

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

**EFEITO DA HIPERCAPNIA AGUDA
SOBRE O pH INTRAMUCOSO GÁSTRICO**

**Autora: Janete Eunice Wiltgen
Orientador: Eliézer Silva**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

JANETE EUNICE WILTGEN

**EFEITO DA HIPERCAPNIA AGUDA
SOBRE O pH INTRAMUCOSO GÁSTRICO**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM
MEDICINA APRESENTADO DURANTE A JORNADA DO
INTERNATO MÉDICO, SOB ORIENTAÇÃO DO Dr. ELIÉZER SILVA.**

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

JUNHO DE 1996

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento, em especial, ao Dr. **Eliézer Silva**, que sempre soube transmitir com muito carisma seu vasto conhecimento, e ao colega **Pablo Moritz**, por tornar o transcorrer deste trabalho muito mais ameno.

Aos colegas e amigos **Joel de Andrade, Gina Vieira Velho, Fernando Osni Machado, Marcos Quilante**, ao meu irmão **Adelberto Vítor Wiltgen**, aos funcionários da UTI do Hospital Universitário e a todos aqueles que, de alguma forma possibilitaram a realização deste trabalho.

Muito obrigada !

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS E FIGURAS.....	06
LISTA DE ABREVIATURAS.....	08
RESUMO.....	11
<i>ABSTRACT</i>.....	13
I - INTRODUÇÃO.....	15
II - OBJETIVOS.....	17
III - ESTADO DA ARTE.....	19
IV - MATERIAL E MÉTODOS.....	42
V - RESULTADOS.....	46
VI - DISCUSSÃO.....	52
VII - CONCLUSÕES.....	56
VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
IX - ANEXO.....	74

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1. Características clínicas, escore APACHE II, pHim e pHi <i>standard</i> basais e desfecho dos pacientes	47
Quadro 2. Parâmetros hemodinâmicos (PAM, FC), temperatura axilar, saturação arterial de O₂ e parâmetros respiratórios basais, durante hipercapnia e no retorno à normocapnia	51
Quadro 3. Pressão arterial e intramucosa de CO₂, bicarbonato arterial, pH intramucoso gástrico, pH intramucoso <i>standard</i> e pH arterial basais, durante hipercapnia e no retorno à normocapnia.	
Figura 1. Efeito da hipercapnia aguda sobre o pHim e pHi <i>standard</i>	48
Figura 2. Efeito da hipercapnia aguda sobre o pHim	49
Figura 3. Efeito da hipercapnia aguda sobre o pHi <i>standard</i>	49
Figura 4. Efeito da hipercapnia aguda sobre o bicarbonato arterial	50

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

- **AAI :** Abdome agudo inflamatório.
- **AAA :** Aneurisma de aorta abdominal.
- **AC :** Anidrase carbônica.
- **ACTH :** Hormônio adrenocorticotrópico.
- **ADP :** Difosfato de adenosina.
- **APACHE :** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.
- **ATP :** Trifosfato de adenosina.
- **AVE :** Acidente vascular encefálico.
- **BPN :** Broncopneumonia.
- **CDO :** Curva de dissociação da oxi-hemoglobina.
- **CO₂ :** Dióxido de carbono.
- **DC :** Débito cardíaco.
- **DM :** Diabetes mellitus.
- **DMOS :** Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas.
- **DO₂ :** Oferta de oxigênio
- **EAP :** Edema agudo pulmonar.
- **FiO₂ :** Fração inspirada de oxigênio.
- **FR :** Frequência respiratória.
- **H₂ :** Receptor de histamina 2.
- **HCO₃ :** Bicarbonato arterial.
- **HDA :** Hemorragia digestiva alta.
- **IRA :** Insuficiência respiratória aguda.
- **O₂ :** Oxigênio.
- **PaCO₂ :** Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial.
- **PAM :** Pressão arterial média.
- **PEEP :** Pressão positiva expiratória final.
- **pH :** Potencial de hidrogênio.

- pHim : pH intramucoso.
- PiCO₂ : Pressão parcial de dióxido de carbono intramucosa.
- pK : Logaritmo negativo da constante de dissociação.
- PN : Pneumonia.
- PCP : Pressão capilar pulmonar.
- PVC : Pressão Venosa Central.
- RVS : Resistência vascular sistêmica.
- SARA : Síndrome da angústia respiratória aguda.
- SaO₂ : Saturação arterial de oxigênio.
- SR : Supra renal.
- TGI : Trato gastrointestinal.
- TRM : Traumatismo raqui-medular.
- UTI : Unidade de terapia intensiva.
- VC : Volume corrente.
- VM : Volume minuto.
- VO₂ : Consumo de oxigênio.

RESUMO

RESUMO

Objetivos: mensurar os efeitos da hipercapnia aguda sobre o pH intramucoso gástrico; validar o pH intramucoso *standard*.

Desenho: estudo prospectivo, intervencionista, controlado.

Local: Unidade de Terapia Intensiva médica e cirúrgica de um Hospital-escola.

Pacientes: o estudo incluiu 10 pacientes consecutivos sob ventilação mecânica, que requeriam sonda naso-gástrica, sem evidência de distúrbios hemodinâmicos e que nos quais não se encontrou nenhuma contra-indicação de hipercapnia. A média etária foi de $50,2 \pm 13,71$ anos (variando de 29 a 77) e a média do score APACHE II foi de $21,1 \pm 6,62$ (variando de 11 a 29).

Intervenções: pacientes foram sedados e ventilados no modo controlado. Hipercapnia foi induzida durante 45-60 minutos pela diminuição do volume minuto até a PaCO_2 aumentar, no mínimo, 40%.

Medidas e principais resultados: as mensurações do pH intramucoso gástrico foram feitas através do tonômetro gástrico antes, durante e após a indução da hipercapnia, após um período de equilíbrio de 45 minutos para cada medida. Estes valores foram substituídos na equação de Henderson-Hasselbalch e na equação do phi *standard*. Controlou-se, a intervalos de 30 minutos, a temperatura, pressão arterial média, frequência cardíaca e respiratória. O volume minuto foi reduzido de 9.93 ± 3.21 para 5.27 ± 1.66 , a PaCO_2 elevou-se (33.89 ± 6.13 para 56.75 ± 11.02 mmHg), o pH arterial diminuiu (7.43 ± 0.06 para 7.24 ± 0.08) e a concentração de bicarbonato arterial se manteve inalterada. A frequência cardíaca aumentou (91.96 ± 17.73 para 110.71 ± 22.98 bpm), e a pressão arterial média permaneceu inalterada. A PCO_2 da solução salina aumentou (38.35 ± 9.37 para 63.87 ± 10.06 mmHg), o pH_{im} diminuiu (38.35 ± 9.37 para 63.87 ± 10.06 mmHg) e o pH_i *standard* permaneceu inalterado.

Conclusões: Estes dados indicam que a hipercapnia aguda produz alterações no equilíbrio ácido-básico sistêmico dificultando a interpretação do pH intramucoso, quando se usa a equação de Henderson-Hasselbalch. O pH intramucoso *standard* é provavelmente, neste caso, uma melhor expressão das consequências das alterações da PCO_2 arterial sobre o leito tecidual. Considerando esta premissa, a hipercapnia aguda não teve efeito sobre a perfusão esplâncnica.

Palavras-chave: pH intramucoso; mucosa gástrica; hipercapnia; tonometria.

ABSTRACT

ABSTRACT

Objective: to measure the effects of acute hypercapnia on the gastric intramucosal pH; to validate the standardized gastric intramucosal pH.

Design: prospective, interventional, controlled study.

Setting: medical/surgical intensive care unit of an university hospital.

Patients: the study included 10 consecutive patients under mechanical ventilation, who required nasogastric suctioning, without evidence of hemodynamic disturbances and in which no contraindications to permissive hypercapnia was found. The mean age of the patients was 50.2 ± 13.71 yrs (range 29 to 77) and the mean admission acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score was 21.1 ± 6.62 points (range 11 to 29).

Interventions: Patients were sedated and ventilated in the controlled mode. Hypercapnia was induced over a 45-60 minute period by decreasing minute volume until PaCO₂ increased in 40% at least.

Measurements and main results: Gastric intramucosal pH measurements were made by gastric tonometry before, during and after the induction of hypercapnia, after an equilibration time of 45 minutes for each measurement. The values were substituted in the Henderson-Hasselbalch and in the standardized intramucosal pH equation. Temperature, mean systemic arterial pressure, heart and respiratory rate were determined every 30 minutes. Minute ventilation was reduced from 9.93 ± 3.21 to 5.27 ± 1.66 , PaCO₂ increased (33.89 ± 6.13 to 56.75 ± 11.02 mmHg), arterial pH decreased (7.43 ± 0.06 to 7.24 ± 0.08) and the arterial bicarbonate concentration was unchanged. The heart rate increased (91.96 ± 17.73 to 110.71 ± 22.98 beats/min) and mean systemic arterial pressure remained unchanged. Saline PCO₂ increased (38.35 ± 9.37 to 63.87 ± 10.06 mmHg), pH_{im} decreased (7.31 ± 0.15 to 7.12 ± 0.11) and pH_i standard remained unchanged.

Conclusions: These data indicate that acute hypercapnia produces a systemic acid-base balance disturbance that have confounding effects on the measurement of intramucosal pH when one use the Henderson-Hasselbach equation. Standardized intramucosal pH is probably, in this case, a better expression of the consequences of the changes in arterial PCO₂ in the tissue bed. According to this hypothesis, the splanchnic perfusion was not altered by the acute hypercapnia.

Key words: pH, intramucosal; gastric mucosa; hypercapnia; tonometry.

INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

Tonometria gástrica é a mensuração indireta do pH intramucoso gástrico (pHim) das camadas superficiais da mucosa do trato gastrointestinal, através de um balão de silicone permeável ao dióxido de carbono, situado na extremidade de uma sonda nasogástrica. Dentre as formas de monitoração da oxigenação tecidual, o pHim parece hoje deslocar as atenções das medidas de oxigenação global, como as variáveis hemodinâmicas e os cálculos de oferta e consumo de oxigênio arterial, para a monitoração regional, em questão, do trato gastrointestinal. Ao contrário das primeiras, que não detectam variações regionais de oxigenação, a medida do pH intramucoso gástrico reflete o balanço ácido-básico tecidual em uma das primeiras regiões do corpo a desenvolver disóxia no choque (1,2).

A tonometria provê, portanto, um método pouco invasivo e muito sensível na determinação precoce do risco de desenvolvimento de injúria esplâncnica e suas consequências, como translocação bacteriana (3), sepse (4) e disfunção de múltiplos órgãos (5). Tem-se demonstrado também a possibilidade de proteger muitos pacientes destas desordens e melhorar sua sobrevivência através de ações terapêuticas precoces que incrementem a oxigenação sistêmica direcionadas pelo pHim (6).

A hipercapnia permissiva é uma modalidade de ventilação mecânica, na qual se utiliza baixos valores de volume minuto, induzindo hipoventilação alveolar e conseqüentemente aumentando os níveis da PaCO₂, limitando desta forma a pressão nas vias aéreas. Em pacientes sob ventilação mecânica, a hipercapnia permissiva é uma estratégia de manuseio onde a prioridade é a prevenção da hiperinsuflação pulmonar severa ou a limitação determinada pela mesma em detrimento da ventilação alveolar normal. Existem ainda controvérsias sobre os efeitos diretos da hipercapnia sobre a função digestiva (produção de ácido gástrico) e a regulação da circulação intestinal.

OBJETIVOS

II - OBJETIVOS

Mensurar o efeito da hipercapnia aguda sobre o pH intramucoso gástrico; validar o pH intramucoso *standard*.

ESTADO DA ARTE

III - ESTADO DA ARTE

pH intramucoso gástrico

Tonometria refere-se à mensuração da pressão parcial de um gás, sendo a gastrointestinal utilizada para medir a pressão parcial de CO₂ da mucosa deste órgão (PiCO₂). Esta medida, quando usada em conjunto com o HCO₃ arterial, serve como uma estimativa indireta do pH intramucoso (pHim) do intestino (8).

Sabe-se desde 1964, com Bergofsky (9), que o fluido dentro de uma víscera oca pode ser usado para estimar as tensões gasosas dos tecidos circundantes. Esta noção foi expandida por outros investigadores durante os 18 anos subsequentes (8), com Fiddian-Green *et al* (10) fazendo o maior avanço metodológico dentro da proposta de que a tonometria poderia ser usada para estimar o pHim gastrointestinal. Sua suposição chave foi que concentrações de HCO₃ no tecido e sangue arterial são suficientemente similares para que a última pudesse representar o valor intramucoso na equação de Henderson-Hasselbalch, junto com a PiCO₂. Na prática clínica, a medida do PCO₂ luminal (PiCO₂) é facilitada pelo uso de um tonômetro, uma sonda nasogástrica modificada com um balão de silicone, permeável somente a gases, atado à sua extremidade distal (8).

O leito vascular esplâncnico normalmente comporta 30% do volume sanguíneo total e recebe ¼ do DC. Desta última quantia, aproximadamente 75% é distribuído para os intestinos delgado e grosso (40 e 20 ml min⁻¹ 100g⁻¹, respectivamente). Expressados em termos de unidade de peso, estes níveis são 10 vezes maiores do que recebe o músculo esquelético, mas somente metade do que recebe o coração e o cérebro (5).

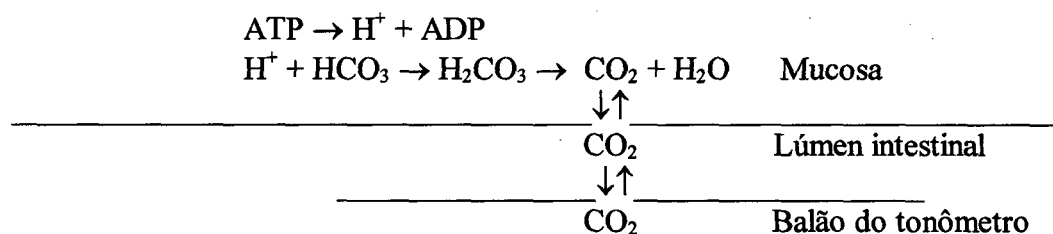
Quatro regiões anatomicamente distintas compõem a vasculatura intestinal (11): 1) arteríolas e metarteríolas, que definem perfusão dentro do TGI e são responsáveis pela autoregulação do fluxo sanguíneo em pressões de perfusão entre 80 e 160 mmHg. As arteríolas no leito vascular mesentérico são desproporcionalmente sensíveis aos efeitos de angiotensina II e sem dúvida outros vasoconstrictores endógenos liberados durante falência circulatória. 2) esfíncteres pré capilares, que controlam o número de capilares perfundidos. 3) capilares, através dos quais a troca de nutrientes e gases ocorre. 4) vênulas e veias pós-capilares, que sequestram a maior parte do volume sanguíneo contido dentro do leito vascular esplâncnico. A venoconstrição esplâncnica pode transferir quantias substanciais de sangue para dentro da circulação sistêmica, com pequena ou nenhuma mudança na resistência vascular periférica total (12).

O fluxo sanguíneo ao intestino não é homogêneo através da parede intestinal. O fluxo sanguíneo mucoso médio é 2 a 4 vezes maior que o fluxo muscular, expressado por unidade de peso de tecido. Uma das razões para esta distribuição desigual é a demanda aumentada de O_2 e outros nutrientes pelo viló intestinal que é responsável por muitas funções absorptivas e secretórias (5). O fornecimento arterial para cada viló consiste de 1 ou 2 vasos não ramificados em andamento na sua parte central. Perto da extremidade do viló estes vasos arborizam em uma densa rede de capilares, um arranjo que promove o mecanismo de troca de contra-corrente de O_2 de arteríolas para vênulas ao longo da estrutura do viló. Em consequência disto, tensão de O_2 no ápice do viló é muito mais baixa do que aquela no sangue arterial (13). A arteríola nutriente do viló ramifica de seu vaso de origem em ângulo reto. Em consequência, os eritrócitos não são uniformemente distribuídos ao longo da microvasculatura, mas sim, agrupados no centro do fluxo. Estas ramificações em ângulo reto são associadas com um fenômeno que é denominado “plasma skimming”, ou seja, “plasma roçando” (14). Este fenômeno tende a diminuir o hematócrito efetivo do fornecimento sanguíneo ao viló, desse modo reduzindo a entrega de O_2 à mucosa e tornando-a, especialmente, vulnerável à hipóxia durante estados de baixo fluxo (15).

Tudo isso, efeito seletivo de vasoconstrictores endógenos sobre a vasculatura esplâncnica; alta demanda de O₂ pela mucosa; fluxo sanguíneo não homogêneo através da parede intestinal; *shunt* de O₂ de arteríolas para vênulas pelo mecanismo de troca de contra corrente; arteríola nutriente do vilô ramificando em ângulo reto, torna a mucosa intestinal particularmente vulnerável às alterações na perfusão e oxigenação. A tonometria gástrica ou intestinal tem sido proposta como um índice relativamente não invasivo da adequação do metabolismo aeróbico na mucosa intestinal, fornecendo um sinal precoce da oxigenação tecidual inadequada (5,16).

A medida do pH_{im} na camada mais superficial da mucosa é obtida indiretamente pela medida da PCO₂ no lúmen intestinal com um balão de silicone situado na extremidade do tonômetro e a concentração de HCO₃ no sangue arterial, aplicando-se estes dois valores na equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH}_{\text{im}} = 6.1 + \log \text{HCO}_3 / \text{PiCO}_2 \times 0.03$$



A medida é baseada na suposição que a PCO₂ nas camadas mais superficiais da mucosa está em equilíbrio com aquela no conteúdo luminal com quem está em contato, e na premissa que a concentração de HCO₃ no tecido é a mesma quanto aquela sendo entregue a ele pelo sangue arterial e que o pK no fluido tecidual é o mesmo que aquele no plasma (16,17). Antonsson *et al* (18) demonstraram uma boa correlação entre o pH_{im} medido diretamente no espaço submucoso com uma microsonda no espaço intersticial e pH_{im} medido indiretamente pela tonometria.

Tem-se dito que a premissa do HCO_3 é inválida em estados de baixo fluxo e especialmente de nenhum fluxo, e que a dissociação entre medidas diretas e indiretas nestas circunstâncias é causada por um decréscimo no HCO_3 tecidual abaixo daquele presente no sangue arterial (17). Ao contrário, nestas circunstâncias em que o CO_2 é incapaz de ser removido pelo sangue do leito tecidual disóxico, a possibilidade de que o HCO_3 tecidual seja reduzido é mais limitada, pelo acúmulo de CO_2 , devido a lei de ação das massas (19). O HCO_3 arterial diminui quando o sangue venoso, com sua PCO_2 elevada gerada pelo tamponamento de ácido metabólico em leitos teciduais disóxicos, entra na circulação pulmonar, na qual o CO_2 pode escapar. O HCO_3 tecidual diminui, então, como resultado do efeito dilucional da entrada do HCO_3 arterial diminuído equilibrando com o HCO_3 no fluido intersticial. Isto não ocorre em estado de nenhum fluxo. Então, a severidade da acidose intramucosa pode ser superestimada em um estado de nenhum fluxo, mas isso não deve confundir a interpretação da medida, na prática clínica, porque a medida do pH_{im} é obviamente anormal nestas circunstâncias (19). A premissa do HCO_3 parece ser válida em todas as circunstâncias examinadas nos estudos de validação de Antonsson et al (16,18). O equilíbrio entre o HCO_3 arterial e intersticial ocorre muito rapidamente, possivelmente dentro de segundos, em leitos capilares perfundidos dentro da mucosa, não importando se HCO_3 arterial é mudado por eventos patofisiológicos, ou infusões intravenosas de HCO_3 (18). Entretanto, é sensato retardar a medida do pH_{im} (um atraso de poucos minutos deve ser suficiente) por ocasião de uma mudança súbita no HCO_3 arterial como a induzida por infusão intravenosa de HCO_3 (16). A secreção ácida deve ser inibida para que a premissa de que o HCO_3 intersticial é o mesmo quanto aquele no sangue arterial seja válida. A secreção de ácido e geração associada de uma maré alcalina pode ser inibida por um antagonista de receptores H_2 (20,21).

A premissa da PCO_2 parece ter fundamento sólido. A barreira difusional entre o lúmen e as camadas superficiais da mucosa é excepcionalmente pequena. Além disso, o CO_2 equilibra-se extremamente rápido através de membranas celulares de tecidos que contém grandes quantidades de anidrase carbônica, como a mucosa gástrica (19). Considera-se, então, que a PCO_2 no lúmen do estômago esteja em equilíbrio com a PCO_2 das camadas mais superficiais da mucosa, mesmo durante alterações rápidas (16).

A acidose intramucosa gástrica pode ser causada por retrodifusão de ácido, CO_2 , ou ambos; taxa metabólica aumentada; prejuízo da perfusão mucosa; desequilíbrio entre hidrólise de ATP e ressíntese de ATP pela fosforilação oxidativa; acidose láctica ou a presença de acidose arterial (16).

- **Retrodifusão:** A medida tonométrica da PCO_2 da mucosa apoia-se na premissa de que existe equilíbrio entre PCO_2 luminal e mucosa. Esta suposição é aceitável para o cólon, jejuno e íleo, mas pode não manter-se para o duodeno, que secreta HCO_3^- pancreático, ou para o estômago que é exposto a ácido gástrico e CO_2 gerado pelo tamponamento do ácido gástrico pelo HCO_3^- pancreático. A barreira mucosa previne a retrodifusão da maioria dos íons H^+ liberados pelas células parietais. Entretanto, alguns deles retrodifundem-se para dentro da mucosa, onde são tamponados pelo HCO_3^- , resultando na geração de CO_2 e aumentos na PiCO_2 , mas isso é insignificante. A retrodifusão de CO_2 , gerada pelo tamponamento de ácido gástrico pelo HCO_3^- pancreático ou uma fonte exógena de HCO_3^- pode ser causa de acidose intramucosa (10,20). A PCO_2 aumenta à medida que a quantidade de ácido entrando no duodeno aumenta (16). Inibindo-se a secreção ácida com um antagonista de receptores H_2 elimina-se a contribuição da retrodifusão para o decréscimo no pH_{im} . Isto também previne a geração de uma onda alcalina, necessária para assegurar a validade da premissa de que o HCO_3^- intersticial é o mesmo daquele no sangue arterial (21). Antiácidos, por gerar CO_2 , não devem ser usados, enquanto se mede o pH_{im} gástrico. Do mesmo modo alimentação por sonda nasogástrica, por aumentar a retrodifusão de ácido e CO_2 pela estimulação da secreção ácida e tamponamento associado pelo HCO_3^- pancreático, deve ser suspensa até 90 minutos antes da aferição do pH_{im} (8,16). O uso de bloqueador de receptores H_2 tem sido recomendado para reduzir o erro na medida do pH_{im} com tonômetro, tornando a reprodutibilidade da medida excelente (21). Entretanto, num estudo recente, concluiu-se que o uso rotineiro de antagonista de receptores H_2 não é necessário. A resolução final desta questão espera por novos estudos (22).

- **Perfusão prejudicada:** Tem sido proposto que, como uma consequência da remoção de CO_2 tecidual prejudicada pela circulação, PCO_2 tecidual pode aumentar na ausência de disóxia tecidual. Portanto, o argumento segue afirmando que aumentos na PCO_2 mucosa refletem simplesmente *clearance* de CO_2 prejudicado, ao invés do tamponamento de íons H^+ produzidos anaerobicamente (23). Isto pode ser a causa durante a parada cardíaca, porque estoques de O_2 são consumidos e CO_2 é produzido mas não removido dos tecidos. Entretanto, cessação completa do fluxo sanguíneo, uma condição que não requer um tonômetro para

diagnóstico, é relativamente rara em pacientes gravemente enfermos (24). Falando contra esse argumento, um significativo aumento no consumo de O_2 esplâncnico ocorre na sepse e pode contribuir para o risco de hipóxia visceral, mesmo que fluxo sanguíneo seja maior que o normal (25). Portanto, o fluxo sanguíneo é um determinante do pH_{im} basicamente na medida em que ele se relaciona com a adequação da oferta de O_2 e oxigenação tecidual, ao invés de como ele se relaciona com a remoção de CO_2 e exalação pelos pulmões (16).

- **Acidose láctica:** A produção de ácido láctico pela glicólise anaeróbica não é, como comumente suposto, a causa da acidose tecidual presente em estados disóxicos (26). A dissociação do ácido láctico em lactato e íons H^+ ocorre somente quando o pH é menor que 6.0 ou o pK é 3.9. Na variação de pH encontrada nos pacientes gravemente enfermos, tem-se considerado que os íons H^+ liberados pela dissociação de ácido láctico não se acumulam e nem são depletados (27).

- **Fosforilação oxidativa e hidrólise de ATP:** A principal fonte de ácido em tecidos em normóxia é o CO_2 gerado pela fosforilação oxidativa (equilibrado pela exalação de CO_2 pelos pulmões) e principalmente os prótons gerados pela hidrólise de ATP, liberando energia para manter a integridade funcional e estrutural dos tecidos. Apenas 0,1% desta enorme carga ácida fixa de íons H^+ é excretada pelos rins. Os 99,9% remanescentes são exatamente equilibrados pelos prótons consumidos na ressíntese do ATP pela fosforilação oxidativa, e a reoxidação de coenzimas e citocromos reduzidos. Portanto, em normóxia, a única fonte de ácido é o ácido volátil (H_2CO_3) produzido pela fosforilação oxidativa. A principal fonte de ácido em estados disóxicos é o ácido fixo (prótons H^+) liberado durante a hidrólise de ATP e não consumido na ressíntese de ATP pela fosforilação oxidativa. Glicólise aeróbica e geração associada de CO_2 , pela fosforilação oxidativa, diminui a medida que a disponibilidade de O_2 relativo a demanda, diminui em estados disóxicos. Portanto, o decréscimo no pH tecidual, em estados severamente disóxicos, é exclusivamente causado pelo aumento da PCO_2 induzida pelo tamponamento de prótons liberados pela hidrólise de fosfatos orgânicos não revertida. Quando a oferta de O_2 é insuficiente para a ressíntese do ATP necessário para satisfazer a demanda energética do tecido, a taxa de hidrólise do ATP excede a taxa de síntese e o pH_{im} diminui em proporção ao grau de hidrólise de ATP não revertida ou disóxia presente (16,19,26).

- Acidose sistêmica é uma causa adicional de acidose intramucosa (16). Uma acidose respiratória terá como efeito um aumento na PCO_2 luminal intestinal. Benjamin *et al* (28), estudando o efeito da hipercapnia aguda em seis cães, concluíram que um pH_{im} anormal diante de uma alta $PaCO_2$ não pode ser tomado como evidência de hipoperfusão mucosa intestinal. Um pH_{im} baixo num paciente com acidose metabólica devido a falência renal não necessariamente significa hipóxia mucosa intestinal. Similarmente, um pH_{im} normal num paciente com alcalose sistêmica não necessariamente significa normóxia tecidual (29).

É concluído que pH_{im} em um paciente de UTI, com uma dada concentração de HCO_3 tecidual, é determinado pela PCO_2 atingida após tamponamento da carga de ácido metabólico liberada para dentro do tecido em estados de normóxia, disóxia e anóxia, independentemente da taxa de fluxo no tempo. Como já visto, o fluxo sanguíneo é um determinante do pH_{im} principalmente na medida em que relaciona-se com a adequação da oferta de O_2 e oxigenação tecidual, e não de como ele se relaciona com a remoção de CO_2 . Na determinação de uma acidose intramucosa real, é necessário considerar o balanço ácido básico sistêmico em adição à retrodifusão e à adequação da oxigenação tecidual (16).

Na maioria dos pacientes cuja secreção ácida é inibida por um antagonista de receptores H_2 e cujo pH arterial é normal, o pH_{im} real por si fornece a medida da severidade da acidose disóxica presente na mucosa (16). Na mucosa adequadamente oxigenada, o pH_{im} real é igual ao pH arterial e a diferença entre o pH arterial e pH_{im} ou $PaCO_2$ e P_iCO_2 é zero. Em disóxia, a P_iCO_2 aumenta acima daquela presente no sangue arterial, e o pH_{im} real decresce abaixo daquele no sangue arterial, e a diferença entre pH arterial e pH_{im} ou entre a $PaCO_2$ e P_iCO_2 aumenta (16). O pH arterial diminui na acidose respiratória e aumenta na alcalose respiratória. Contanto que a perfusão do tecido é mantida, as mudanças na $PaCO_2$ devem ser refletidas no leito tecidual, e o componente disóxico deve ainda ser a diferença entre pH arterial e pH_{im} ou $PaCO_2$ e P_iCO_2 . Assim, o pH_{im} real pode ser determinado independentemente do HCO_3 (16). No cenário de acidose respiratória, acidose intramucosa, caracterizando estado disóxico, é definida como um gradiente de pH arterial-intramucoso ≥ 0.13 , para compensar a hipercarbia tecidual (30).

O grau de disóxia presente pode, alternativamente, ser expressado como *pHi standard*, uma medida que elimina a influência dos distúrbios no balanço ácido-básico sistêmico, fornecendo uma medida mais específica do grau de hidrólise de ATP não revertida (16).

$$pHi \textit{ standard} = 7,40 - \log P_iCO_2 / PaCO_2$$

O *pHi standard* é o mesmo quanto o *pHim* real na maioria dos pacientes cujo pH arterial é normal (7,40), mas difere do *pHim* real quando pH arterial é anormal por causa de um distúrbio sistêmico no balanço ácido-básico (16).

Takala *et al* (31), comparando 4 diferentes analisadores de gases arteriais, verificaram que a PCO_2 salina (P_iCO_2) é uma importante fonte de erro na avaliação do *pHim* gástrico. O erro é importante e depende tanto do tipo de analisador quanto do nível verdadeiro da P_iCO_2 . A comparação direta de valores *pHim* obtidos de diferentes analisadores não é válida, pela variabilidade entre analisadores. Para minimizar discrepâncias de medida, todas as medidas devem ser feitas no mesmo analisador de gás sanguíneo. Visto que a reprodutibilidade da medida da P_iCO_2 é boa para a maioria dos analisadores, a faixa de erro é aceitável para avaliação clínica de mudanças no *pHim* gástrico, quando o mesmo analisador é usado. As linhas guias do fabricante do tonômetro devem ser intimamente aprendidas, a fim de evitar medidas incorretas. O analisador Nova pareceu inaceitável para medida do P_iCO_2 de amostras salinas não tamponadas (31).

O valor absoluto separando valores normais de anormais do *pHim* não tem sido definitivamente estabelecido (29). Fiddian-Green *et al* encontraram a média de registros triplos do *pHim* gástrico num grupo de 47 voluntários com doença cardíaca conhecida ser de 7,38 com um desvio padrão de 0,03 (4,32). A maioria dos estudos peri-operatórios informam ter tomado um *pHim* de menos que 7,32 como evidência de acidose intramucosa, isto é, 2 desvios padrões abaixo da média do grupo relatado acima (32,33). Entretanto, a maioria dos estudos em pacientes de UTI citam 7,35 como o limite inferior de normalidade (6,34,35,36). Valores de *pHim* menores que 7,30 são definitivamente anormais, ao passo que uma zona cinzenta existe naqueles valores entre 7,32 e 7,35 (32,34).

A oxigenação tecidual adequada reflete um balanço entre oferta de O_2 (DO_2) e consumo de O_2 (VO_2) (37). Em níveis críticos de DO_2 , o VO_2 declina devido à dependência da oferta de O_2 , indicando oxigenação tecidual inadequada e metabolismo celular prejudicado, e, se não corrigida, levando a acidose e morte celular final. O mecanismo pelo qual a DO_2 é comprometida (hipóxia / isquemia) determina o nível de DO_2 em que o VO_2 torna-se dependente do fornecimento (38). A manutenção do VO_2 pelo intestino delgado é determinada pela sua capacidade de regular o fluxo sanguíneo, via arteríolas (diminuindo a resistência) e pela sua capacidade de regular a extração de O_2 , via esfíncteres pré-capilares (aumentar a extração de O_2 é o primeiro e predominante mecanismo compensatório para manter a VO_2). A vasodilatação arteriolar metabólica local é oposta por vasoconstrição humoral e neural reflexa, na redistribuição sanguínea para órgãos nobres (39). O intestino pode tolerar amplos graus de hipoxemia sem um decréscimo no VO_2 mas é limitado em sua capacidade de responder ao fluxo sanguíneo diminuído (38). O valor crítico de DO_2 abaixo do qual o VO_2 decresce, tende a ocorrer em um nível mais alto no intestino (40). Também na sepse, o ponto crítico em que a dependência da oferta é induzida por isquemia, ocorre num patamar mais alto de oferta de O_2 (41).

A relação entre DO_2 , VO_2 e pH intramucoso tem sido delineada no intestino canino inervado, intacto, pelo uso do princípio da tonometria (38). Este estudo demonstrou que, em isquemia ou hipóxia, a medida não invasiva do pHim, pelo princípio da tonometria, é uma função linear do VO_2 . Sempre que o VO_2 torna-se dependente da DO_2 , a oxigenação tecidual é inadequada, metabolismo anaeróbico cresce, e a formação de íons H^+ leva a uma queda no pHim (38). Portanto, um decréscimo no pHim sugere que a oxigenação tecidual é inadequada e que a deterioração celular progressiva e morte celular são iminentes (37).

A avaliação convencional da adequação da oxigenação tecidual pela medida das variáveis hemodinâmicas (Pressão Sanguínea, Débito Urinário, PVC, PCP e DC), cálculo da oferta de O_2 (DO_2), consumo de O_2 (VO_2) e taxa de extração de O_2 , junto com marcadores do metabolismo anaeróbico (pH arterial, déficit de base, concentração de lactato arterial, PO_2 e pH venoso misto) não fornece informação fidedigna sobre a adequação da oxigenação tecidual em pacientes que estão, por todos os critérios clínicos convencionais, adequadamente ressuscitados (33,35,36,37,42). As medidas sistêmicas de variáveis de transporte de O_2 e

hemodinâmicas não são suficientemente sensíveis para retratar a complexa interação entre a necessidade e o fornecimento de energia em todos os órgãos do corpo (24). A maioria das variáveis cardiovasculares são normais em pacientes que subsequentemente morrem (29). As variáveis cardiovasculares comumente medidas e, mesmo a PVC e a PCP, somente tornam-se anormais, quando o grau de hipovolemia é marcante. A medida de uma PVC ou mesmo PCP normais não excluirá hipovolemia a menos que a resposta ao desafio líquido seja considerada. A resposta imediata a uma redução do volume circulante, é a redistribuição do sangue, evoluindo do leito esplâncnico, em favor de órgãos mais vitais (43,44).

Em choque séptico e traumático, DMOS é associada com um estado persistente de choque compensado em que hipotensão e oligúria são corrigidas, mas perfusão inadequada persiste nos órgãos esplâncnicos, especialmente no revestimento mucoso do intestino. Este estado parcialmente ressuscitado, está associado com altas taxas de morbidade e mortalidade (42). Aproximadamente 50 a 60% dos pacientes submetidos à cirurgia maior e 80% dos pacientes de UTI (6,32,34,35) estão em choque compensado e portanto incompletamente ressuscitados. Um método ótimo de avaliação da oxigenação tecidual é a aferição de marcadores do metabolismo anaeróbico como a razão ADP/ATP, produção de lactato ou pH no tecido de interesse (45). O único monitor clínico disponível atualmente que pode fornecer tal informação é o tonômetro. O pHim tem demonstrado ser um monitor sensível e minimamente invasivo da adequação da oferta de O₂ ao leito esplâncnico, uma área que é particularmente vulnerável ao DC inadequado e cuja viabilidade pode ser crítica na evolução da DMOS (1,2).

Shoemaker *et al* (46) têm demonstrado uma importante redução na morbidade e mortalidade pós-operatória em pacientes de alto risco sendo submetidos à cirurgia de grande porte, pelo uso de níveis supranormais de índice cardíaco e DO₂, como objetivos terapêuticos. Neste estudo, a maioria dos pacientes alcançou seus objetivos supranormais somente com administração de fluídos. A hipótese central, nesta “terapia objetivo dirigida”, é que a hipóxia tecidual encoberta desenvolverá no decorrer da cirurgia se DO₂ não for aumentada, satisfazendo a demanda crescente. Apesar dos bons resultados desta terapia, ela requer emprego peri-operatório de cateter arterial pulmonar, que por si mesmo, eleva o risco de morbimortalidade. Além disso, os objetivos hiperressuscitativos podem ser inadequados ou

indevidamente excessivos para um paciente individual (47). Esta terapia é prevalente em muitas UTIs, defendida como um método para evitar relação DO_2/VO_2 linear ou dependência da oferta de O_2 . Entretanto, a função DO_2/VO_2 linear é um achado comum em pacientes gravemente enfermos, tornando-se difícil avaliar a importância metabólica do aumento da DO_2 nestes pacientes, visto que esta relação carece de um VO_2 platô para ajudar a definir a transição do metabolismo aeróbico para anaeróbico (35). Além disso, os objetivos dessa terapia centram-se sobre a quantidade de O_2 ejetado dentro da aorta pelo coração, ao invés da subsequente distribuição de O_2 . Como consequência, o intestino e fígado, que tem aumentos substanciais em suas taxas metabólicas em estados sépticos, podem ser inadequadamente perfundidos após ressuscitação (29,35,36,48). As variáveis derivadas do O_2 são indicadores do grau de hipermetabolismo do paciente e não refletem o estado de oxigenação tecidual (48). Portanto, alcançar e/ou manter índices normais de oxigenação tecidual, como pH_{im} , é preferível ao uso arbitrário de objetivos hemodinâmicos defendido nesta terapia. Se os pacientes apresentam um pH_{im} normal, então a oferta de O_2 é adequada, independentemente do valor absoluto (48).

Estudos têm demonstrado não haver uma relação entre a DO_2 e o pH_{im} (35,36,48). A pobre correlação entre o DO_2 e o pH_{im} pode ser explicada por DO_2 representar uma medida global de fornecimento de O_2 , enquanto níveis baixos de pH_{im} refletem uma taxa aumentada de metabolismo anaeróbico num tecido específico (35). Os pacientes mais severamente doentes provavelmente possuem um maior grau de hipermetabolismo (embora somente parcialmente compensado) e por isso tem níveis maiores de DO_2 e VO_2 (35,48).

Num estudo realizado por Gutierrez *et al* (35), em que pH_{im} foi comparado com índices sistêmicos de oxigenação tecidual, somente pH venoso misto e principalmente pH_{im} foram capazes de separar sobreviventes dos não sobreviventes, num grupo de 22 pacientes gravemente enfermos. Num grupo de 30 pacientes cirúrgicos e clínicos, Marik (48) obteve resultados similares. O pH_{im} , pH venoso misto e arterial foram significativamente mais baixos naqueles pacientes que desenvolveram DMOS e naqueles que morreram, e VO_2 e DO_2 mais altos. Somente pH_{im} foi preditivo de ambos, DMOS e morte.

Outro estudo (36), onde pHim e variáveis hemodinâmicas, metabólicas e de transporte de O₂ foram medidas na admissão à UTI e em 12 e 24 horas após, em 83 pacientes necessitando de cateterização da artéria pulmonar, houveram diferenças significantes entre sobreviventes e não sobreviventes na média do pHim na admissão à UTI e em 24 horas. Somente pHim em 24 horas independentemente previu resultado, porque distinguiu aqueles pacientes que responderam bem à ressuscitação. O pHim foi significantemente correlacionado com pH arterial e déficit de base. Também houve uma correlação significante com níveis de lactato em não sobreviventes, mas não em sobreviventes. De particular importância foram as significantes diferenças na FC e PAM entre sobreviventes e não sobreviventes, que foram mais preditivas de resultado que qualquer outra medida, exceto o pHim. Portanto, o valor dos sinais vitais permanece inalterado.

O pHim correlaciona-se muito bem e inversamente com lactato venoso sistêmico quando ele é anormalmente elevado. Em muitas circunstâncias, entretanto, lactato sanguíneo é normal enquanto o pHim é baixo e nenhuma correlação pode ser demonstrada entre as duas variáveis. Lactato sanguíneo pode ser dissociado da adequação da oxigenação tecidual na reperfusão do intestino isquêmico. Nestas circunstâncias, lactato sanguíneo aumenta devido tecido disóxico reperfundido enquanto pHim aumenta devido à melhora na oxigenação tecidual (2). O pHim correlaciona-se com índices de oxigenação tecidual e balanço ácido-básico sistêmicos (lactato sanguíneo, pH arterial, déficit de base, HCO₃, pH venoso misto) somente quando eles são grosseiramente anormais e pode ser dissociado deles na reperfusão dos leitos teciduais disóxicos (2,16).

Friedman *et al* (49) demonstraram que concentrações de lactato e pHim são indicadores prognósticos confiáveis na sepse severa, e sua combinação melhora a avaliação prognóstica nestes pacientes, minimizando os problemas relacionados às duas técnicas de monitorização. Demonstraram também que ambos são melhores indicadores prognósticos que variáveis derivadas do O₂, e que PCO₂ intramucoso parece ser uma variável mais específica que pHim, que parcialmente reflete acidose metabólica sistêmica.

Friedman *et al* (49) expõem, numa tabela, vantagens e desvantagens relativas de concentrações de lactato sanguíneo e pH intramucoso:

	Vantagens	Desvantagens
Lactato sanguíneo	Impressão fisiológica (metabolismo anaeróbico). Boa relação entre lactato e resultado em estudos clínicos. Determinações fáceis de uma pequena amostra de sangue.	Produção de lactato aumentada pode refletir glicólise aumentada na ausência de hipóxia celular (razão lactato/piruvato normal). Endotoxina pode aumentar a produção de lactato pela inibição da enzima piruvato desidrogenase. Clearance prejudicado (por exemplo na disfunção hepática) pode prolongar hiperlactemia. Fenômeno "washout" ("desabamento por inundação") durante tratamento? Concentrações aumentadas durante hemofiltração (tampão exógeno). Nenhuma informação sobre fluxo sanguíneo regional (hipóxia regional).
pHim	Fornece avaliação de hipóxia/isquemia regional. Mucosa intestinal é particularmente sensível à isquemia. Mucosa intestinal é particularmente de risco para isquemia. Boa relação entre pHim e resultado em estudos clínicos.	Incerteza sobre o significado real da variável. Necessidade de antagonistas de receptores H ₂ ? Premissa que concentrações de HCO ₃ arterial e intramucoso são idênticos. Tubo nasogástrico nem sempre é necessário, e algumas vezes é contraindicado. Procedimento relativamente incômodo. Material relativamente caro. Influência da nutrição?

Em contraposição à maioria dos estudos utilizando a tonometria do TGI, Uusaro e Takala (50), observaram a falta de melhora no pHim gástrico apesar de aumentos acentuados no fluxo sanguíneo e DO₂ esplâncnico induzido por dopexamina, concluindo que pHim após cirurgia cardíaca não reflete mudanças no fluxo sanguíneo e DO₂ esplâncnico, sugerindo distribuição de fluxo sanguíneo inadequada ou heterogênea dentro da região esplâncnica nesta condição.

Um pH intramucoso gástrico baixo na admissão à UTI parece ser preditivo de mortalidade. Doglio *et al* (34) mediram o pHim gástrico num grupo heterogêneo de 80 pacientes na ocasião da admissão à UTI, e novamente 12 horas mais tarde. O grupo admitido com um pHim baixo teve maior mortalidade em UTI (65.4% x 43.6%, $p < 0.04$). Os pacientes com pHim persistentemente baixo 12 horas após a admissão à UTI tiveram a mais alta taxa de mortalidade (87%), comparada com uma taxa de mortalidade de somente 26.8% no grupo com pHim normal desde a admissão ($p < 0.001$). A prevalência de sepsis foi maior no grupo com pHim baixo à admissão (59.2%) que naqueles com pHim normal (26.4%). Os grupos com pHim baixo e normal, ainda que tendo escores APACHE II similares, tiveram diferentes taxas de mortalidade. Este achado sugere que mortalidade pode ser mais intimamente relacionada com o desenvolvimento de hipóxia tecidual local, refletida pela acidose mucosa gástrica, ao invés do estado fisiológico global como determinado pelo sistema APACHE II. Este estudo foi repetido por Maynard *et al* (36) que encontraram notável concordância nos resultados.

Num estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico sobre a eficácia da terapia pHim dirigida, Gutierrez e colegas (6) estudaram 260 pacientes admitidos à UTI com escores APACHE II de 15 a 25. O grupo controle foi tratado de acordo com as práticas comuns da UTI, enquanto o grupo protocolo recebeu, em adição, tratamento para aumentar DO_2 sistêmica sempre que pHim decresceu abaixo de 7.35, ou para mais que 0.10 unidades da medida anterior. A intervenção protocolo consistiu de tratamento comum de hipotensão, hipóxia, anemia, febre, entre outros, se presentes, seguido pela infusão de fluidos e o inotrópico dobutamina. Eles encontraram que em pacientes admitidos com um pHim menor que 7.35, a sobrevivência hospitalar foi similar nos grupos controle e protocolo (37% x 36%), ao passo que naqueles admitidos com pHim normal com posterior queda, a sobrevivência hospitalar foi significativamente maior no grupo protocolo (58% x 42%, $p < 0.01$), assim como sobrevivência em UTI (72% x 47%, $p < 0.001$). Os autores concluíram que a ressuscitação pHim guiada pode melhorar o resultado na subpopulação de pacientes admitidos à UTI com um pHim normal, podendo ser ineficaz após um longo período de acidose mucosa, como pode ter acontecido com os pacientes admitidos com pHim baixo. Esta é a primeira vez que melhora no resultado de UTI tem sido demonstrada pela aplicação oportuna de uma técnica de monitorização.

Um pHim gástrico baixo medido durante o período intraoperatório num grupo de pacientes submetidos à cirurgia de grande porte, principalmente cardiovascular, está associado com complicações e custos pós-operatórios aumentados, assim como morbidade e mortalidade aumentadas. A perfusão mucosa intestinal deve ser mantida no período operatório para alcançar normalidade na admissão à UTI (33). O pHim identifica pacientes de risco para complicações após cirurgias cardíacas (32); prediz mortalidade em pacientes sépticos (34,36,48); é preditivo do sucesso do desmame em pacientes mecanicamente ventilados (51). Também tem sido demonstrado que o pHim gástrico tem valor preditivo para sangramento maciço por úlceras de estresse em pacientes de UTI (30).

Não há tratamento específico para acidose mucosa gástrica. Uma reavaliação completa da condição do paciente é indicada, incluindo um exame clínico rigoroso e medida de parâmetros hemodinâmicos. A implicação é que a oxigenação ou perfusão esplâncnica declina como resultado da hipovolemia, hipotensão e/ou hipóxia (8,24). Observar a presença de septicemia, suficiência do DC e hemoglobina, volume. Se estes parâmetros estão corretos ou a correção terapêutica foi feita e pHim persiste baixo (< que 7.35, valor escolhido para assegurar que pHim foi mantido bem dentro dos limites normais), deve-se iniciar inotrópicos (6). Se deixado sem tratar, isto pode progredir para instabilidade hemodinâmica sistêmica e DMOS (8,24). O intestino é digno de atenção especial, porque injúria mucosa intestinal é considerada por muitos investigadores o “motor” de DMOS, a causa mais comum de morte em UTI atualmente (5).

Aos objetivos convencionais de ressuscitação, ou seja, A (*airway*) para via aérea, B (*breathing*) para respiração e C (*circulation*) para circulação, recomenda-se objetivos adicionais, que incluem D (*delivery*) para aumentar oferta de O₂ a níveis que satisfaçam a demanda metabólica para todos os tecidos do corpo, especialmente aqueles da circulação esplâncnica, e E (*extration*) para garantir extração e utilização de O₂ pelos tecidos. É proposto que objetivo E deveria ser restaurar o pHim gástrico à normalidade. Objetivo D também é alcançado quando o pHim é restaurado à normalidade porque a mucosa está adequadamente oxigenada nestas circunstâncias. Um pHim gástrico normal pode ser usado como o “end-point” para as metas D e E. O objetivo F refere-se a necessidades futuras por objetivos endereçados a

prevenção da injúria de reperfusão pela liberação de radicais livres de O_2 , translocação de toxinas bacterianas, liberação de mediadores tóxicos (42).

Os mineiros de carvão costumavam levar consigo um canário dentro de uma gaiola quando iam para dentro das minas. Eles sabiam que o canário é muito sensível ao monóxido de carbono e, portanto, enquanto ele estava bem, eles estavam seguros. Quando o canário morria, eles iam em direção à superfície. É simplesmente possível que do ponto de vista de oxigenação tecidual, o TGI possa ser o canário do corpo, um bom, não caro, e relativamente não invasivo aviso precoce do perigo prestes a acontecer (52).

Hipercapnia Permissiva

O papel convencional da ventilação mecânica na maioria das formas de falência respiratória foi normalizar os gases arteriais, tendo frequentemente como resultado alta pressão de vias aéreas. O reconhecimento que, ventilação mecânica convencional, pode causar injúria pulmonar e contribuir para DMOS tem levado à reavaliação das práticas e dos objetivos convencionais (53).

Hipercapnia permissiva ou hipoventilação mecânica controlada é uma estratégia para o manejo de pacientes requerendo ventilação mecânica numa tentativa de evitar superdistensão alveolar regional e limitar injúria pulmonar ventilador-induzida (7,54). É uma técnica que considera o volume pulmonar reduzido disponível para aeração alveolar com uma heterogeneidade mecânica extrema do pulmão, como ocorre na SARA (55), pneumopatias infecciosas (56), obstrução severa ao fluxo aéreo (57), e que enfatiza o controle de pressão alveolar ao invés da $PaCO_2$ (54). Nestas circunstâncias, no início da inspiração, uma pequena fração do pulmão é relativamente normal, enquanto algumas áreas não podem ser recrutáveis devido à consolidação do parênquima ou à obstrução completa das vias aéreas. Outras, em oposição, contém alvéolos colapsados mas recrutáveis, ou abertos mas superinsuflados; pode haver comprometimento do esvaziamento alveolar devido à obstrução parcial das vias aéreas e/ou à retração elástica reduzida (55,58). Em tais condições, tentativas para normalizar a

ventilação alveolar global com ventilação mecânica convencional pode causar superdistensão de áreas normais ou próximas do normal recebendo uma excessiva parte do volume corrente (58), e um aumento adicional no volume expiratório de áreas com constantes de tempo mecânico longas, devido ao tempo expiratório insuficiente (57). Isto leva ao prejuízo hemodinâmico e à má distribuição severa da razão ventilação/perfusão, com uma potencial mudança da perfusão para áreas pobremente ventiladas; aumenta consideravelmente os riscos de barotrauma pulmonar. Hiperinsuflação com pressão transpulmonar estática em excesso de 30 mmHg pode agravar ou mesmo causar injúria capilar e epitelial alveolar (59,60).

Hipercapnia permissiva tem sido aplicada em pacientes com injúria pulmonar aguda, obstrução severa ao fluxo aéreo e para ajudar no desmame de ventilação mecânica (61).

As consequências finais da acidose respiratória sobre a função de qualquer órgão resulta de uma complexa interação entre os efeitos locais do CO_2 sobre concentração de prótons e efeitos mediados pela ativação do sistema simpatoadrenérgico (62).

Como CO_2 difunde-se livremente através das membranas celulares, um aumento no PCO_2 extracelular diminuirá o pH intracelular (7). Por causa da abundância de anidrase carbônica (AC) no citosol, acidose intracelular pode ocorrer rapidamente ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{AC} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3 + \text{H}^+$) (63). A acidose intracelular é responsável pela maioria dos efeitos da hipercapnia a nível celular. Os efeitos celulares em qualquer dada PCO_2 dependem da eficácia de mecanismos de regulação do pH intracelular (7).

A variação normal para o pH citosólico de células de mamíferos é geralmente 6.9 a 7.2 (64). As flutuações no pH intracelular são limitadas por 3 tipos de mecanismos compensatórios: 1) tamponamento físico-químico, principalmente por proteínas e fosfatos (64), 2) modificações no metabolismo celular, em particular um fluxo glicolítico reduzido, levando a uma geração reduzida de prótons (64). O fluxo glicolítico reduzido é compensado por um aumento na deaminação oxidativa. O estado energético é notavelmente preservado (65), e 3) modificações na troca iônica transmembrana (mecanismo mais importante, ocorrendo extrusão de íons H^+ pela troca por íons sódio osmoticamente ativos). O tamponamento físico-químico ocorre imediatamente; os outros dois mecanismos tendem a

restaurar o pH intracelular dentro de 1 a 3 horas (65). Estes mecanismos compensatórios são notavelmente eficientes. Em estudo com ratos, o aumento na PaCO_2 de 40 para 260 mmHg em 45 minutos somente resulta num valor duas vezes maior no tecido cerebral, enquanto um valor cinco vezes maior é notado no plasma (66). Portanto, estudos sugerem que hipercapnia normóxica tem potencial limitado para criar acidose intracelular severa. Na ausência de hipóxia, acidose intracelular é notavelmente bem tolerada (7). Há consideráveis evidências indicando que um grau moderado de acidose celular protege as células por limitar a atividade de enzimas autolíticas responsáveis por injúria celular e morte (26).

A resposta miocárdica para acidose respiratória aguda é caracterizada por um prejuízo reversível na contratilidade, explicada pela acidose intracelular que interfere com a sensibilidade do miofilamento ao ativador cálcio. Este efeito é breve, e a recuperação contrátil progressiva é observada em parte por causa dos mecanismos efetivos de compensação descritos acima (67). Apesar da diminuição na contratilidade do VE, o DC aumenta devido a um aumento na FC. Prejuízo muito maior é observado na contratilidade do VE após β -bloqueadores, DC não aumenta apesar de uma importante diminuição na RVS e ligeiro aumento na FC (68).

O CO_2 é um potente vasodilatador coronariano, e hipercapnia produz um aumento substancial no fluxo coronariano, junto com um aumento na PO_2 no seio coronário, independente do consumo de O_2 . Esta relativa “superperfusão” miocárdica também desaparece após β -bloqueadores. Sugere-se que o efeito depressor da hipercapnia é compensado pela ação estimulante do CO_2 sobre os sistemas nervosos autonômico e central (69). A resposta ao CO_2 é provavelmente diferente na presença de falência cardíaca ou reserva coronariana diminuída. Nestas condições, se observou, em animais, deterioração da função do VE, sem mudanças no DC, FC ou fluxo sanguíneo coronariano. Como um vasodilatador, hipercapnia pode melhorar fluxo sanguíneo através do miocárdio normal e reduzir a perfusão através de áreas isquêmicas. Estudos são necessários antes de concluir sobre a segurança e limitações da hipercapnia permissiva na presença de doença isquêmica, com ou sem falência ventricular (70).

A resposta hemodinâmica integrada ao CO_2 é caracterizada por um aumento no DC, FC e volume ejetado, e uma diminuição na RVS. Esta resposta representa o balanço entre efeitos depressores do CO_2 sobre performance mecânica e seus efeitos indiretos sobre

quimiorreceptores periféricos e centros vasomotores, os quais acentuam atividade nervosa simpática e secreção de catecolaminas (62,71). Hiperapnia também provoca constrição no sistema de capacitância vascular e tende a aumentar o enchimento cardíaco e DC (72); melhora a ejeção ventricular esquerda pela redução do tônus arteriolar, diminuindo a pós-carga (7). Acidose respiratória induz vasoconstrição arteriolar pulmonar e afeta adversamente performance ventricular direita previamente prejudicada (73).

A PCO_2 aumentada desloca a curva de dissociação de O_2 para a direita, facilitando a liberação de O_2 para os tecidos. A afinidade diminuída da hemoglobina pelo O_2 pode comprometer a captação de O_2 em capilares pulmonares. Isto é de pequeno significado quando PO_2 está numa variação normal, mas na presença de hipoxemia, hiperapnia severa pode causar um importante decréscimo na SaO_2 . Esta redução no conteúdo arterial de O_2 pode ser mais que compensado pelo aumento no DC geralmente induzido pela hiperapnia (7).

A hiperapnia exerce cinco efeitos interrelacionados sobre o cérebro: 1) alterações ácido-básicas, com diminuição do pH intracelular e extracelular (fluido cerebrospinal e intersticial) (65); 2) mudanças metabólicas, com uma redução na demanda de O_2 do cérebro ou demanda inalterada (7); 3) efeitos sobre o fluxo sanguíneo cerebral. Embora seja notado um importante aumento no fluxo sanguíneo cerebral enquanto PCO_2 aumenta para 80 mmHg, pequeno aumento adicional é notado quando PCO_2 aumenta além deste nível (62). Estes efeitos são mediados parcialmente pela hipertensão arterial e em parte pela vasodilatação, que reduz resistência vascular cerebral (74) A hiperapnia dilata vasos de resistência cerebral (arteríolas) por todo o cérebro. A reatividade cerebrovascular ao CO_2 pode ser diminuída ou perdida inteiramente em áreas danificadas por insulto cirúrgico, traumático, tumoral, ou vascular, sendo a hiperapnia prejudicial para tais áreas, porque pode torná-las subperfundidas à medida que o fluxo sanguíneo é desviado para regiões com reatividade preservada (75). 4) aumento na pressão intracraniana. O principal mecanismo é o aumento do volume sanguíneo cerebral secundário ao tônus vascular diminuído diante de uma pressão vascular aumentada ou mantida. Na ausência de anormalidades intracranianas preexistentes, hipertensão intracraniana difusa é relativamente bem tolerada, causando somente cefaléia, náuseas, sonolência, e, quando crônica, papiloedema. Por contraste, na presença de edema cerebral, trauma craniano, ou lesões ocupando espaço, hipertensão pode causar lesões secundárias pela distorção de

estruturas cerebrais e deve ser evitada ou minimizada. Além disso, pode desfavoravelmente influenciar pressão de perfusão, promovendo dano isquêmico em áreas cerebrais com autoregulação do fluxo sanguíneo perdida (76).

A hipercapnia estimula a medula adrenal levando à liberação maciça de adrenalina e noradrenalina (62). A secreção aumentada de ACTH, cortisol, aldosterona, e hormônio antidiurético também tem sido relatada (7). Enquanto acidose é relatada inibir ações periféricas de catecolaminas, parece que nenhum efeito prejudicial conseqüente pode ser previsto quando pH excede 7.1-7.2. O fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular podem ser reduzidos com hipercarbia aguda (77).

Os efeitos da hipercapnia sobre as várias secreções digestivas são pobremente documentados (7). A produção de ácido gástrico foi acentuada em vários modelos animais de hipercapnia aguda (78) ou crônica (79). Entretanto, isto não foi confirmado num estudo mais recente (80). Em humanos, a inalação de CO₂ a 5% por 20 a 30 minutos resultou num modesto aumento da secreção gástrica de H⁺ estimulada ou basal (81). Nenhum dado humano é disponível sobre hipercapnia mais intensa ou prolongada (7). Isto pode ser de interesse para o intensivista, na medida que a produção de H⁺ participa da patogênese do sangramento gastrointestinal superior agudo associado com falência respiratória, hipotensão arterial, e sepse (82). Em cães, inalação de CO₂ resultando numa PaCO₂ > 100 mmHg e pH arterial 6.9 por 3 horas, resultou em erosões hemorrágicas da mucosa do TGI. Isto não ocorreu com α -bloqueador, portanto, a maioria não foi relacionada à hiperacidez gástrica, mas provavelmente à perfusão mucosa comprometida induzida pela intensa estimulação simpatoadrenérgica (83). Se hipercapnia aumenta o risco de sangramento gastrointestinal agudo permanece em questão.

Quando considerado o uso de hipercapnia permissiva num paciente de UTI, conseqüências sobre a perfusão intestinal e hepática são de interesse especial porque redução no fluxo sanguíneo destes órgãos pode precipitar o desenvolvimento de DMOS (7). A hipercapnia aguda sistêmica (PaCO₂ de 60 para 100 mmHg) tem sido observada aumentar o fluxo sanguíneo mesentérico, portal e hepático total em cães anestesiados (84); o aumento do fluxo mesentérico também foi observado mais recentemente em carneiros (85). Uma nota de cautela é que estes dados foram obtidos pelo aumento de fluxo em sondas em torno de

artérias, portanto potencialmente interferindo com a inervação do vaso (7). Em preparação de cão intacto, hipercapnia aguda severa reduziu o diâmetro das artérias mesentéricas, como documentado por angiografia (83). O efeito da acidose respiratória, no cenário clínico, sobre perfusão esplâncnica permanece essencialmente não conhecida.

A notável falta de toxicidade do CO_2 por si é ilustrada pela bem conhecida adaptação e tolerância de pacientes com falência respiratória crônica à acidose respiratória severa compensada. Enquanto desaturação de O_2 arterial é evitada, PaCO_2 cronicamente elevada na variação de 75 a 110 mmHg não parece causar sintomas em tais pacientes (86).

Hickling et al (87) notaram que a mortalidade de pacientes com SARA tratados com hipercapnia permissiva foi significativamente menor que aquela prevista pelo escore APACHE II (16% x 39.6%). Neste estudo, nível tão alto quanto 140 mmHg de PaCO_2 e pH associado tão baixo quanto 7.02 foi aceito. Efeitos adversos não foram notados e nenhuma tentativa foi feita para corrigir acidose com agentes tampões. Estes dados são compatíveis com uma tolerância considerável à acidose respiratória, mas não prova que hipercapnia permissiva influencia resultado (7).

Hipercapnia permissiva aguda (induzida em 30 a 60 minutos) em paciente mecanicamente ventilados com SARA foi bem tolerada e levou a um aumento no transporte de O_2 como resultado de um aumento no DC, e a um aumento na capacidade de entrega de O_2 capilar pelo deslocamento da curva de dissociação da oxi-hemoglobina (CDO) para a direita. Consumo de O_2 permaneceu inalterado em resposta a estas modificações, e extração de O_2 tendeu a diminuir, mais provavelmente por causa da ausência de hipóxia tecidual nestes pacientes. O transporte de O_2 e reserva de extração aumentados acompanhando hipercapnia poderia ser benéfico em pacientes com hipóxia tecidual. Entretanto, por causa do deslocamento da CDO para a direita, FiO_2 teve que ser aumentada em 13% para manter uma $\text{SaO}_2 > 90\%$ (88).

Hipercapnia aguda tem comumente sido relatada reduzir a contratilidade do músculo esquelético, em particular do diafragma, em animais e humanos, e também pode reduzir a resistência (7,89). De especial relevância clínica seria a questão de com que velocidade os

músculos respiratórios recuperam sua força e resistência ao retornar a normocapnia após hipercapnia de algumas horas ou dias. Se demorada, desmamar seria difícil. Tem sido impressão clínica que isso não ocorre (7). A sedação apropriada é necessária pelo potencial efeito adverso da intensa atividade muscular respiratória nesta questão (89).

Sedação pesada é mandatória em paciente agudamente hipercapnêico mecanicamente ventilado, a fim de reduzir o drive respiratório aumentado e assim prevenir desconforto severo com resultante luta com o ventilador. Mesmo com sedação pesada, o drive ventilatório hipercapnêico é frequentemente insuficientemente suprimido resultando na necessidade de relaxamento muscular. Os potenciais efeitos adversos da sedação pesada e relaxamento muscular prolongados, como recuperação demorada da motilidade esquelética após interrupção das drogas, parecem constituir uma das mais importantes limitações para o uso da hipercapnia permissiva (7).

Hipercapnia aguda, ao menos para um nível de PCO_2 de 80 a 100 mmHg correspondendo a um pH arterial de 7.05 a 7.15, não é prejudicial, contanto que oxigenação é preservada e contra-indicações são evitadas. Idealmente, hipercapnia progressiva deveria ocorrer gradualmente sobre várias horas, minimizando a acidose intracelular por permitir a função ótima dos mecanismos de compensação descritos acima. Deveria ser implementada progressivamente em passos não excedendo 10 mmHg por hora até um nível máximo de 80 mmHg. Deterioração rápida da mecânica pulmonar pode forçar a aceitação de um aumento rápido na PCO_2 para prevenir barotrauma importante. A FiO_2 deve ser ajustada para manter a SaO_2 não menor que 85-90%. Na reversão da hipercapnia, a taxa de decréscimo deve ser limitada a 10 a 20 mmHg por hora se PCO_2 está acima de 80 mmHg (7,53).

MATERIAL E MÉTODOS

IV - MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo, intervencionista, controlado, numa amostra consecutiva de 10 pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da UFSC, portadores de insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética local, e consentimento informado foi obtido de um parente próximo antes de se iniciar o protocolo de estudo.

Foram incluídos no estudo os pacientes sob ventilação mecânica, com estabilidade hemodinâmica, recebendo uma fração inspirada de oxigênio menor que 0,5 e com a pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂) inferior a 45 mmHg.

Foram excluídos do estudo aqueles pacientes com contraindicações à obtenção de uma via nasogástrica quanto aqueles com contraindicações da hipercapnia permissiva. No primeiro caso temos a presença de fratura de base de crânio, hemorragia gastrointestinal, varizes de esôfago e perfuração gástrica (8). Em relação à hipercapnia permissiva, as contra-indicações estão relacionadas à potente atividade vasodilatadora do CO₂ sobre os vasos cerebrais provocando isquemia e aumento da pressão intracraniana (77). Condições como trauma ou hemorragia cerebral, lesões expansivas intracranianas, doença hipertensiva severa, assim como a presença de doença cerebrovascular são contra-indicações absolutas à utilização deste método (7). Estado de hipovolemia não corrigida é considerado uma contra-indicação relativa pelos efeitos inotrópicos negativos da hipercapnia (68). Foram excluídos do estudo pacientes com instabilidade hemodinâmica ou em uso de droga vasoativa. Outras duas condições que se excluem do estudo por alterarem as medidas do pHim são o uso de bicarbonato endovenoso e a alimentação por sonda nasogástrica até 90 minutos antes da aferição do pHim (8).

A aferição do pHim gástrico pela tonometria é baseada no princípio de que o fluido contido em uma víscera oca pode ser usado para estimar as concentrações gasosas da camada superficial da mucosa ao redor. Obtendo-se a PCO₂ do lúmen do estômago e a concentração de bicarbonato do sangue arterial, aplicam-se estes valores à equação modificada de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pHim} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3}{\text{PCO}_2 \cdot 0,03}$$

Onde 0,03 representa a solubilidade do CO₂ no plasma e 6,1 o pK (logaritmo negativo da constante de dissociação) do ácido carbônico. PCO₂ é o PCO₂ obtido da amostra salina do tonômetro equilibrada com o lúmen intestinal, corrigida por um fator de correção dependente do tempo de equilíbrio fornecido pelo fabricante do tonômetro. O método é também baseado na premissa de que a concentração de bicarbonato no tecido é a mesma sendo ofertada a este pelo sangue arterial.

Também mediu-se o pH *standard* basal, na hipercapnia e no retorno à normocapnia. O pH *standard* é igual ao pHim na maioria dos pacientes cujo pH arterial é normal (7.40), mas difere do pHim quando o pH arterial é anormal por causa de um distúrbio no balanço ácido-básico sistêmico (16).

$$\text{pHi standard} = 7.40 - \log \text{PiCO}_2 / \text{PaCO}_2$$

Mediu-se a PCO₂ do lúmen usando um tonômetro, que consiste num balão de silicone permeável ao CO₂ instalado na extremidade de uma sonda nasogástrica (Tonometrics Inc., Worcester, MA, USA). O tonômetro reúne 3 lúmens separados, um dando acesso ao balão e os outros dois destinados à sucção e escape do conteúdo gástrico. Após o preparo do tonômetro, consistindo na remoção de todo o ar do sistema do balão, este foi inserido via nasogástrica, de modo que o balão ficasse localizado no lúmen do estômago. O posicionamento correto no estômago foi determinado pela injeção de ar e ausculta sobre o epigástrico. Para cada medida do pHim, 2,5 ml de solução salina 0,9% foram injetados no balão. Após um tempo de equilíbrio de 30 ou 45 minutos (17) a amostra de 2.5 ml foi anaerobicamente retirada, desprezando-se o primeiro 1.0 ml, e simultaneamente obtendo-se uma amostra de sangue arterial para dosagem da concentração de bicarbonato. As medidas da PCO₂ intraluminal e do bicarbonato arterial foram obtidas através de um gasômetro

convencional (AVL 993). Valores entre 7,32 e 7,35 foram considerados os limites da normalidade para o pHim (8).

Após a medida do pHim basal os pacientes foram sedados e curarizados, iniciando-se, então, a hipoventilação mecânica controlada. Ajustou-se o ventilador para uma diminuição progressiva do volume minuto, até que a PaCO₂, controlada por um capnógrafo, aumentasse no mínimo em 40% relativo ao basal, num período de 45-60 minutos, de uma forma não deletéria às condições do paciente. Repetiu-se então o processo de aferição do pHim, após um tempo de equilíbrio de 30 à 45 minutos. Ajustou-se, novamente, o ventilador para que a PaCO₂ retornasse aos limites prévios, repetindo-se pela terceira vez a aferição do pHim, esperado retornar também à faixa anterior. A intenção, neste processo, foi de que a única variável ou condição patológica a se alterar fosse a PaCO₂ e suas consequências no equilíbrio ácido-base. Para tanto, realizou-se um controle seriado da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura axilar, a intervalos de 30 minutos. Para incrementar a precisão na aferição do pHim, todos os pacientes receberam bloqueadores de receptores H₂, durante a permanência na Unidade de Terapia Intensiva (21).

Utilizou-se o software Excel 5.0 (Microsoft Inc.) para armazenamento dos dados e posterior tratamento estatístico. Utilizou-se o teste de *t-student* para as variáveis contínuas e pareadas. Os resultados foram expressos em média e desvio-padrão. Foi considerado significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

V - RESULTADOS

Foram estudados 10 pacientes, sendo 8 (80%) do sexo masculino e 2 (20%) do sexo feminino, com idades compreendidas entre 29 e 77 anos (média de 50.2 ± 13.71 anos). O escore APACHE II médio da amostra foi 21.1 ± 6.62 .

QUADRO 1. Características clínicas, escore APACHE II, pHim e pHi *standard* basais e desfecho dos pacientes.

Paciente	Idade/Sexo	Diagnóstico	APACHE II	pHim basal	pHi standard basal	Desfecho
1	47/Masc	Pós-op Adenoma SR/ Bronco-infecção/IRA	15	7.15	7.46	Alta Hosp
2	47/Masc	BPN/IRA	19	7.25	7.16	Alta Hosp
3	61/Masc	Pós-op AAA/AVC isquêmico BPN	11	7.37	7.36	Óbito UTI
4	50/Masc	AVC prévio/HDA?/PN-Sepse/SARA	24	7.04	7.23	Óbito UTI
5	61/Masc	Pós-op AAA/AVC isquêmico/BPN	11	7.58	7.45	Óbito UTI
6	48/Masc	Crise convulsiva/Coma/PN	25	7.48	7.34	Alta Hosp
7	48/Masc	Crise convulsiva/Coma/PN	25	7.37	7.34	Alta Hosp
8	34/Femin	AAI/Crise tireotóxica/EAP	26	7.33	7.38	Alta Hosp
9	77/Femin	DM/AVC isquêmico/Coma/Bronco-infecção/Disfunção renal/ Convulsões	29	7.24	7.38	Óbito Enfer
10	29/Masc	TRM (C6)Febre à esclarecer. IRA	26	7.35	7.35	Óbito UTI

APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score; SR, Supra renal; IRA, Insuficiência Respiratória Aguda; BPN, Broncopneumonia; AAA, Aneurisma de Aorta Abdominal; AVC, Acidente Vascular Cerebral; PN, Pneumonia; SARA, Síndrome da Angústia Respiratória Aguda; AAI, Abdomen Agudo Inflamatório; EAP, Edema Agudo Pulmonar; DM, Diabetes Mellitus; TRM, Traumatismo Raquimedular.

O gradiente entre o pH arterial - intramucoso foi ≥ 0.13 em cinco pacientes no estado basal e em três pacientes durante a hipercapnia. Durante a hipercapnia, o volume minuto foi reduzido de 9.93 ± 3.21 para 5.27 ± 1.66 l/min e a frequência respiratória de 18.54 ± 4.94 para 13.24 ± 4.62 mrm. A PAM não variou significativamente. A frequência cardíaca aumentou significativamente de 91.96 ± 17.73 para 110.71 ± 22.98 bpm ($p < 0.01$). A FiO_2 foi aumentada de 41.98 ± 5.95 para 67.47 ± 20.13 , mantendo a SaO_2 sem alteração significativa.

Também durante a hipercapnia, a PaCO_2 aumentou de 33.89 ± 6.13 para 56.75 ± 11.02 mmHg, a PiCO_2 aumentou de 38.35 ± 9.37 para 63.87 ± 10.06 mmHg, o pH arterial diminuiu de 7.43 ± 0.06 para 7.24 ± 0.08 , o pHim decresceu de 7.31 ± 0.15 para 7.12 ± 0.11 ($p < 0.005$). A PaCO_2 , PiCO_2 , o pH arterial, pHim alteraram significativamente. O phi *standard* não alterou significativamente ($p > 0.9$), assim como o HCO_3 arterial ($p > 0.38$).

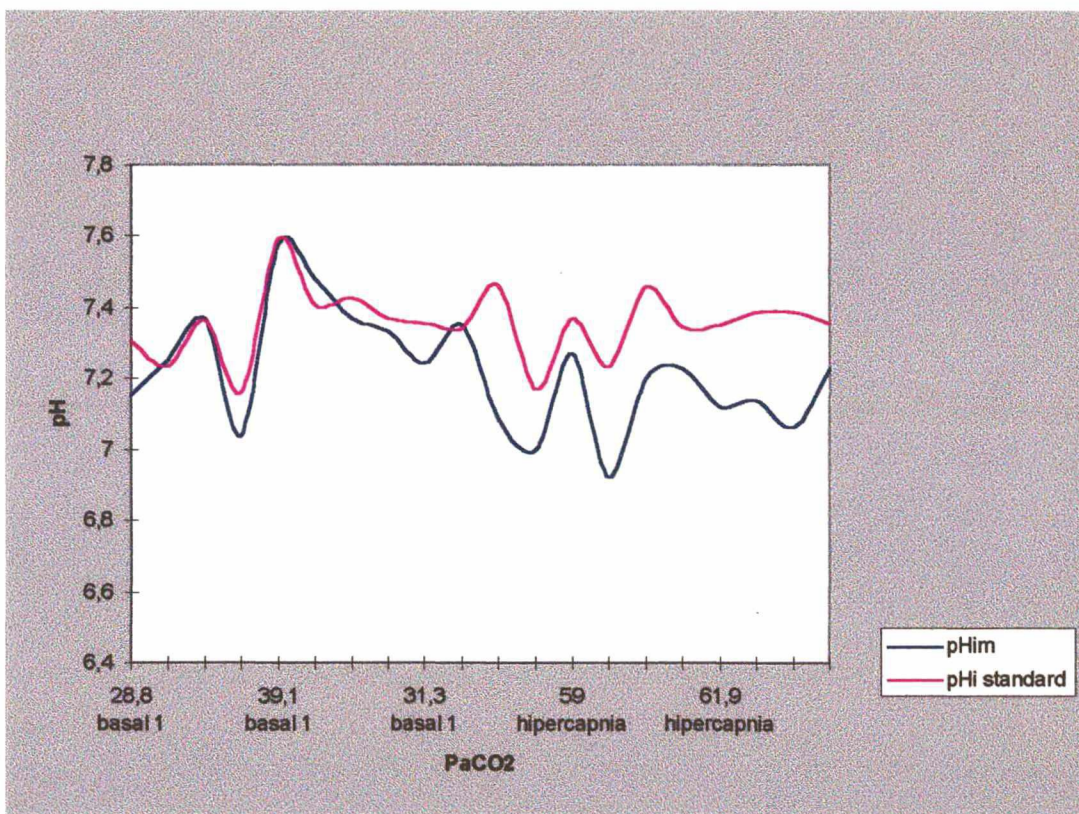


Figura 1. Efeito da hipercapnia aguda sobre o pHim e o phi *standard*.

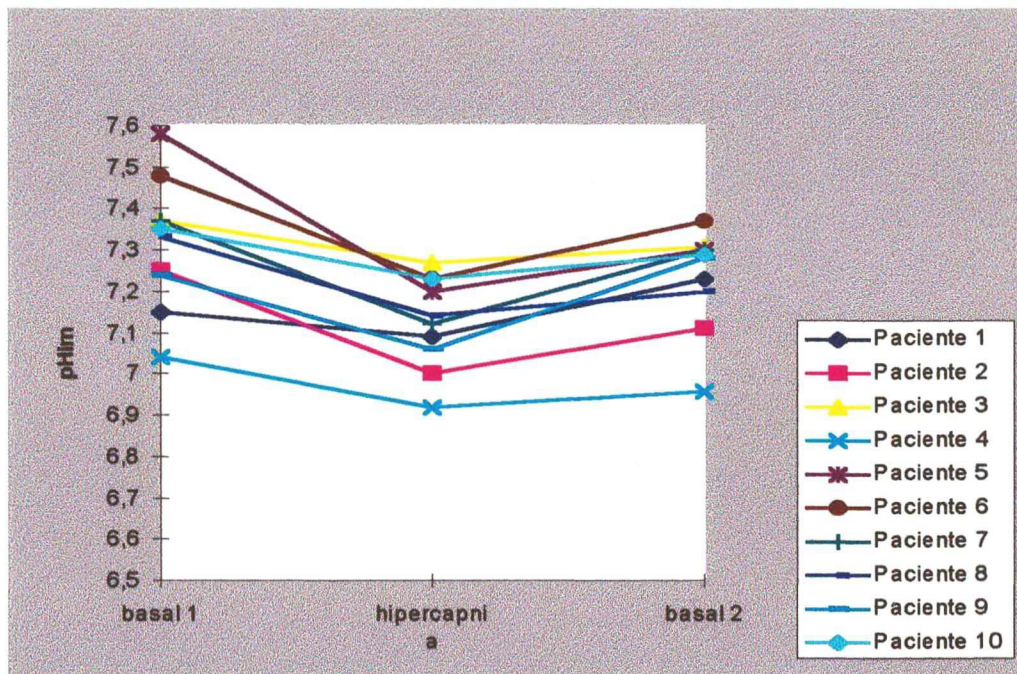


Figura 2. Efeito da hipercapnia aguda sobre o pH_{im}.

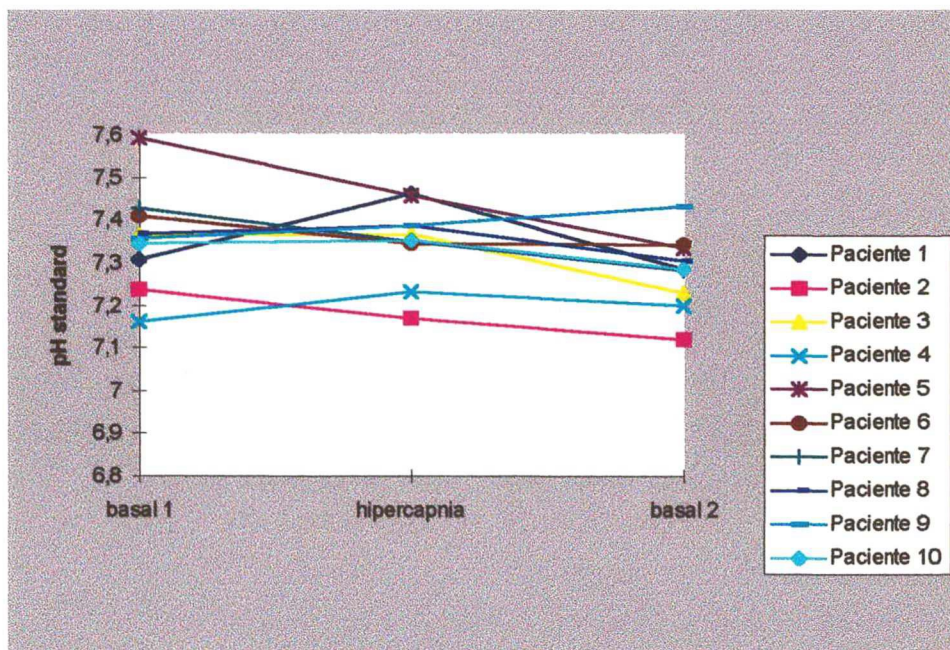


Figura 3. Efeito da hipercapnia aguda sobre o pHi *standard*.

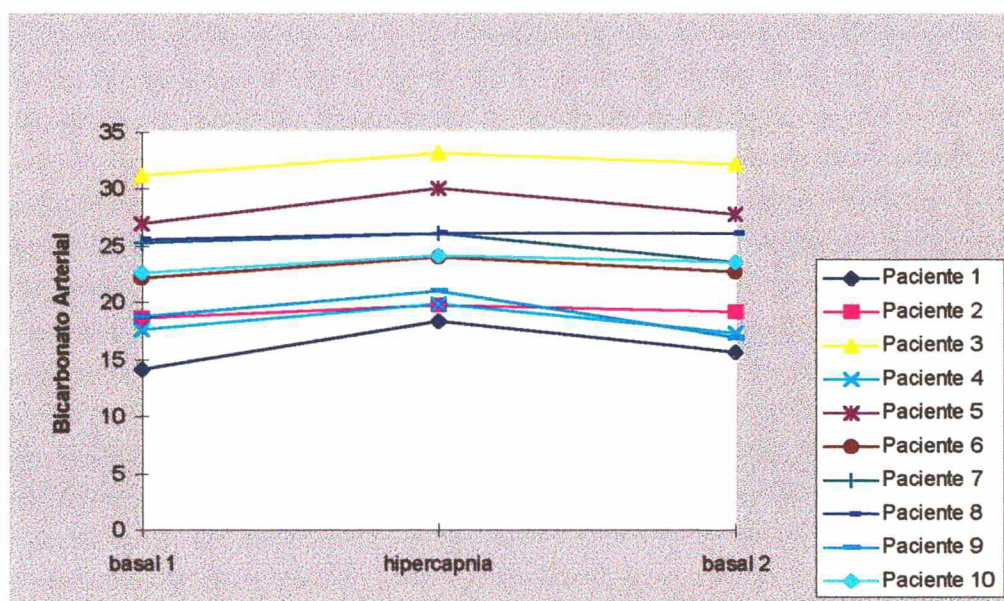


Figura 4. Efeito da hipercapnia aguda sobre o bicarbonato arterial.

Não houveram diferenças significativas nos valores finais da PAM, temperatura, FC, SaO₂, VC, FR, VM, FiO₂, PEEP, pressão platô, PaCO₂, PiCO₂, HCO₃, pH_{im}, pH_{i standard} e pH arterial, comparados com os valores basais.

QUADRO 2. Parâmetros hemodinâmicos (PAM, FC), temperatura axilar, saturação arterial de O₂ e parâmetros respiratórios basais, durante hipercapnia e no retorno à normocapnia.

	Basal 1	Hipercapnia	Basal 2
PAM (mmHg)	96.06 (20.77)	106.93 (27.95)	94.87 (22.82)
FC (bpm)	91.96 (17.73)	110.71 * (22.98)	96.62 (16.11)
Temp ax (°C)	37.11 (0.56)	37.13 (0.64)	37.05 (0.72)
SaO ₂ (%)	98.3 (1.1)	98.10 (1.70)	97.29 (1.35)
VC (l)	526.34 (68.46)	417.89 * (129.64)	528.55 (73.11)
FR (mrm)	18.54 (4.94)	13.24 * (4.62)	18.3 (5.04)
VM (l/min)	9.93 (3.21)	5.27 * (1.66)	10.05 (2.59)
FiO ₂ (%)	41.98 (5.95)	67.47 * (20.13)	45.25 (7.35)
PEEP (cmH ₂ O)	4.21 (3.28)	4.14 * (3.14)	4.77 (3.66)
Pplatô (cmH ₂ O)	21.03 (6.70)	16.69 * (4.87)	21.66 (7.43)

Resultados expressos como média (\pm desvio-padrão).

* diferença significativa comparada ao basal 1, $p < 0.05$.

QUADRO 3. Pressão arterial e intramucosa de CO₂, bicarbonato arterial, pH intramucoso gástrico, pH intramucoso *standard* e pH arterial basais, durante hipercapnia e no retorno à normocapnia.

	Basal 1	Hipercapnia	Basal 2
PaCO ₂ (mmHg)	33.89 (6.13)	56.75 * (11.02)	35.26 (6.79)
PiCO ₂ (mmHg)	38.35 (9.37)	63.87 * (10.06)	46.78 (11.74)
HCO ₃ (mEq/l)	22.28 (5.09)	24.26 (4.76)	22.5 (5.28)
pHim	7.31 (0.15)	7.12 * (0.11)	7.23 (0.12)
pHi standard	7.35 (0.11)	7.35 (0.09)	7.28 (0.08)
pH arterial	7.43 (0.06)	7.24 * (0.08)	7.41 (0.08)

Resultados expressos como média (\pm desvio-padrão)

* diferença significativa comparada ao basal 1, $p < 0.05$.

A permanência média dos pacientes na UTI foi 32.4 ± 43.07 dias, com 30.8 ± 44.02 dias em ventilação mecânica. Dos 10 pacientes, 5 foram a óbito, 1 na enfermaria e 4 na UTI.

Não houveram efeitos colaterais.

DISCUSSÃO

VI - DISCUSSÃO

A literatura demonstra claramente que a tonometria gástrica assume atualmente, um papel fundamental na monitoração da oxigenação setorial de pacientes gravemente enfermos. Seu valor como índice prognóstico e como guia terapêutico já foi largamente comprovado. Este trabalho, no entanto, acrescenta substancial discussão na sua interpretação, valorizando sobremaneira sua capacidade em traduzir o equilíbrio ácido-básico nas camadas mais superficiais do trato gastrointestinal. Além disso, possibilita ao clínico avançar no entendimento da hipercapnia aguda interagindo no pH intramucoso gástrico, ou melhor, no *pHi standard*.

Os efeitos da hipercapnia sobre as várias secreções digestivas foram pobremente documentados (7). Em cães, inalação de CO₂ resultando numa PaCO₂ > 100 mmHg e pH arterial 6.9 por 3 horas, resultou em erosões hemorrágicas da mucosa do TGI. Isto não ocorreu com α -bloqueadores. Portanto, estas erosões não estão relacionadas à hiperacidez gástrica, mas provavelmente ao comprometimento da perfusão da mucosa induzida pela intensa estimulação simpatoadrenérgica (83). Se hipercapnia aumenta o risco de sangramento gastrointestinal agudo permanece em questão. Isto pode ser de interesse para o intensivista, na medida que a produção de H⁺ participa da patogênese do sangramento gastrointestinal agudo, associado com falência respiratória, hipotensão arterial, e sepse (82). Também não se conhece o efeito da acidose respiratória, no cenário clínico, sobre a perfusão esplâncnica. Consequências sobre a perfusão intestinal e hepática são de interesse especial porque redução no fluxo sanguíneo destes órgãos pode precipitar o desenvolvimento de DMOS, a principal causa de óbito em UTI (7). Os resultados do presente estudo, mostraram que 5 pacientes antes da hipercarbica apresentavam uma relação pH arterial-intramuscular ≥ 0.13 e apenas 3, após a hipercapnia, levantando a possibilidade que a hipercarbica, nessas situações específicas, poderia aumentar o fluxo sanguíneo esplâncnico, promovendo melhor perfusão tecidual.

Num estudo realizado por Fiddian-Green *et al* (30), foi concluído que o *pHim* foi o melhor indicador de grave hemorragia associada com ulceração de estresse em 103 pacientes gravemente enfermos e voluntários sadios. O tratamento com antiácido não previniu

sangramento por ulceração de estresse nestes pacientes, cuja DO_2 para o estômago parece ter sido prejudicada. O achado de um baixo pHim em pacientes com múltiplos fatores de risco para sangramento por ulceração de estresse é causa para séria preocupação. O prejuízo na oxigenação da mucosa gástrica é a causa provável de úlceras de estresse em pacientes gravemente enfermos (16).

Tonometria gástrica fornece uma medida indireta da adequação da oxigenação e fluxo sanguíneo esplâncnico e do estado ácido-básico da mucosa gástrica, pelo pHim gástrico (30,36). A medida do pHim é a soma de vários efeitos determinantes de acidose intramucosa gástrica incluindo retrodifusão, balanço ácido-básico sistêmico e o grau de hidrólise de ATP não revertida (hipóxia tecidual). Neste estudo, o efeito da retrodifusão foi teoricamente abolido pelo uso de bloqueadores H_2 , suspensão de antiácidos e de alimentação durante as medidas do pHim. O *pHi standard* elimina a influência do estado ácido-básico sistêmico, fornecendo uma medida mais específica do grau de hidrólise de ATP não revertida ou disóxia presente.

A figura 1 demonstra que o pHim e *pHi standard* foram semelhantes em níveis basais de normóxia, mas diferentes durante hipercapnia aguda.

Durante a hipercapnia e conseqüente acidose respiratória, a $PiCO_2$ aumentou significativamente, sem alteração proporcionada do HCO_3 arterial (figura 4), ocasionando uma queda importante no pHim (figura 2). O *pHi standard* (figura 3), por eliminar a influência do desequilíbrio ácido-básico sistêmico, não alterou significativamente, ou seja, a perfusão da mucosa gástrica foi conservada. Neste modelo de estudo, em que se induziu uma acidose respiratória aguda, o *pHi standard* forneceu uma medida mais fidedigna da disóxia tecidual.

Benjamin *et al* (28) avaliaram os efeitos da hipercapnia aguda sistêmica sobre o pHim em 6 cães. A hipercapnia aguda foi induzida por redução do volume minuto em 3 cães e por adição de CO_2 exógeno no circuito de respiração nos demais. Nos dois modelos de acidose respiratória aguda, hipercapnia sistêmica diretamente elevou a $PiCO_2$, desse modo diminuindo o pHim. Afirmaram que a queda do pHim foi inteiramente devido ao aumento da $PaCO_2$, visto que ocorreu apesar do aumento do HCO_3 arterial e na ausência de isquemia mesentérica.

Observaram um aumento na DO_2 e queda no VO_2 do intestino delgado, embora estatisticamente não significante.

Um pH_{im} anormal diante de uma acidose respiratória ou acidose metabólica não pode ser tomado como evidência de hipoperfusão da mucosa intestinal (16,28). Na determinação de uma acidose intramucosa é necessário considerar o balanço ácido-básico sistêmico ou, alternativamente, calcular o componente disóxico através do pH_i *standard* ou da diferença entre o pH arterial e pH_{im} . Outra possibilidade seria a diferença entre a $PaCO_2$ e $PiCO_2$, com pH intramucoso sendo determinado independentemente do HCO_3 (16). No cenário de acidose respiratória, acidose intramucosa, caracterizando estado disóxico, é definida como um gradiente de pH arterial-intramucoso ≥ 0.13 , para compensar a hipercarbia tecidual (30).

A hipercapnia permissiva aguda no presente estudo foi bem tolerada clinicamente, apesar da não monitorização invasiva de variáveis hemodinâmicas e dos cálculos de oferta e consumo de O_2 . Aparentemente, esta hipercapnia aguda transitória não teve efeito algum sobre a perfusão tecidual esplâncnica, considerando ser a medida do pH_{im} gástrico um método extremamente sensível na determinação precoce de redução no fluxo sanguíneo e balanço ácido-básico tecidual. No entanto, vale considerar que após a hipercarbia houve uma redução, embora não significativa, do número de pacientes com gradiente ≥ 0.13 .

Desta forma, a tonometria gástrica e sua interpretação requer um entendimento global dos mecanismos de equilíbrio do perfil ácido-básico e das variáveis intra e extra-celulares do transporte de oxigênio e do gás carbônico.

CONCLUSÕES

VII - CONCLUSÕES

01. A hipercapnia aguda reduz o pH intramucoso gástrico. Isto se deve à acidose sistêmica gerada pelo aumento súbito da PaCO_2 ;

02. O pH intramucoso *standard* é a melhor forma de interpretar as oscilações do pH intramucoso gástrico “clássico” nos pacientes gravemente enfermos, em virtude da supressão das variáveis sistêmicas sobre o equilíbrio ácido-básico tecidual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FIDDIAN-GREEN R.G. Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1988; 72:128-134.
2. SCHLICHTING E., LYBERG T. Routine blood-gas analysis and gastric tonometry for intramural pH. Lancet. 1993; 341:692-697.
3. FINK M.P. The leaky gut hypothesis: an historical perspective. Crit Care Med. 1990; 18:579-589.
4. FIDDIAN-GREEN R.G., BAKER S. Nosocomial pneumonia in the critically ill: product of aspiration or translocation? Crit Care Med. 1991; 19:763-769.
5. LANDOW L., ANDERSEN L.W. Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. Acta Anaest Scand. 1994; 38:626-639.
6. GUTERREZ G., PALIZAS F., DOGLIO G., et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxigenation in critically ill patients. Lancet. 1992; 339:195-199.

7. FEIHL F., PERRET C. Permissive hypercapnia: how permissive should we be? Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150:1722-1737.
8. CLARK C.H., GUTIERREZ G. Gastric intramucosal pH: a noninvasive method for the indirect measurement of tissue oxygenation. Am J Crit Care. 1992; 2:53-60.
9. BERGOFKY EH. Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers: effects of breathing enriched O₂ mixtures. J Clin Invest. 1964; 43:193-200.
10. FIDDIAN-GREEN R.G., PITTENGER G., WHITEHOUSE W.M. Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. J Surg Res. 1982; 33:39-48.
11. FOLKOW B. Regional adjustments of intestinal blood flow. Gastroenterology. 1967; 52: 423-432.
12. GRANGER D.N., RICHARDSON P.D.I., KVIETYS P.R., MORTALLARO N.A. Intestinal blood flow. Gastroenterology. 1990; 78:837-863.
13. KAMPP M., LUNGREN O., NILSSON N.J. Extravascular shunting of oxygen in the small intestine of the cat. Acta Physiol Scand. 1968; 72:396-403.

14. JODAL M., LUNDGREN O. Plasma skimming in the intestinal tract. Acta Physiologica Scand. 1970; 80:50-60.
15. FINK M.P. Why the GI tract is pivotal in trauma, sepsis, and MOF. Critical Illness. 1991; 6:253-276.
16. FIDDIAN-GREEN R.G. Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance. British Journal of Anaesthesia. 1995; 74:591-606.
17. FIDDIAN-GREEN R.G. Tonometry: theory and applications. Int Care World. 1992; 9:60-65.
18. ANTONSSON J.B., BOYLE C.C., KRUTHOFF K.L., WANG H., SACRISTAN E., ROTHSCHILD H.R., FINK M.P. Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. American Journal of Physiology. 1990; 259: G519-G523.
19. GATTINONI L., FERIANI M. Acid-base derangements in acute renal failure. In: PINSKY M.R., DHAINAUT J-F.A., eds. Pathophysiologic Foundations of Critical Care. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; 610-629.
20. SILEN W. Gastric mucosal defense and repair. In: JOHNSON L.R., CHRISTENSEN J., JACOBSON E.D., WALSH J.H., eds. Physiology of Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press, 1987; 1055-1069.

21. HEARD S.O., HELSMOORTEL C.M., KENT J.C., SHAHNARIAN A., FINK M.P.
Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH. Crit Care Med. 1991; 19:271-274.
22. MAYNARD M., ATKISON S., MASON R., et al. Influence of intravenous ranitidine on gastric intramucosal pH in critically ill patients. Crit Care Med. 1994; 22: A79.
23. WEIL M.H., RACKOW E.C., TREVINO R.P., et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med. 1986; 315:153-156.
24. GUTIERREZ G., BROWN S.D. Gastric tonometry: a new monitoring modality in the intensive care unit. J Intensive Care Med. 1995; 10:34-44.
25. TAKALA J., RUOKONEN E., SUOJARANTA-YLINEN R. Splanchnic region is the main source of hypermetabolism in septic respiratory failure. Clin Nutr. 1991; 10: 3S.
26. HOCHACHKA P.W., MOMMSEN T.P. Protons and anaerobiosis. Science. 1983; 219:1391-1397.

27. GORES G.J., NIEMINEN A-L., WRAY B.E., HERMAN B., LEMASTERS J.J.
Intracellular pH during "chemical hypoxia" in cultured rat hepatocytes.
Protection by intracellular acidosis against the onset of cell death. Journal of Clinical Investigation. 1989; 83:386-396.
28. BENJAMIN E., HANNON E.M., OROPELLO J.M., STERN P., IBERTI T.J.
Effects of systemic respiratory acidosis on gastrointestinal tonometry.
Anesthesiology. 1992; 77: A307.
29. MYTHEN M.G., WEBB A.R. The role of gut mucosal hypoperfusion in the
pathogenesis of post-operative organ dysfunction. Intensive Care Medicine.
1994; 20:203-209.
30. FIDDIAN-GREEN R.G., McGOUGH E., PITTENGER G., et al. Predictive value of
intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration.
Gastroenterology. 1983; 85:613-620.
31. TAKALA J., PARVIAINEN I., SILOAHO M., RUOKONEN E., HAMALAINEN E.
Saline PCO₂ is an important source of error in the assessment of gastric
intramucosal pH. Crit Care Med. 1994; 22:1877-1879.
32. FIDDIAN- GREEN R.G., BAKER S. Predictive value of the stomach wall pH for
complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. Crit
Care Med. 1987; 15:153-156.

33. MYTHEN M.G., WEBB A.R. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. Intensive Care Med .1994; 20:99-104.
34. DOGLIO G.R., PUSAJO J.F., EGURROLA M.A., BONFIGLI G.C., PARRA C., VETERE L., HERNANDEZ S., FERNANDEZ S., PALIZAS F., GUTIERREZ G. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. Crit Care Med . 1991; 19:1037-1040.
35. GUTIERREZ G., BISMAR H., DANTZKER D.R., SILVA N. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. Crit Care Med . 1992; 20:451-457.
36. MAYNARD N., BIHARI D., BEALE R., et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. JAMA . 1993; 270:1203-1210.
37. GRUM C.M. Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. Crit Care Med. 1993; 21: S44-49.
38. GRUM C.M., FIDDIAN-GREEN R.G., PITTENGER G.L., et al. Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. J Appl Physiol. 1984; 56:1065-1069.

39. LINDBOM L., TUMA R.F., ARFORS K.E. Influence of oxygen on perfused capillary density and capillary red cell velocity in rabbit skeletal muscle. Microvasc Res. 1980; 19:197-208.
40. NELSON D.P., KING C.E., DODD S.L., et al. Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog. J Appl Physiol. 1987; 63:387-394.
41. DRAZENOVIC R., SAMSEL R.W., WYLAM W.E., DOERSCHUK C.M., SHUMACKER P.T. Regulation of perfused capillary density in canine intestinal mucosa during endotoxemia. Journal of Applied Physiology. 1992; 72:259-265.
42. FIDDIAN-GREEN R.G., HAGLUND U., GUTIERREZ G., SHOEMAKER W.C. Goals for the resuscitation of shock. Crit Care Med. 1993; 21: S25-31.
43. PRICE H.L., DEUTSCH S., MARSHALL B.E., STEPHEN G.W., BEHAR M.G., NEUFELD G.R. Haemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man with particular reference to the splanchnic circulation. Circ Res. 1966; 18:469-474.
44. BAEK S.M., MAKABALI G., BYRON-BROWN C.W., KUSEK J.M., SHOEMAKER W.C. Plasma expansion in surgical patients with high central venous pressure: the relation-ship of blood volume to hematocrit, CVP, pulmonary wedge pressure, and cardiorespiratory changes. Surgery. 1975; 78:304-315.

45. LANDOW L., PHILLIPS D.A., HEARD S.O., PREVOST D., VANDERSALM T.J., FINK M.P. Gastric tonometry and venous oximetry in cardiac surgery patients. Crit Care Med. 1991; 19:1226-1233.
46. SHOEMAKER W.C., APPEL P.L., KRAM H.B., WAXMAN K., LEE T.C. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest. 1988; 94:1176-1186.
47. MYTHEN M.G., WEBB A.R. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. Archives of Surgery. 1995; 130:423-429.
48. MARIK P.E. Gastric intramucosal pH: a better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. Chest. 1993; 104:225-229.
49. FRIEDMAN G., BERLOT G., KAHN R.J., VINCENT J-L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. Crit Care Med. 1995; 23:1184-1193.
50. UUSARO A., RUOKONEN E., TAKALA J. Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. British Journal of Anaesthesia. 1995; 74:149-154.

51. MOHSENFAR Z., HAY A., HAY J., et al. Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. Ann Intern Med. 1993; 119:794-798.
52. DANTZKER D. The gastrointestinal tract: The canary of the body? JAMA. 1993; 270:1247-1248.
53. DRIES D.J. Permissive Hypercapnia. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 1995; 39:984-989.
54. GENTILELLO L.M., ANARDI D., MOCK C., et al. Permissive Hypercapnia in Trauma Patients. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 1995; 39:846-852.
55. MARINI J.J. Lung mechanics in the adult respiratory distress syndrome. Recent conceptual advances and implications for management. Clin Chest Med. 1990; 11:673-690.
56. ALBELDA S.M., GEFTER W.B., KELLEY M.A., EPSTEIN D.M., MILLER W.T. Ventilator induce subpleural air cysts: clinical, radiographic, and pathologic significance. Am Rev Respir Dis. 1983; 127:360-365.

57. TUXEN D.V., LANE S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. Am Rev Respir Dis. 1987; 136:872-879.
58. PERRET C., FEIHL F. Respiratory failure in asthma: management of the mechanically ventilated patient. In: Vincent J.L., ed. Update in intensive care medicine. Berlin: Springer, 1992; 364-371.
59. KOLOBOW T., MORETTI M.P., FUMAGALLI, R., MASCHERONI, D., PRATO P. Severe impairment of lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis, 1987; 135:312 -315.
60. DREYFUSS D., SOLER P., BASSER G., SAUMON G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis, 1988; 137:1159-1164.
61. TUXEN D.V. Permissive Hypercapnia. In: TOBIN M.J. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. New York: McGraw-Hill, 1994; 371-392.
62. NUNN J.F. Applied respiratory physiology. Chap. 27: The effects of changes in carbon dioxide tension. 3rd ed. London: Butterworth, 1987; 460-470.
63. THOMAS R.C. Experimental displacement of intracellular pH and the mechanism of its subsequent recovery. J. Physiol (Lond) 1984; 354:3-22P.

64. GENNARI F.J., COHEN J.J. Chap 2: Intracellular acid-base physiology. In: COHEN J.J.; KASIRER J.P. eds. Acid-base. Boston: Little, Brown and Company, 1982; 25-40.
65. SIESJÖ B.K. Brain energy metabolism. Chap. 10: Carbon dioxide and brain energy metabolism. Chichester: Wiley. 1978; 288-323.
66. SIESJÖ B.K., FOLBERGROVA J., MACMILIAN V. The effect of hypercapnia upon intracellular pH in the brain, evaluated by the bicarbonate-carbonic acid method and from the creatine phosphokinase equilibrium. *J. Neurochem* 1972; 19:2483-2495.
67. TANG W.C., WEIL M.H., GAZMURI R.J., BISERA J., RACKOW E.C. Reversible impairment of myocardial contractility due to hypercarbic acidosis in the isolated perfused rat heart. Crit Care Med, 1991; 19:218-224.
68. WALLEY K., LEWIS T.H., WOOD, L.D.H. Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. *Circ Res* 1990;67:628-635.
69. CASE, R.B., GREENBERG H., MOSKOWITZ R. Alternations in coronary sinus PO₂ and O₂ saturation resulting from PCO₂ changes. *Cardiovasc Res* 1975;9:167-177.

70. WAXELS J.C., MJOS O.D. Effects of carbon dioxide and pH on myocardial function in dogs with acute left ventricular failure. *Crit Care Med* 1987;15:1116-1120.
71. PRYS-ROBERTS C., KELMAN G.R., GREENBAUM R.; ROBINSON R.H. Circulatory influences of artificial ventilation during nitrous oxide anaesthesia in man. II: Results: The relative influence of mean intrathoracic pressure and arterial carbon dioxide tension. *Br J Anaesth* 1967;39:533-548.
72. ROTHE C.F., FLANAGAN A.D., MAAS-MORENO, R.L. Reflex control of vascular capacitance during hypoxia, hypercapnia or hypoxic hypercapnia. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68:384-391.
73. VIITANEN A., SALMANPERÄ M., HEINONEN J. Right ventricular response to hypercarbia after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73:393-400.
74. HARPER A.M., GLASS H.I. Effects of alterations in the arterial carbon dioxide tension of the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28:449-452.
75. MILLER J.D. Cerebral blood flow variations with perfusion pressure and metabolism. In: WOOD J.D. ed. *Cerebral blood flow. Physiologic and clinical aspects*. New York: McGraw-Hill, 1987; 119-130.

76. LANIER W.L., WEGLINSKY M.R. Intracranial pressure. In: CUCCHIARA R.F., MICHENFELDER J.D., eds. Clinical neuroanesthesia. New York: Churchill Livingstone, 1991; 77-110.
77. KACMAREK R.M., HICKLING K.G. Permissive hypercapnia. Respir Care. 1993; 38:373.
78. KIDDER G.W., MONTGOMERY C.W. CO₂ diffusion into frog gastric mucosa as rate-limiting factor in acid secretion. Am J Physiol. 1974; 227:300-304.
79. PIHL B.G., POHL A.L., DICKENS R.A., GLTZER D. J. Effect of chronic hypercapnia on gastric acid secretion in the dog. Ann Surg. 1967; 165:254-266.
80. HO M. M., OGLE C.W., DAI S. Effects of morphine, hypoxaemia and hypercapnia and hypoxia in the etiology of peptic ulceration in patients with chronic obstructive pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis. 1964; 89:127-139.
81. ELLISON L.T., ELLISON R.G. CARTER C.H., DANIELL D., MOORE V.A. The role of hypercapnia and hypoxia in the etiology of peptic ulceration in patients with chronic obstructive pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis. 1964; 89:909-916.
82. STRIETER R.M., LYNCH J. Complications in the ventilated patient. Clin Chest Med. 1988; 9:127-139.

83. ABDEL-RASSOUL M., DeBELLIS J., STEIN M. Acute gastrointestinal bleeding during experimental hypercarbia. Chest. 1977; 71:514-20.
84. TASHKIN D.P., GOLDSTEIN P.J., SIMMONS D.H. Effect of acute respiratory acidosis on mesenteric circulation of dogs. Am J Physiol. 1969; 217:1549-1558.
85. TZOUANAKIS A.E., NGUYEN T., TAO W., MATHEIS E.J., TRABER D.T., ZWISCHENBERGER J.B., BIDANI A. Effect of permissive hypercapnia on renal and mesenteric blood flow in an ovine model. Am Rev Respir Dis. 1993; 147:A891.
86. NEFF T.A., PETTY T.L. Tolerance and survival in severe chronic hypercapnia. Arch Intern Med. 1972; 129:591-606.
87. HICKLING K.G., HENDERSON S.J., JACKSON R.. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1990; 16: 372.
88. THORENS J.B., JOLLIET P., RITZ M., CHEVROLET J.C. Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1996; 22:182-191.

89. GOMES VIANNA L., KOULOURIS N., LANIGAN C., MOXHAM J. Effect of acute hypercapnia on limb muscle contractility in humans. J Appl Physiol. 1990; 69:1486-1493.

ANEXO

	Início tempo de equilíbrio	Fim tempo de equilíbrio	PaCO ₂	PiCO ₂	HCO ₃	pHim	pHi standard
Basal							
Hipercapnia							
Normocapnia							

$$\text{pHim} = 6,1 + \log \text{HCO}_3 / \text{PiCO}_2 \times 0.03$$

$$\text{pHi standard} = 7.40 - \log \text{PiCO}_2 / \text{PaCO}_2$$

**TCC
UFSC
CM
0327**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0327

Autor: Wiltgen, Janete Eu

Título: Efeito da hipercapnia aguda sobr



972802657

Ac. 253483

Ex.1 UFSC BSCCSM