxon $p < 0,05$ em comparação ao dia da admissão.

com hipercapnia, a compensação do pH ocorreu com base em elevação do HCO₃⁻ e redução do cloreto no sangue.⁽⁸⁾ A excreção renal de cloreto melhorou muito acentuadamente em carneiros com hipercapnia aguda,⁽⁹⁾ indicando a elevada relevância da modulação do cloreto na adaptação metabólica desencadeada pela hipercapnia aguda em pacientes não graves. Em contraste, nos modelos em animais críticos, os distúrbios acidobásicos são especialmente acidose metabólica acentuada.^(25,26) Em pacientes graves, a acidose metabólica é relevante, multifatorial e relacionada aos desfechos clínicos.^(27,28) Tais pacientes apresentam redução da excreção renal de sódio e cloreto,^(10,11,29) juntamente de uma saída do cloreto do compartimento

extravascular para o intravascular, em adição à carga exógena durante a ressuscitação hídrica,⁽³⁰⁾ resultando, com frequência, em hiperclorêmia.^(27,31) Assim, especulamos que tais fatores muito provavelmente diferenciam as respostas dos pacientes graves das apresentadas por pacientes estáveis, quando expostos a hipercapnia, em termos de modulação do cloreto e do SIDai.

A diminuição no lactato após o início da hipercapnia foi outro achado interessante em nosso estudo. O comportamento do lactato em pacientes com hipercapnia é coerente com o observado no estudo de Carvalho et al.⁽⁶⁾ Em um modelo experimental de endotoxemia, a produção de lactato diminuiu com o prosseguimento da hipercapnia

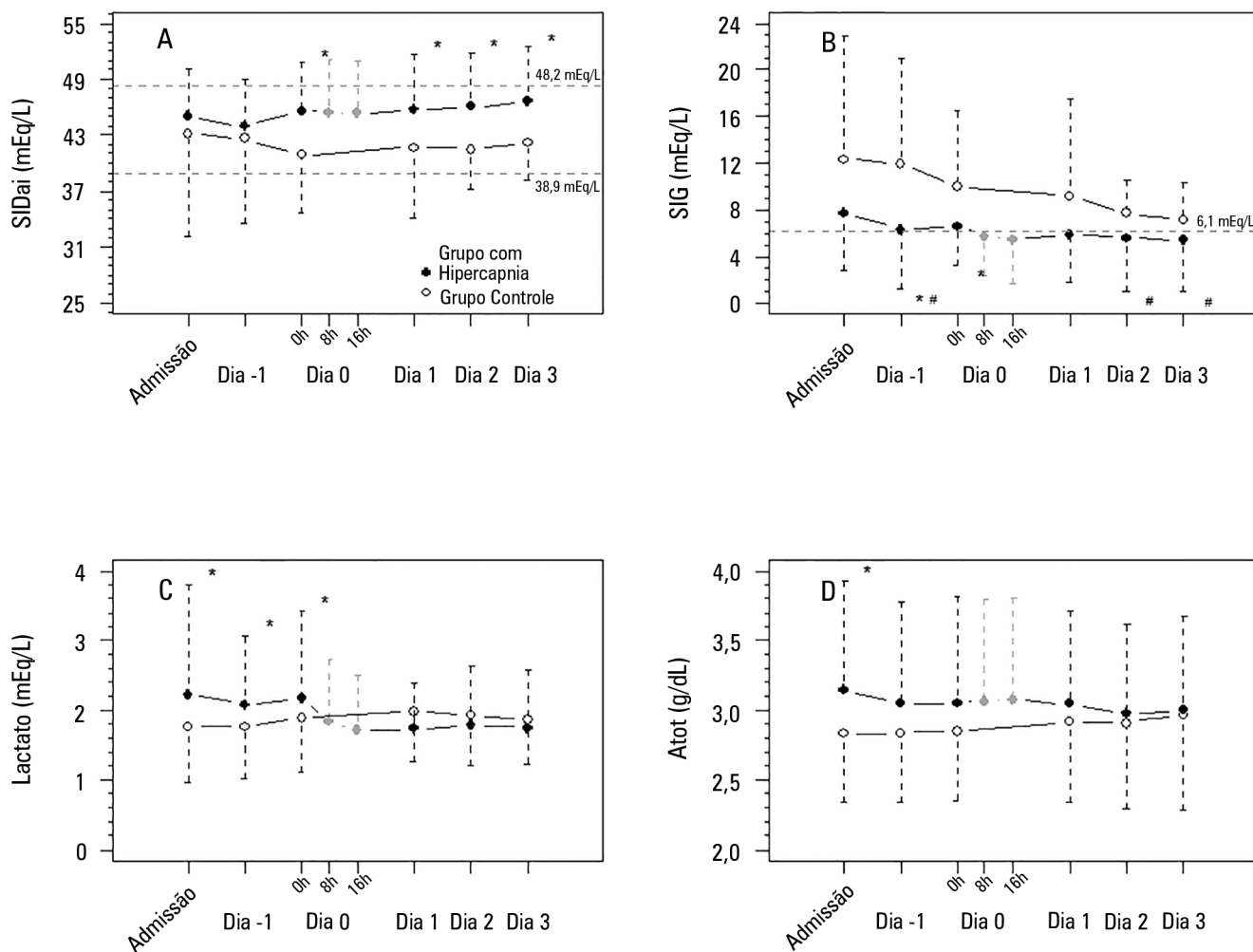


Figura 3 - Variáveis físico-químicas do componente metabólico acidobásico, antes e após início da hipercapnia. (A) Evolução da diferença aparente de *strong ions* inorgânicos (efeitos fixos do modelo misto $p = 0,646$ para análise do fator intragrupo; $p = 0,045$ para análise do fator entre grupos; $p = 0,224$ para análise da interação grupo *versus* tempo). Evolução do *strong ion gap* (efeitos fixos do modelo misto $p < 0,001$ para análise do fator intragrupo; $p < 0,001$ para análise do fator entre grupos; e $p = 0,007$ para análise da interação grupo *versus* tempo). (C) Evolução do lactato (efeitos fixos do modelo misto $p < 0,978$ para análise do fator intragrupo; $p < 0,001$ para análise do fator entre grupos; e $p = 0,975$ para análise da interação grupo *versus* tempo). (D) Evolução dos ácidos fracos no plasma (efeitos fixos do modelo misto $p = 0,141$ para análise do fator intragrupo; $p = 0,010$ para análise do fator entre grupos; e $p = 0,266$ para análise da interação grupo *versus* tempo). SIDai - diferença aparente de *strong ions* inorgânicos; SIG - *strong ion gap*; Atot - ácidos fracos no plasma. * Análise *post hoc* de Mann-Whitney $p < 0,05$ em comparação ao Grupo Controle; # análise *post hoc* de Wilcoxon $p < 0,05$ em comparação ao dia da admissão.

entre 40mmHg e 60mmHg.⁽³²⁾ Similar redução da produção de lactato ocorreu quando a hipercapnia foi iniciada em animais com hipoxemia.⁽³³⁾ Diversos mecanismos são relacionados a essa interação entre lactato e hipercapnia, envolvendo o metabolismo aeróbico mitocondrial.⁽³²⁾

Em nossos pacientes, a presença de acidose segundo o SIG na admissão à UTI pode ser observada na figura 3 - painel B. Essa acidose metabólica é comum em pacientes graves com infecção, e sua melhora durante os primeiros 5 dias de permanência na UTI se associa com melhores desfechos clínicos.⁽²⁸⁾ Esta fonte extra de acidose metabólica

pode ser um fator de confusão para a interpretação da evolução do pH.

A concentração de ânions não medidos também diminuiu após o início da hipercapnia. Estes ânions não medidos não foram identificados em seres humanos.⁽³⁴⁾ Porém, em um modelo de choque hemorrágico em animais, estas moléculas foram altamente constituídas por componentes do ciclo de Krebs, como citrato e acetato.⁽³⁵⁾ Assim, a modulação aeróbica do metabolismo mitocondrial na hipercapnia pode resultar em variação do SIG pelo mesmo mecanismo da variação do lactato. Mais ainda, na figura 2S (<http://www.rbti.org.br/>

content/imagebank/pdf/0103-507X-rbti-28-01-0019-suppl01.pdf), variações sutis de cada determinante metabólico do pH pode ter um impacto significativo na variação do pH. Nesta figura, quanto mais paralela ao eixo X a linha da variável testada, mais acentuado o efeito de desvio da variação do pH, como por exemplo, o SIDai.

Claramente, durante este estudo, a PaCO_2 diminuiu e se associou com a normalização do pH de uma forma muito importante. Esta observação provavelmente representa a melhora ventilatória do paciente com o tempo. Entretanto, também ocorreu adaptação metabólica, de forma similar ao que ocorreu no Grupo Controle, porém mais rápida.

Nosso estudo tem muitas limitações: os dados foram recuperados a partir de uma base de dados e coletados prospectivamente; diferentes fontes de SDRA e sepse poderiam influenciar na adaptação metabólica à hipercapnia e de formas variadas; outras fontes de acidose metabólica são fatores adicionais de confusão, principalmente em dois grupos diferentes com diversas gravidades da doença; este estudo não considerou variações individuais e foi delineado apenas como análise explanatória, já que são poucos os dados na literatura atual neste campo.

CONCLUSÃO

Neste estudo explanatório, os resultados indicaram que a adaptação metabólica acidobásica, que é desencadeada pela hipercapnia aguda persistente em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, foi um processo complexo. A adaptação mais rápida do excesso de base padrão do que a observada no Grupo Controle envolveu uma diminuição do lactato e do *strong ion gap*, e aumentos na diferença aparente de *strong ions* inorgânicos, o que ocorre em razão de ligeiros aumentos nos níveis séricos de sódio, magnésio, cálcio e potássio, mas não diminuiu de forma significativa o cloreto sérico.

Contribuição dos autores

TG Romano analisou os dados e redigiu o manuscrito. MD Telles coletou os dados. PV Mendes tomou parte da análise dos dados. FG Zampieri delineou o estudo e a análise dos dados. AT Maciel tomou parte do delineamento do estudo e da análise estatística. M Park coletou os dados, delineou o estudo, analisou os dados e redigiu o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

ABSTRACT

Objective: Hypercapnia resulting from protective ventilation in acute respiratory distress syndrome triggers metabolic pH compensation, which is not entirely characterized. We aimed to describe this metabolic compensation.

Methods: The data were retrieved from a prospective collected database. Variables from patients' admission and from hypercapnia installation until the third day after installation were gathered. Forty-one patients with acute respiratory distress syndrome were analyzed, including twenty-six with persistent hypercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg} > 24$ hours) and 15 non-hypercapnic (control group). An acid-base quantitative physicochemical approach was used for the analysis.

Results: The mean ages in the hypercapnic and control groups were 48 ± 18 years and 44 ± 14 years, respectively. After the induction of hypercapnia, pH markedly decreased and gradually improved in the ensuing 72 hours, consistent with increases in the standard base excess. The metabolic acid-base

adaptation occurred because of decreases in the serum lactate and strong ion gap and increases in the inorganic apparent strong ion difference. Furthermore, the elevation in the inorganic apparent strong ion difference occurred due to slight increases in serum sodium, magnesium, potassium and calcium. Serum chloride did not decrease for up to 72 hours after the initiation of hypercapnia.

Conclusion: In this explanatory study, the results indicate that metabolic acid-base adaptation, which is triggered by acute persistent hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome, is complex. Furthermore, further rapid increases in the standard base excess of hypercapnic patients involve decreases in serum lactate and unmeasured anions and increases in the inorganic apparent strong ion difference by means of slight increases in serum sodium, magnesium, calcium, and potassium. Serum chloride is not reduced.

Keywords: Acidosis, respiratory; Respiratory distress syndrome, adult; Acid-base equilibrium; Respiration, artificial; Intensive care units

REFERÊNCIAS

- Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685-93.
- Azevedo LC, Park M, Salluh JI, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, Oliveira MC, Tierno PF, dal-Pizzol F, Silva UV, Knibel M, Nassar AP Jr, Alves RA, Ferreira JC, Teixeira C, Rezende V, Martinez A, Luciano PM, Schettino G, Soares M; ERICC (Epidemiology of Respiratory Insufficiency in Critical Care) investigators. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63.
- Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974;110(5):556-65.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
- Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1988;69(6):824-32.
- Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1458-66.
- Kregenow DA, Rubinfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(1):1-7.
- Alfaro V, Torras R, Ibáñez J, Palacios L. A physical-chemical analysis of the acid-base response to chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 1996;74(11):1229-35.
- Ramadoss J, Stewart RH, Cudd TA. Acute renal response to rapid onset respiratory acidosis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011;89(3):227-31.
- Maciel AT, Park M, Macedo E. Urinary electrolyte monitoring in critically ill patients: a preliminary observational study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(3):236-45.
- Maciel AT, Park M, Macedo E. Physicochemical analysis of blood and urine in the course of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):31.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubinfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
- Ledoux D, Canivet JL, Preiser JC, Lefrancq J, Damas P. SAPS 3 admission score: an external validation in a general intensive care population. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1873-7.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983;61(12):1444-61.
- Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care*. 1995;10(2):51-5.
- 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(3):241-9. Erratum in *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(3):267. Braga, A L [corrected to Libório, A B].
- R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2009.
- Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1360-1.
- Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ, Starr IR, Chi EY, Hlastala MP. Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):403-8.
- Pedoto A, Caruso JE, Nandi J, Oler A, Hoffmann SP, Tassiopoulos AK, et al. Acidosis stimulates nitric oxide production and lung damage in rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):397-402.
- Lang JD Jr, Chumley P, Eiserich JP, Estevez A, Bamberg T, Adhami A, et al. Hypercapnia induces injury to alveolar epithelial cells via a nitric oxide-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;279(5):L994-1002.
- Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the 'traditional' and the 'modern' approaches. *Anaesthesia*. 2002;57(4):348-56. Review.
- Rosário AL, Park M, Brunialti MK, Mendes M, Rapozo M, Fernandes D, et al. SvO₂-guided resuscitation for experimental septic shock: effects of fluid infusion and dobutamine on hemodynamics, inflammatory response, and cardiovascular oxidative stress. *Shock*. 2011;36(6):604-12.
- Park M, Maciel AT, Noritomi DT, Brunialti MK, Salomão R, Schettino GP, et al. Is persistent hypotension after transient cardiogenic shock associated with an inflammatory response? *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(8):648-56.
- Maciel AT, Park M. Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: a prospective, observational study. *J Crit Care*. 2009;24(4):477-83.
- Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Libório AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2733-9.
- Maciel AT, Park M. Urine assessment in the critically ill: a matter of both quantity and quality. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(3):184-5.
- Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock*. 1998;9(5):364-8.
- Noritomi DT, Sanga RR, Amaral AC, Park M. Metabolic acid-base status in critically ill patients: is standard base excess correlated with serum lactate level? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):22-6.
- Gnaegi A, Feihl F, Boulat O, Waeber B, Liaudet L. Moderate hypercapnia exerts beneficial effects on splanchnic energy metabolism during endotoxemia. *Intensive Care Med*. 2009;35(7):1297-304.
- Abu Romeh S, Tannen RL. Amelioration of hypoxia-induced lactic acidosis by superimposed hypercapnea or hydrochloric acid infusion. *Am J Physiol*. 1986;250(4 Pt 2):F702-9.
- Moviat M, Terpstra AM, Ruitenbeek W, Kluijtmans LA, Pickkers P, van der Hoeven JG. Contribution of various metabolites to the "unmeasured" anions in critically ill patients with metabolic acidosis. *Crit Care Med*. 2008;36(3):752-8.
- Bruegger D, Kemming GI, Jacob M, Meisner FG, Wojtczyk CJ, Packert KB, et al. Causes of metabolic acidosis in canine hemorrhagic shock: role of unmeasured ions. *Crit Care*. 2007;11(6):R130.