

Liliane Nardelli<sup>1</sup>, Patricia Rieken Macedo Rocco<sup>2</sup>, Cristiane Sousa Nascimento Baez Garcia<sup>3</sup>

## Controvérsias acerca da acidose hipercápnica na síndrome do desconforto respiratório agudo

*Controversies involving hypercapnic acidosis in acute respiratory distress syndrome*

1. Mestre, Pesquisadora do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

2. Doutora, Professora Associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

3. Pós-Doutora, Pesquisadora do Laboratório de Investigação Pulmonar, (IBCCF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Submetido em 18 de Setembro de 2009  
Aceito em 19 de Novembro de 2009

### Autor para correspondência:

Patricia Rieken Macedo Rocco  
Laboratório de Investigação Pulmonar  
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro Centro de Ciências da Saúde, Avenida Carlos Chagas Filho, s/n, Bloco G-014 - Cidade Universitária - Ilha do Fundão  
CEP: 21941-902 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.  
Fone: +55 (21) 2562-6530/ Fax: +55 (21) 2280-8193  
E-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

### RESUMO

A síndrome do desconforto respiratório agudo é caracterizada por uma reação inflamatória difusa do parênquima pulmonar induzida por um insulto direto ao epitélio alveolar (síndrome do desconforto respiratório agudo pulmonar) ou indireto por meio do endotélio vascular (síndrome do desconforto respiratório agudo extrapulmonar). A principal estratégia terapêutica da síndrome do desconforto respiratório agudo é o suporte ventilatório. Entretanto, a ventilação mecânica pode agravar a lesão pulmonar. Nesse contexto, uma estratégia ventilatória protetora com baixo volume corrente foi proposta. Tal estratégia reduziu a taxa de mortalidade dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, porém acarretou acidose hipercápnica. O presente artigo apresenta uma revisão da literatura acerca dos efeitos da acidose

hipercápnica na síndrome do desconforto respiratório agudo. Para tal, realizou-se uma revisão sistemática da literatura científica conforme critérios já estabelecidos para análise documental incluindo artigos experimentais e clínicos sobre o tema, usando-se como bases de dados MedLine, LILACS, SciElo, PubMed, Cochrane. A acidose hipercápnica é defendida por alguns autores como moduladora do processo inflamatório da síndrome do desconforto respiratório agudo. Entretanto, estudos clínicos e experimentais acerca dos efeitos da acidose hipercápnica têm demonstrado resultados controversos. Logo, é fundamental a realização de mais pesquisas para elucidar o papel da acidose hipercápnica na síndrome do desconforto respiratório agudo.

**Descritores:** Síndrome do desconforto respiratório agudo; Hipercapnia permissiva; Acidose hipercápnica; Inflamação

### INTRODUÇÃO

O benefício de se ventilar um paciente com lesão pulmonar aguda (LPA)/síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) utilizando estratégia ventilatória protetora já é consenso na literatura<sup>(1,2)</sup>, pois o ajuste inapropriado dos parâmetros ventilatórios pode induzir e/ou exacerbar uma inflamação pulmonar e sistêmica<sup>(3,4)</sup> levando a disfunção de múltiplos órgãos<sup>(5,6)</sup> e contribuindo para um pior prognóstico dos pacientes com LPA/SDRA. A estratégia ventilatória protetora, que consiste em reduzir o volume corrente para 6 ml/kg e limitar a pressão de platô na abertura das vias aéreas em 30-35 cmH<sub>2</sub>O, se por um lado reduz o estresse pulmonar por outro acarreta uma condição referida como hipercapnia permissiva, com conseqüente acidose respiratória.<sup>(1,2)</sup>

Os efeitos da acidose hipercápnica na LPA/SDRA ainda não são completamente compreendidos. Existem evidências de que a acidose hipercápnica possa, por si

só, reduzir a lesão pulmonar por modular o processo inflamatório.<sup>(7)</sup> No entanto, os resultados dos estudos experimentais são controversos, com alguns trabalhos não mostrando melhora<sup>(8)</sup> e outros mostrando piora<sup>(9)</sup> da lesão pulmonar. As controvérsias dos estudos experimentais podem ser atribuídas a: (1) a forma de indução da hipercapnia, por meio da alteração dos parâmetros ventilatórios<sup>(8)</sup> ou mediante a administração de uma mistura gasosa carbogênica no ramo inspiratório do circuito de ventilação mecânica;<sup>(7,9)</sup> e (2) o modelo de LPA/SDRA utilizado. Além disso, vale ressaltar que, até o momento, desconhece-se a tolerância do organismo humano à acidose hipercápnica.

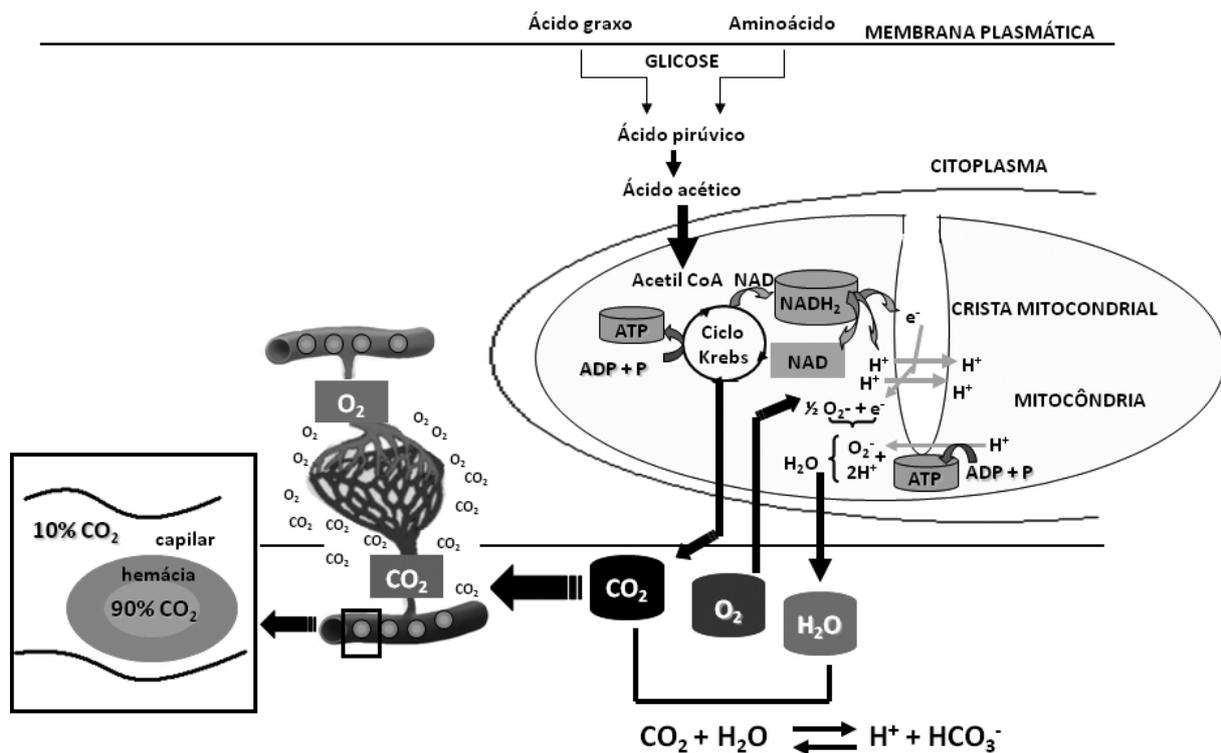
Durante anos, a acidose hipercápnica foi tratada com bicarbonato de sódio, sendo recomendado seu uso pela ARDSNet que descreve a importância do tamponamento da acidose e da correção parcial da hipercapnia para melhora da sobrevivência dos pacientes com LPA/SDRA.<sup>(2)</sup> No entanto, o impacto do tamponamento da acidose hipercápnica com bicarbonato de sódio na mortalidade dos pacientes portadores da LPA/SDRA necessita ser elucidado.

O presente artigo discute as controvérsias acerca da acidose hipercápnica bem como os possíveis efeitos terapêuticos do tamponamento na LPA/SDRA.

### A química do CO<sub>2</sub>

A principal função da ventilação é eliminar o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), produto final da respiração celular aeróbica (Figura 1). As moléculas de CO<sub>2</sub> são eliminadas pela célula, enquanto as moléculas de hidrogênio (H<sup>+</sup>) são recolhidas por moléculas de NAD, que passam a NADH<sub>2</sub> (transportador de íons hidrogênio). Em algumas reações, as moléculas de ADP são fosforiladas gerando moléculas de ATP, nas quais uma boa parte da energia celular fica armazenada. O transportador NADH<sub>2</sub> entrega os íons H<sup>+</sup> para uma cadeia de citocromos na crista mitocondrial liberando energia. Os íons H<sup>+</sup> reagem com moléculas de oxigênio (O<sub>2</sub>) formando a água (H<sub>2</sub>O).

O CO<sub>2</sub> liberado pela célula no meio extracelular é transportado pelo sangue aos pulmões dissolvido no plasma, como íons bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) e ligado a hemoglobina (carbamino-hemoglobina) e a outros compostos carbamínicos. Somente uma pequena parte do CO<sub>2</sub> proveniente das células (10%) é transportada dissolvida no plasma, sendo que a maior parte (90%) penetra nas hemácias. Dentro das hemácias, o CO<sub>2</sub> se combina com a água formando ácido carbônico que se dissocia em H<sup>+</sup> e HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Ao contrário do plasma, essa reação química dentro da hemácia é catalisada pela anidrase carbônica aí presente (Figura 2).

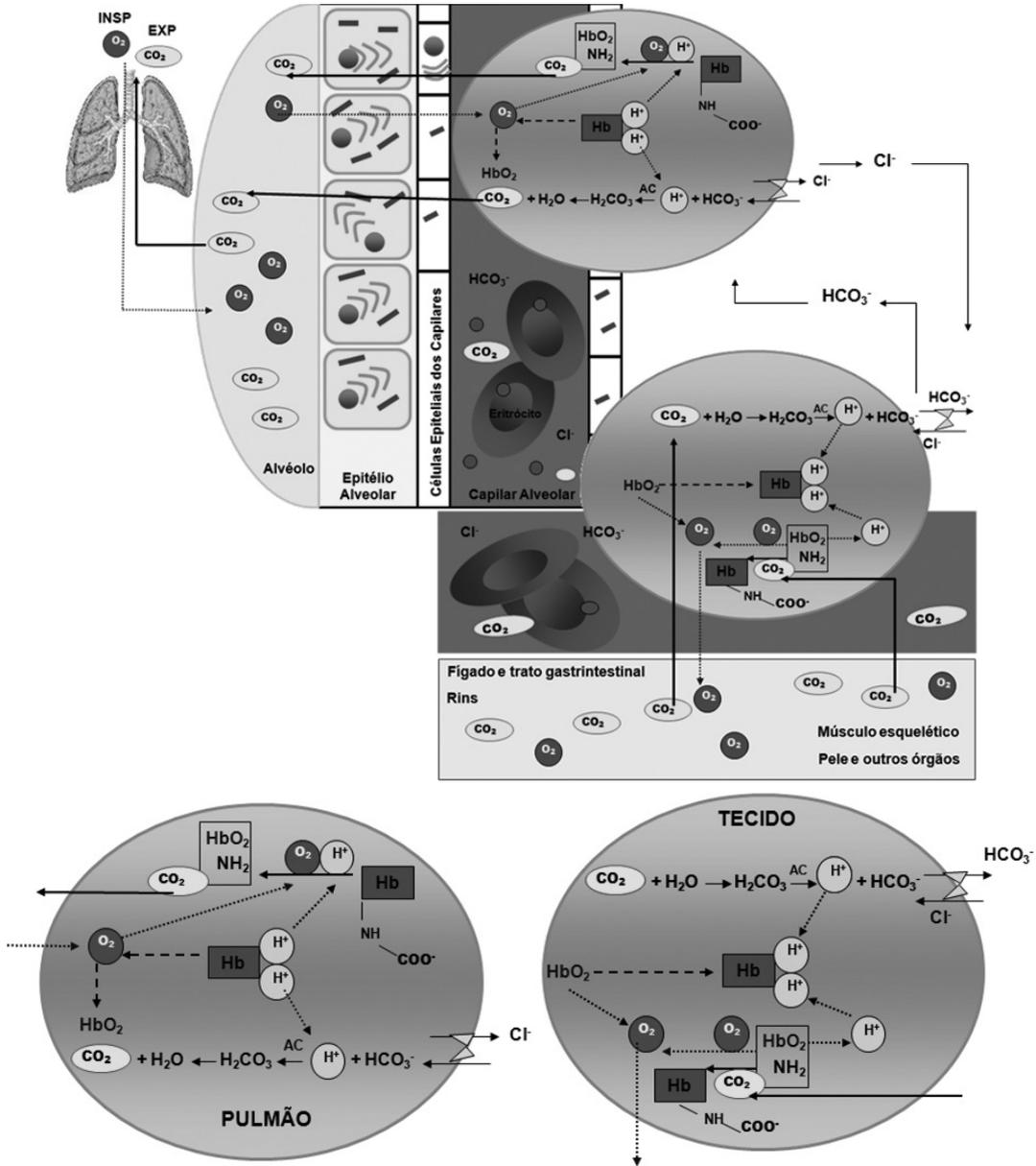


**Figura 1 – O dióxido de carbono e a respiração celular.**

O CO<sub>2</sub> é um dos produtos finais da respiração celular. A captação do CO<sub>2</sub> produzido pelas células e seu transporte até o pulmão, onde participa da troca gasosa, é feito pelo sangue. Uma pequena parte do CO<sub>2</sub> proveniente das células (10%) está dissolvida no plasma e a maior parte (90%) penetra nas hemácias. O CO<sub>2</sub> reage com a H<sub>2</sub>O formando o ácido carbônico que se dissocia rapidamente formando os íons HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> e H<sup>+</sup>. Quando essa reação acontece dentro da hemácia é catalisada pela enzima anidrase carbônica aí presente.

Normalmente, a ventilação alveolar é ajustada para manter a pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial ( $PaCO_2$ ) em torno de 35-45 mmHg. As variações da  $PaCO_2$  são percebidas pelos quimiorreceptores centrais e periféricos. Quando a ventilação alveolar encontra-se aumentada (hiperventilação) ou diminuída (hipoventilação) em relação à pro-

dução de  $CO_2$ , ocorre um distúrbio ácido-base respiratório. Quando a eliminação de  $CO_2$  é insuficiente em relação à taxa de produção dos tecidos, a  $PaCO_2$  aumenta, assim como a concentração de íons  $H^+$  e  $HCO_3^-$ , de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, resultando em uma acidose respiratória.<sup>(10)</sup>



**Figura 2 – Transporte de dióxido de carbono dos tecidos para o pulmão.**

Tanto na periferia quanto no pulmão, a maior parte do transporte do  $CO_2$  se dá dentro do eritrócito, onde está presente a anidrase carbônica. Na periferia do organismo, o  $CO_2$  se difunde dos tecidos para o interior dos capilares vizinhos. Nos pulmões, o  $CO_2$  segue um caminho inverso se difundindo dos capilares pulmonares para o interior dos alvéolos. Nesse contexto, as reações também são contrárias. Na periferia, a oxihemoglobina ( $HbO_2$ ) se dissocia em hemoglobina reduzida ( $Hb$ ) e  $O_2$ . A  $Hb$  tampona os íons  $H^+$  liberados da reação do  $CO_2$  com a  $H_2O$  bem como o íon  $H^+$  liberado da reação dos compostos carbamínicos. O  $O_2$  vai para os tecidos e órgãos periféricos. Nos capilares pulmonares, a hemoglobina reduzida ( $Hb$ ) se dissocia dos íons  $H^+$  e se liga ao  $O_2$  formando  $HbO_2$ . A reoxigenação da  $Hb$  nos pulmões é facilitada pela intensa liberação dos íons  $H^+$ , que serão necessários nas reações com os íons bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) e com os compostos carbamínicos. Na periferia, cerca de  $\frac{3}{4}$  do  $HCO_3^-$  sai do eritrócito por meio de um transporte de  $HCO_3^-/Cl^-$  (desvio de cloreto) e o mecanismo inverso ocorre nos eritrócitos dos capilares pulmonares.  $HbO_2$  = oxihemoglobina;  $Hb$  = hemoglobina reduzida;  $AC$  = anidrase carbônica;  $EXP$  = expiração;  $INSP$  = inspiração.

## Hipercapnia na LPA/SDRA: da bancada à prática clínica

### Estudos experimentais

Estudos experimentais relatam resultados controversos acerca dos efeitos da hipercapnia na LPA/SDRA. A acido-

se respiratória induzida pela hipercapnia pode melhorar, atenuar e, por vezes, piorar a lesão pulmonar (Quadro 1). Uma vez que os resultados parecem diferir em função do modelo usado para induzir LPA/SDRA, os dados expostos serão discutidos inicialmente seguindo essa linha.

**Quadro 1 – Estudos experimentais acerca dos efeitos da acidose hipercápnica na lesão pulmonar aguda e na lesão pulmonar induzida pelo ventilador**

Animal	Modelo de lesão pulmonar	Hipercapnia	Resultados	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	pH	Tempo
Coelhos <i>ex vivo</i> (11)	1. LPA induzida pela adição de purina e xantina oxidase.	adição de FiCO <sub>2</sub> = 5% ou 25%	Atenuação da lesão pulmonar, possivelmente através da inibição da xantina oxidase endógena.	~32 (5%) e ~120,2 (25%)	~7,39 (5%) e ~6,84 (25%)	25 min
	2. LPA induzida por isquemia-reperusão			~31 (5%) e ~113 (25%)	~7,44 (5%) e ~6,89 (25%)	3 h
Coelhos <i>ex vivo</i> (7)	LPA induzida por isquemia-reperusão	adição de FiCO <sub>2</sub> = 25%	Melhora da função pulmonar e redução da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.	~110	~7	40 min
Coelhos <i>in vivo</i> (12)	LPA induzida por isquemia-reperusão	adição de FiCO <sub>2</sub> = 12%	Preservação da mecânica pulmonar, atenuação da inflamação pulmonar, e redução da lesão mediada por radicais livres.	~101	~7,1	1 h e 45 min
Coelhos <i>ex vivo</i> (24)	LPIV por barotrauma	adição de CO <sub>2</sub> para uma PaCO <sub>2</sub> = 70-100 mmHg	Redução da gravidade da LPIV, por atenuar o aumento induzido pelo barotrauma da produção de NO, do ganho de peso, do coeficiente de filtração capilar e conteúdo de proteína e hemoglobina no BALF.	~105	~6,93	60 min
Coelhos <i>in vivo</i> (25)	LPIV por volutrauma	adição de FiCO <sub>2</sub> = 12%	Redução da gravidade da LPIV, por atenuar o aumento da relação peso seco/peso úmido do pulmão, da concentração de proteína no BALF, e da lesão pulmonar.	80-100	~7,1	4 h
Ratos <i>in vivo</i> (13)	LPA induzida por isquemia-reperusão	adição de FiCO <sub>2</sub> = 2,5%, 5%, 10% e 20%	Preservação da mecânica pulmonar, atenuação do extravasamento de proteína e melhora a oxigenação. Proteção tanto de forma profilática (15 min antes) quanto terapêutica (15 min após a reperusão), sendo esta dose-dependente com uma menor efeito protetor com FiCO <sub>2</sub> acima de 5%.	57,4 - 62,5	7,11 - 7,19	?
Ratos <i>in vivo</i> (15)	LPA induzida por instilação intratraqueal de <i>E. coli</i>	Adição de CO <sub>2</sub> = 12% antes da (profilática) ou 30 min após (terapêutica) a instilação.	A acidose hipercápnica atenuou a LPA induzida por endotoxina, com eficácia tanto profilática quanto terapêutica. Suas ações benéficas não foram mediadas pela inibição da nitração de proteínas induzida peroxinitrito.	70-80	~7,1	4 h profilática 6 h terapêutica

Continua

Quadro 1 – Continuação

Animal	Modelo de lesão pulmonar	Hipercapnia	Resultados	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	pH	Tempo
Ratos <i>ex vivo</i> <sup>(28)</sup>	LPIV por volutrauma	12% CO <sub>2</sub>	Comparada com a normocapnia, a acidose hipercápnica reduziu a capacidade das células pulmonares para reparar a lesão da membrana plasmática.	119	7,01	20 min
Coelhos <i>in vivo</i> <sup>(9)</sup>	LPA induzida por administração intravenosa de LPS de <i>E. coli</i>	redução da frequência respiratória	Aumento do conteúdo de proteínas e de células no BALF, da expressão de NO sintase, da formação de metabólitos do NO e da relação peso seco/peso úmido do pulmão, além do agravamento das alterações histológicas.	~ 60	~7,17	6 h
Coelhos <i>in vivo</i> <sup>(26)</sup>	LPIV por barotrauma	adição de CO <sub>2</sub> para uma PaCO <sub>2</sub> = 65-75 mmHg	Proteção contra a LPIV, não havendo alteração da oxigenação, do conteúdo de citocinas no BALF, da relação peso seco/peso úmido e histológica.	65 - 75	~ 7,25	6 h
Ratos <i>in vivo</i> <sup>(8)</sup>	LPA induzida por instilação intratraqueal de <i>E. coli</i>	adição de FiCO <sub>2</sub> = 5%	A acidose hipercápnica não alterou a magnitude da LPA induzida pela instilação intratraqueal de <i>E. coli</i> na presença ou ausência de antibióticos.	~64	~7,17	6 h
Ratos <i>in vivo</i> <sup>(16)</sup>	LPA induzida por instilação intratraqueal de <i>E. coli</i>	adição de FiCO <sub>2</sub> = 5%	Piora da LPA induzida por infecção bacteriana, sugerindo-se um efeito imunossupressor.	~55,6	~7,36	2 dias
Ratos <i>in vivo</i> <sup>(18)</sup>	LPA induzida por instilação intratraqueal de <i>E. coli</i>	adição de FiCO <sub>2</sub> = 5%	Atenuação do aumento da pressão de via aérea e da redução da complacência pulmonar e da PaO <sub>2</sub> , sendo a sua ação neutrófilo-independente.	~61,5	~7,13	6 h
Coelhos <i>in vivo</i> <sup>(19)</sup>	LPA induzida por instilação intratraqueal de <i>E. coli</i>	redução da frequência respiratória	Aumento das espécies reativas de nitrogênio, do conteúdo de neutrófilos no BALF e da mieloperoxidase, da adesão neutrofílica via aumento na expressão de moléculas de adesão.	55-65	?	4 h
Porcos <i>in vivo</i> <sup>(39)</sup>	Animais normais	adição de CO <sub>2</sub> para uma PaCO <sub>2</sub> = 35-45, 50-60, 60-70, 90-100 e 110-120 mmHg	Uma exposição de curta duração à acidose respiratória diminui a contratilidade diafragmática, proporcionalmente ao grau de hipercapnia, e essa alteração foi parcialmente revertida 60 min. após cessada a exposição.	~40, ~54, ~68, ~95 e ~116, respectivamente	~7,46, ~7,34, ~7,27, ~7,03 e ~6,98, respectivamente	~15 min em cada nível de PaCO <sub>2</sub>
Ratos <i>in vivo</i> <sup>(20)</sup>	LPA induzida por sepse precoce (6 h) ou prolongada (96 h) resultante da CLP	adição de FiCO <sub>2</sub> = 5%	Na sepse precoce, atenuação do desenvolvimento e da gravidade da hipotensão, e redução do acúmulo de lactato e dos níveis venosos centrais de oxihemoglobina, da infiltração neutrofílica no BALF e da relação peso seco/peso úmido do pulmão. Na sepse prolongada, redução dos índices histológicos da lesão pulmonar.	~60	7,10 - 7,30	3 h

LPA – lesão pulmonar aguda; FiCO<sub>2</sub> – fração inspirada de gás carbônico; NO – óxido nítrico; BALF - fluido de lavado broncoalveolar; CLP - ligadura e perfuração de ceco.

### Hipercapnia na LPA/SDRA induzida por isquemia-reperfusão

Alguns estudos experimentais com LPA induzida por isquemia-reperfusão mostraram o efeito protetor da acidose hipercápnica.<sup>(7,11)</sup> Entretanto, algumas dúvidas perduram no que concerne o papel protetor da acidose hipercápnica, isto é, se os efeitos finais estariam relacionados ao CO<sub>2</sub> ou ao pH ácido, já que o tamponamento da acidose hipercápnica não protegeu os pulmões da lesão induzida por isquemia-reperfusão.<sup>(7)</sup> Ademais, esses estudos foram realizados *ex vivo*, limitando o entendimento acerca do papel sistêmico da acidose hipercápnica.

Para contornar essas limitações, Laffey et al. realizaram estudos *in vivo* em modelos de LPA induzida por isquemia-reperfusão.<sup>(12,13)</sup> Primeiramente, avaliaram em coelhos o efeito da ventilação mecânica com uma mistura gasosa com 12% de CO<sub>2</sub> e 75% de O<sub>2</sub> balanceada com N<sub>2</sub> por um período de 90 minutos em modelo de isquemia-reperfusão pulmonar.<sup>(12)</sup> Os autores constataram melhora da função pulmonar e redução da permeabilidade alvéolo-capilar, sugerindo efeito benéfico da acidose hipercápnica. Posteriormente, avaliaram novamente os efeitos da hipercapnia terapêutica (elevação deliberada do CO<sub>2</sub> inspirado), porém agora em um modelo de LPA induzida por isquemia-reperfusão mesentérica mostrando que as alterações da permeabilidade microvascular pulmonar, da complacência e da oxigenação foram atenuadas, porém os resultados não foram significativos.<sup>(13)</sup> O que se pode especular acerca destes resultados é que os parâmetros de mecânica e oxigenação podem não ser ideais para a avaliação dos efeitos do CO<sub>2</sub>, principalmente se a ação deste for mais a níveis celulares e moleculares. A despeito disso, vale ressaltar que este modelo experimental é altamente relevante para o contexto clínico devido ao papel da LPA/SDRA extrapulmonar tanto pelos seus fatores etiológicos quanto pela sua alta mortalidade.<sup>(14)</sup> Cabe ressaltar que em nenhum dos modelos *in vivo* de LPA/SDRA induzida por isquemia-reperfusão foi feito o tamponamento da acidose hipercápnica, a fim de separar os efeitos do CO<sub>2</sub> e do pH e dessa maneira determinar quem é responsável pelo efeito protetor.

### Hipercapnia na LPA/SDRA induzida por pneumonia (LPA/SDRA pulmonar) e sepse (LPA/SDRA extrapulmonar)

Em modelo de LPA induzida por instilação intratraqueal de lipopolissacarídeo (LPS) de *E. coli*, a hipercapnia, induzida pela inalação de uma mistura gasosa contendo altas concentrações de CO<sub>2</sub>, melhorou a troca gasosa e reduziu o infiltrado inflamatório pulmonar bem como

diminuiu a concentração dos produtos finais do óxido nítrico (NO) como nitrato, nitrito e nitrosotiol no fluido do lavado broncoalveolar (BALF) e no tecido pulmonar.<sup>(15)</sup> Contrariamente, Lang et al. evidenciaram que a hipercapnia, quando induzida por modificações na frequência respiratória, agravou a LPA induzida por administração intravenosa de LPS de *E. coli*, aumentando o conteúdo de proteínas e de células no BALF e a relação peso seco/peso úmido e piorando as alterações histológicas.<sup>(9)</sup> Além disso, a expressão de NO sintase e a formação de metabólitos do NO foram maiores nos grupos LPS sob condições de hipercapnia. Embora ambos os estudos diverjam em relação ao modelo animal, à forma de administração do LPS e, acima de tudo, ao método de indução da hipercapnia, a conclusão do estudo de Lang et al. de que a hipercapnia permissiva amplifica a lesão pulmonar merece uma análise cuidadosa, pois de fato ainda não se sabe nem quais são os efeitos da hipercapnia, nem se a diminuição do pH resultante do aumento do CO<sub>2</sub> poderia estar exercendo algum efeito nesse modelo.

A partir de 2005, o grupo de Laffey realizou uma série de estudos objetivando entender os mecanismos da acidose hipercápnica induzida por inalação de CO<sub>2</sub> em modelo de LPA induzida por pneumonia bacteriana em ratos mediante instilação intratraqueal de *E. coli*,<sup>(8,16-18)</sup> entretanto, os resultados foram mais uma vez controversos.

Uma vez que nas unidades de terapia intensiva usualmente associa-se o uso de antibióticos às estratégias ventilatórias, o grupo de Laffey avaliou também a influência da antibioticoterapia (100 mg/kg de ceftriaxona intravenosa). Contrariamente aos achados obtidos pelo mesmo grupo na LPA induzida por instilação intratraqueal de LPS de *E. coli*,<sup>(15)</sup> neste modelo de LPA induzida pela instilação intratraqueal de bactéria viva a gravidade da lesão pulmonar não foi modulada pela acidose hipercápnica nem na presença nem na ausência de antibioticoterapia.<sup>(8)</sup> O modelo experimental poderia explicar os resultados diferentes entre os estudos. Ademais, vale ressaltar que o grau da lesão pulmonar no estudo de O'Croinin et al. pode não ter sido suficientemente grave a ponto de permitir a demonstração dos efeitos da acidose hipercápnica.<sup>(8)</sup>

Em 2008, o mesmo grupo de pesquisadores submeteu ratos com LPA também induzida por instilação intratraqueal *E. coli* à inalação de CO<sub>2</sub> a 5% em respiração espontânea por um período de 48 horas.<sup>(16)</sup> Nesse estudo, entretanto, a acidose hipercápnica piorou a lesão pulmonar, além de aumentar a contagem de colônias bacterianas.<sup>(16)</sup> Apesar dos níveis de interleucina (IL)-1 $\beta$  no BALF e do conteúdo de macrófagos e neutrófilos no pulmão terem sido similares nos grupos de LPA com normo ou hiper-

capnia, a função fagocítica dos neutrófilos foi significativamente pior no grupo de hipercapnia. O uso de antibiótico em presença da hipercapnia reduziu a contagem das colônias de bactérias, bem como a extensão da infecção e os níveis dos mediadores inflamatórios para níveis vistos em animais normocápnicos. Logo, a acidose hipercápnica prolongada pode ser imunossupressora e piorar a pneumonia bacteriana se a mesma não for tratada. Isso traz um dilema para os clínicos, pois se por um lado estratégias ventilatórias protetoras com redução do volume corrente e hipercapnia permissiva são indicadas na LPA/SDRA, por outro lado, os benefícios proporcionados por esta são incertos. Deve-se atentar para o fato de que nos estudos de O'Croinin et al.<sup>(8,16)</sup> os resultados mostraram que a acidose hipercápnica pode comprometer a resposta do hospedeiro à invasão bacteriana, permitindo uma maior proliferação bacteriana e piorando a lesão pulmonar. Entretanto, vale ressaltar que a duração da hipercapnia terapêutica também necessita ser mais bem investigada para que se possa aplicá-la na clínica com maior segurança, uma vez que períodos mais prolongados de exposição (2 dias)<sup>(16)</sup> acarretaram efeitos adversos, piorando a lesão pulmonar e aumentando o crescimento bacteriano.

Indubitavelmente, os estudos de Ni Chonghaile et al. contribuíram para a melhor compreensão acerca dos efeitos da interação entre a acidose hipercápnica e a antibioticoterapia na LPA/SDRA.<sup>(17,18)</sup> Usando o mesmo modelo de LPA induzida por instilação intratraqueal de *E. coli*, os autores demonstraram que, na ausência de antibioticoterapia, a acidose hipercápnica reduziu a pressão de pico e complacência pulmonar. Porém, na presença de antibioticoterapia, que reduz substancialmente o conteúdo de bactérias no pulmão, a acidose hipercápnica também atenuou significativamente a extensão da lesão histológica induzida pela pneumonia.<sup>(17)</sup> Este estudo mostra de fato o potencial terapêutico da acidose hipercápnica, pois os efeitos da hipercapnia terapêutica foram avaliados após instalada a pneumonia grave (6 horas após a instilação intratraqueal de *E. coli*). Isso se faz importante porque na prática clínica a intervenção terapêutica ocorre somente após a instalação da doença pulmonar.

De fato, os neutrófilos são componentes fundamentais na resposta infecciosa e desempenham um papel chave na patogênese da LPA/SDRA. Dados recentes de Ni Chonghaile et al., acerca dos efeitos da acidose hipercápnica em um modelo de pneumonia grave induzida por *E. coli*, contribuíram para uma melhor compreensão acerca do assunto.<sup>(18)</sup> Esse estudo mostrou que, na ausência de depleção neutrofílica, a acidose hipercápnica protegeu contra a LPA induzida por pneumonia, atenuando o aumento na

pressão das vias aéreas, e a diminuição da complacência pulmonar e da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial ( $\text{PaO}_2$ ), sem alterar a lesão histológica. Já na presença de depleção neutrofílica, a acidose hipercápnica protegeu contra a LPA induzida por pneumonia, reduzindo os índices fisiológicos e histológicos. Vale ressaltar que a mecânica respiratória foi monitorada apenas pela pressão de pico. A falta de alguns outros parâmetros, como a pressão média das vias aéreas, fluxo inspiratório, relação tempos inspiratório:expiratório, limitou o estudo da mecânica. Ademais, a utilização de uma PEEP de 2  $\text{cmH}_2\text{O}$  não reflete completamente o cenário clínico, pois esses pacientes necessitam níveis de PEEP mais elevados.

Os achados negativos de Laffey et al. no que tange a hipercapnia terapêutica na LPA induzida por instilação intratraqueal de LPS de *E. coli*.<sup>(15)</sup> foram contrários aos de Liu et al.<sup>(19)</sup> que submeteram coelhos, ao invés de ratos, com LPA também induzida por instilação intratraqueal de LPS de *E. coli* à ventilação mecânica por um período de 4 horas com hipercapnia moderada (~55-60 mmHg), que não só não apresentaram melhora da lesão pulmonar, como evidenciaram, de forma oposta, uma piora da lesão caracterizada pelo aumento das espécies reativas de nitrogênio e do conteúdo de neutrófilos no BALF. Ademais, a hipercapnia aumentou a adesão neutrofílica, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, por aumentar a expressão de moléculas de adesão, incluindo molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), selectina-E e quimiocinas. Vale ressaltar que os estudos<sup>(15,19)</sup> diferem no que tange ao modelo de hipercapnia, já que no estudo de Laffey et al.<sup>(15)</sup> a hipercapnia foi induzida pelo aumento da fração inspirada de  $\text{CO}_2$  e no estudo de Liu et al.<sup>(19)</sup> pela redução da frequência respiratória.

Por fim, mais recentemente, Costello et al. publicaram um estudo que investigou se a acidose hipercápnica aguda induzida pela adição de  $\text{CO}_2$  ao ar inspirado iria proteger contra a lesão pulmonar e orgânica sistêmica induzida por sepse grave resultante da ligadura e perfuração do ceco.<sup>(20)</sup> Na sepse precoce, a acidose hipercápnica, quando comparada com a normocapnia, atenuou o desenvolvimento e a gravidade da hipotensão, e reduziu o acúmulo de lactato, os níveis venosos centrais de oxihemoglobina, a infiltração neutrofílica e a relação peso seco/peso úmido. Na sepse prolongada, a acidose hipercápnica reduziu os índices histológicos da lesão pulmonar. A despeito dos achados positivos, a acidose hipercápnica não alterou a carga bacteriana pulmonar e sistêmica na sepse precoce ou prolongada.

A alta relevância desses estudos se faz, sobretudo pela utilização de modelos animais *in vivo*. Cada estudo apontado tem sua especial importância, pois as descobertas

vão se somando e se complementando para tentar fechar o quebra-cabeça acerca dos mecanismos que regulam os efeitos proporcionados pela acidose hipercápnica, tema ainda bastante controverso na literatura.

### **Hipercapnia na lesão pulmonar induzida pelo ventilador**

A lesão pulmonar induzida pelo ventilador (LPIV), revisada por Nardelli et al.,<sup>(21)</sup> é um importante componente da patogênese da LPA/SDRA, podendo contribuir para a elevada taxa de mortalidade.<sup>(22)</sup> A estratégia protetora com redução do volume corrente e limitação da pressão teve um impacto positivo na redução da mortalidade,<sup>(1,2)</sup> mas esta pode causar aumento do CO<sub>2</sub> levando a um quadro de acidose hipercápnica. Ademais, durante a ventilação mecânica, as células epiteliais das vias aéreas e alvéolos, e outros tipos celulares do parênquima pulmonar, como fibroblastos e macrófagos são submetidos a uma variedade de forças mecânicas que ativam diversas cascatas de sinalização celular (revisado por Garcia et al.),<sup>(23)</sup> algumas das quais demonstram dependência do pH ou da PCO<sub>2</sub>. Com o objetivo de entender o papel da acidose hipercápnica na LPIV, em face ao comprovado efeito protetor em modelos de isquemia-reperusão,<sup>(11,12)</sup> Broccard et al. analisaram, em pulmões isolados de coelhos, o efeito da administração de duas misturas gasosas distintas: a primeira com 5% de CO<sub>2</sub> e a segunda com 25% de CO<sub>2</sub>.<sup>(24)</sup> O grande achado foi uma diminuição da gravidade da LPIV expressa pela redução da concentração de proteínas no BALF. Adicionalmente, a ventilação mecânica com altas pressões aumentou o conteúdo dos produtos finais do óxido nítrico (NOx) no BALF, tendo sido este aumento atenuado pela hipercapnia. Apesar do estudo de Broccard et al.<sup>(24)</sup> se tratar de modelo *ex vivo*, os resultados apresentados mostraram que a acidose hipercápnica exerceu efeito protetor na LPIV. Estudos *in vivo* corroboraram posteriormente os achados de Broccard et al.,<sup>(24)</sup> demonstrando ser a acidose hipercápnica protetora contra a LPIV.<sup>(25,26)</sup>

Nesses modelos de LPIV também não se sabe se o efeito protetor da acidose hipercápnica<sup>(24-26)</sup> decorre do baixo pH ou do elevado CO<sub>2</sub>. Nesse contexto, Caples et al. avaliaram o efeito do tamponamento da acidose hipercápnica com bicarbonato ou tris-hidroxi-metil aminometano (THAM) em pulmões isolados de ratos submetidos à ventilação mecânica lesiva.<sup>(27)</sup> Os autores constataram piora do processo de reparo sob condições de acidose hipercápnica, confirmando os achados prévios de Doerr et al.<sup>(28)</sup> O tamponamento da acidose hipercápnica tanto com o bicarbonato quanto com o THAM protegeu contra a lesão

celular pulmonar associada a ventilação mecânica, sugerindo mecanismo de proteção pH-dependente.

### **Efeitos da hipercapnia na microcirculação**

A hipercapnia pode afetar a distribuição local e sistêmica do fluxo sanguíneo arterial, assim como a oxigenação do sangue e a captação de oxigênio pelos tecidos, uma vez que a acidose respiratória: 1) desloca a curva de dissociação da hemoglobina para a direita, aumentando a pressão parcial de oxigênio no sangue venoso (PvO<sub>2</sub>) e, conseqüentemente, a captação de O<sub>2</sub> nos tecidos isquêmicos, 2) reduz o shunt intrapulmonar por potencializar a vasoconstrição hipóxica pulmonar e atuar diretamente sobre as vias aéreas, e 3) aumenta o débito cardíaco elevando ainda mais a PvO<sub>2</sub> e o conteúdo de oxigênio no sangue venoso (CvO<sub>2</sub>).<sup>(29)</sup>

Os efeitos da hipercapnia sobre a microcirculação parecem ser pH-dependentes. Nesse contexto, Cardenas et al. demonstraram que as alterações no débito cardíaco, no fluxo sanguíneo nos órgãos, e na pressão intracraniana que ocorrem durante a hipercapnia podem ser atenuadas pela correção da acidose com a administração de bicarbonato de sódio sem efeitos hemodinâmicos adversos.<sup>(30)</sup>

Além disso, o tempo de exposição à hipercapnia também parece modular as repercussões sobre a microcirculação, uma vez que Kiefer et al. demonstraram que alterações agudas na PCO<sub>2</sub> não têm grande efeito sobre a perfusão esplâncica e o metabolismo.<sup>(31)</sup>

Entender melhor os efeitos da hipercapnia sobre a microcirculação é de grande importância, pois as desordens microcirculatórias podem prejudicar o suprimento de nutrientes e de oxigênio para os tecidos causando falência orgânica.

### **Efeitos da hipercapnia no diafragma**

Pacientes com falência respiratória podem apresentar acidose hipercápnica em duas situações principais: uma de curta duração (aguda) e outra crônica. A acidose hipercápnica aguda que ocorre na falência respiratória pode resultar de qualquer lesão ao parênquima pulmonar (edema pulmonar e embolia pulmonar maciça),<sup>(32)</sup> via aérea,<sup>(33)</sup> pleura, parede torácica, neuromuscular (lesão da medula espinhal), ou ao sistema nervoso central (overdose de droga).<sup>(34)</sup> A acidose hipercápnica crônica é observada nos pacientes ventilados mecanicamente com pressão de platô e volume corrente limitados ("estratégia protetora").<sup>(35,36)</sup> Embora os efeitos da hipercapnia venham sendo avaliados nas funções pulmonar<sup>(35)</sup> e hemodinâmica,<sup>(30)</sup> poucos estudos avaliaram os efeitos *in vivo* da hipercapnia na função diafragmática.<sup>(37,38)</sup> Constatou-se que a acidose hipercápnica acarretava redução na força diafragmática, entretan-

to, nenhum estudo avaliou a presença de recuperação das propriedades contráteis do diafragma, fundamental para o processo de desmame. Recentemente, Jaber et al. avaliaram a contratilidade diafragmática em situação de hipercapnia e após normalização do  $\text{PaCO}_2$ .<sup>(39)</sup> Os autores mostraram que uma exposição de curta duração à acidose hipercápnica diminuiu a contratilidade diafragmática, proporcionalmente ao grau de hipercapnia, sendo que essa alteração foi parcialmente revertida 60 min após cessada a exposição. Esse achado é interessante, pois pode explicar o fato dos pacientes asmáticos ou com doença pulmonar obstrutiva compensada não recuperarem imediatamente sua força diafragmática após episódios de falência respiratória. Entretanto, deve-se ter atenção ao extrapolar tais resultados, já que o estudo foi realizado apenas em diafragmas saudáveis.

### Estudos clínicos

Desde 2000, o estudo randomizado multicêntrico que comparou pacientes ventilados com volume corrente de 12 ml/kg *versus* 6 ml/kg tem servido de pilar para sucessivos estudos experimentais relacionados à ventilação mecânica na LPA/SDRA.<sup>(2)</sup> A redução do volume corrente acarreta aumento da  $\text{PaCO}_2$  levando a hipercapnia permissiva. Essa acidose hipercápnica, segundo o protocolo ARDSNet, foi tamponada com bicarbonato de sódio, sugerindo que esse tamponamento tenha sido fundamental para melhora do prognóstico desses pacientes. Nesse contexto Kregenow et al. realizaram regressão logística múltipla utilizando os dados do estudo do ARDSNet e verificaram que a acidose hipercápnica estava associada com a redução da mortalidade nos pacientes do grupo de alto volume corrente.<sup>(40)</sup> Uma meta-análise de seis estudos, envolvendo 1297 pacientes adultos com LPA/SDRA, comparou a ventilação de baixo volume ou baixa pressão de via aérea *versus* ventilação com volumes correntes entre 10 a 15 ml/kg. A heterogeneidade clínica, bem como a diferença de duração do seguimento e pressões de platô mais altas nos controles em dois estudos, tornou difícil a interpretação dos resultados. Porém, pôde-se concluir que a mortalidade reduziu significativamente no 28º dia e ao término do período de hospitalização. Os efeitos na mortalidade a longo prazo são desconhecidos, porém não se pode excluir o benefício clínico da acidose hipercápnica.<sup>(41)</sup>

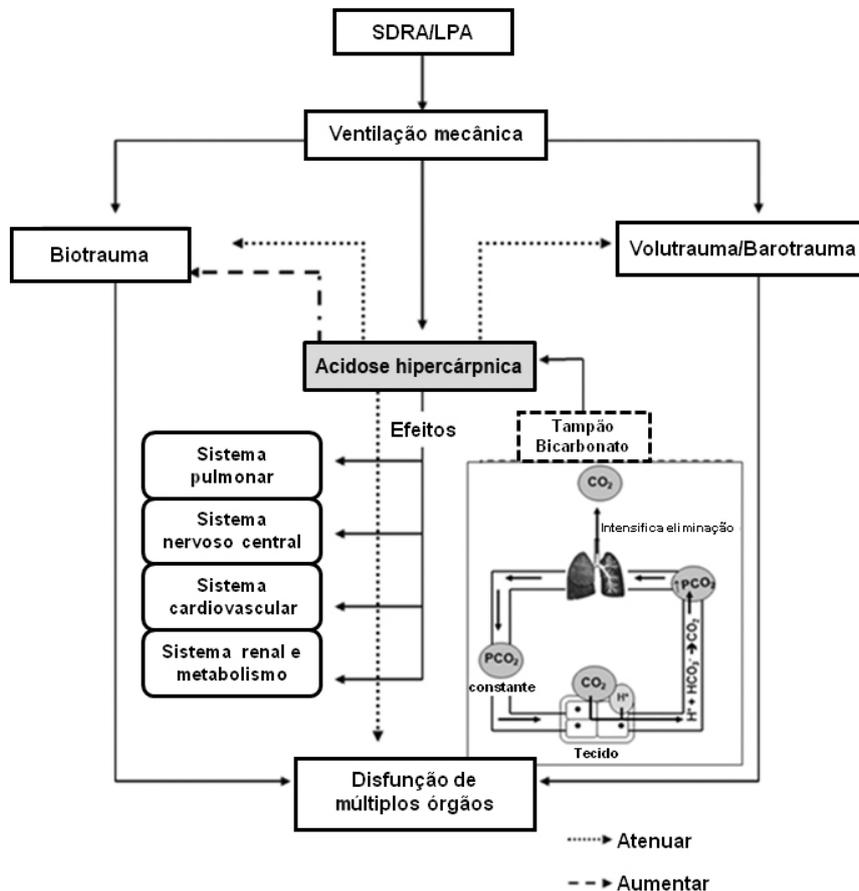
### Tamponamento da hipercapnia

Diversos tampões são responsáveis pela manutenção do pH no organismo, dentre eles o tampão bicarbonato que tem grande relevância não só pelo tamponamento dos íons  $\text{H}^+$ , mas também pelo fato de as concentrações dos componentes serem alteráveis de modo independen-

te: a  $[\text{CO}_2]$  pela respiração e a  $[\text{HCO}_3^-]$  pelo fígado e rins, sendo dessa forma denominado “sistema-tampão aberto”. O  $\text{CO}_2$  é um ácido conjugado que é permeável a membrana e por difusão ele ultrapassa a bicamada lipídica; o  $\text{HCO}_3^-$  é uma base que se move através da membrana somente com a ajuda de proteínas transportadoras específicas.

Alguns protocolos experimentais apontados nessa revisão não incluíram o tamponamento da acidose hipercápnica, deixando assim a dúvida se os efeitos protetores obtidos eram proporcionados de fato pelo aumento do  $\text{CO}_2$  ou pela queda do pH. Existe um único estudo *ex vivo* realizado em coelhos ventilados com 5%  $\text{CO}_2$  e 95%  $\text{O}_2$ , onde os autores realizaram o tamponamento da acidose hipercápnica com bicarbonato. Os autores concluíram que a acidose hipercápnica acarretou efeito benéfico, sendo que o tamponamento atenuou tais efeitos, sugerindo que o efeito protetor esteja relacionado a acidose e não ao  $\text{CO}_2$ .<sup>(7)</sup> Tal achado é extremamente interessante quando pensamos no tônus vascular pulmonar, pois a hipercapnia, por si só, é um potente vasodilatador, enquanto a acidose atua como um vasoconstrictor pulmonar. A acidose hipercápnica resulta em vasoconstricção pulmonar, demonstrando que o tônus vascular pulmonar é mais sensível ao pH do que o  $\text{CO}_2$ . Isso pode sugerir que os efeitos diretos do pH e do  $\text{PCO}_2$  são independentes. A grande limitação desse estudo<sup>(7)</sup> é o fato de ser *ex vivo* o que anula as alterações hemodinâmicas decorrentes da circulação sistêmica. Logo, estudos *in vivo* se fazem necessários.

No paciente crítico, a acidose promove alterações sistêmicas e a principal defesa do organismo é constituída pelo sistema de tamponamento bicarbonato/ácido carbônico (Figura 3). O bicarbonato se liga aos hidrogênios em excesso produzindo  $\text{CO}_2$  que chega aos pulmões para ser eliminado; esse processo continuaria até a normalização do pH se não fosse limitado pela redução progressiva dos níveis de bicarbonato. Cavaliere et al. estudaram as variações do equilíbrio ácido-base e da eliminação do  $\text{CO}_2$  induzida pela infusão de bicarbonato em 10 pacientes e verificaram que durante a infusão de bicarbonato as doses empregadas aumentaram o conteúdo total de  $\text{CO}_2$  no sangue, enquanto não se verificou retenção em nível tecidual, já que a hemodinâmica permaneceu estável assim como a diferença artério-venosa da  $\text{TCO}_2$ .<sup>(42)</sup> No sangue venoso, a infusão de bicarbonato aumentou a capacidade de transporte do  $\text{CO}_2$  provavelmente pelo efeito do incremento do pH. A eliminação do  $\text{CO}_2$  aumentou somente após ter sido infundida uma determinada quantidade bicarbonato.



**Figura 3 - A ventilação mecânica pode contribuir para a lesão pulmonar aguda (LPA) por causar lesão estrutural direta (baro/volutrauma) ao pulmão e ativar a resposta inflamatória (biotrauma) que pode levar a disfunção de múltiplos órgãos.**

Ventilar com baixos volumes minimiza o barotrauma, volutrauma e o biotrauma, mas promove a acidose hipercápnica que possui efeitos em vários sistemas orgânicos. Essa acidose hipercápnica pode atenuar essas lesões físicas e inflamatórias geradas ao pulmão; entretanto, em determinados casos pode haver o aumento da inflamação. Em condições limites no paciente crítico, a acidose é tamponada, normalmente com bicarbonato (Figura modificada de Laffey et al., 2004<sup>(15)</sup>).

## CONCLUSÃO

A hipercapnia permissiva vem sendo tolerada e praticada na LPA/SDRA. Logo, é fundamental o maior entendimento acerca dos efeitos da acidose hipercápnica, bem como dos níveis de  $\text{CO}_2$  e/ou pH que devem ser aceitos na LPA/SDRA. Ainda não se tem conhecimento suficiente acerca dos benefícios da acidose hipercápnica sobre o sistema respiratório e órgãos à distância para que a mesma seja instituída no arsenal terapêutico da LPA/SDRA. Além disso, não se sabe se a acidose hipercápnica deve ou não ser tamponada, sendo fundamental a realização de mais estudos.

## AGRADECIMENTOS

Apoio financeiro do Programa de Núcleos de Excelência – Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX-FAPERJ),

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), INCT-INOVAR.

## ABSTRACT

Acute respiratory distress syndrome is characterized by a diffuse inflammatory reaction of lung parenchyma induced by a direct insult to the alveolar epithelium (pulmonary acute respiratory distress syndrome) or an indirect lesion through the vascular endothelium (extrapulmonary acute respiratory distress syndrome). The main therapeutic strategy for acute respiratory distress syndrome is the ventilatory support. However, mechanical ventilation can worsen lung injury. In this context, a protective ventilatory strategy with low tidal volume has been proposed. The use of low tidal volume

reduced the mortality rate of acute respiratory distress syndrome patients, but result in hypercapnic acidosis. The current article presents a review of literature on the effects of permissive hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. To that end, we carried out a systematic review of scientific literature based on established criteria for documental analysis including clinical and experimental articles, using as data bases MedLine, LILACS, SciELO, PubMed, Cochrane. Hypercapnic acidosis has been considered by some au-

thors as a modulator of the inflammatory process of acute respiratory distress syndrome. However, clinical and experimental studies on the effects of hypercapnic acidosis have shown controversial results. Therefore it is important to better elucidate the role of hypercapnic acidosis in acute respiratory distress syndrome.

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome; Permissive hypercapnia; Hipercapnic acidosis; Inflammation

## REFERÊNCIAS

- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-54.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
- Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997;99(5):944-52.
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(1):54-61.
- Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):1721-5.
- Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2000;284(1):43-4.
- Laffey JG, Engelberts D, Kavanagh BP. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):141-6.
- O'Croinin DF, Hopkins NO, Moore MM, Boylan JF, McLoughlin P, Laffey JG. Hypercapnic acidosis does not modulate the severity of bacterial pneumonia-induced lung injury. *Crit Care Med.* 2005;33(11):2606-12.
- Lang JD, Figueroa M, Sanders KD, Aslan M, Liu Y, Chumley P, Freeman BA. Hypercapnia via reduced rate and tidal volume contributes to lipopolysaccharide-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):147-57.
- Kellum JA. Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin.* 2005;21(2):329-46.
- Shibata K, Cregg N, Engelberts D, Takeuchi A, Fedorko L, Kavanagh BP. Hypercapnic acidosis may attenuate acute lung injury by inhibition of endogenous xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1578-84.
- Laffey JG, Tanaka M, Engelberts D, Luo X, Yuan S, Tanswell AK, et al. Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2287-94.
- Laffey JG, Jankov RP, Engelberts D, Tanswell AK, Post M, Lindsay T, et al. Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(11):1383-90.
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(3):485-9.
- Laffey JG, Honan D, Hopkins N, Hyvelin JM, Boylan JF, McLoughlin P. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(1):46-56.
- O'Croinin DF, Nichol AD, Hopkins N, Boylan J, O'Brien S, O'Connor C, et al. Sustained hypercapnic acidosis during pulmonary infection increases bacterial load and worsens lung injury. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2128-35.
- Chonghaile MN, Higgins BD, Costello J, Laffey JG. Hypercapnic acidosis attenuates lung injury induced by established bacterial pneumonia. *Anesthesiology.* 2008;109(5):837-48. Erratum in: *Anesthesiology.* 2009 Mar;110(3):689.
- Ni Chonghaile M, Higgins BD, Costello JF, Laffey JG. Hypercapnic acidosis attenuates severe acute bacterial pneumonia-induced lung injury by a neutrophil-independent mechanism. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3135-44.
- Liu Y, Chacko BK, Ricksecker A, Shingarev R, Andrews E, Patel RP, Lang JD Jr. Modulatory effects of hypercapnia on in vitro and in vivo pulmonary endothelial-neutrophil adhesive responses during inflammation. *Cytokine.* 2008;44(1):108-17.
- Costello J, Higgins B, Contreras M, Chonghaile MN, Hassett P, O'Toole D, Laffey JG. Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2412-20.
- Nardelli LM, Garcia CSNB, Pássaro CP, Rocco PRM. Entendendo os mecanismos determinantes da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica: [revisão]. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(4):469-74.
- Han B, Lodyga M, Liu M. Ventilator-induced lung injury:

- role of protein-protein interaction in mechanosensation. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(3):181-7.
23. Garcia CS, Prota LF, Morales MM, Romero PV, Zin WA, Rocco PR. Understanding the mechanisms of lung mechanical stress. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(6):697-706.
  24. Broccard AF, Hotchkiss JR, Vannay C, Markert M, Sauty A, Feihl F, Schaller MD. Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(5):802-6.
  25. Sinclair SE, Kregenow DA, Lamm WJ, Starr IR, Chi EY, Hlastala MP. Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):403-8.
  26. Park CM, Lim SC, Kim YI, Kim KS, Oh IJ, Kim SO, Kim YC. Does hypercapnic acidosis, induced by adding CO<sub>2</sub> to inspired gas, have protective effect in a ventilator-induced lung injury? *J Korean Med Sci.* 2005;20(5):764-9.
  27. Caples SM, Rasmussen DL, Lee WY, Wolfert MZ, Hubmayr RD. Impact of buffering hypercapnic acidosis on cell wounding in ventilator-injured rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;296(1):L140-4.
  28. Doerr CH, Gajic O, Berrios JC, Caples S, Abdel M, Lymp JF, Hubmayr RD. Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(12):1371-7.
  29. Hickling KG, Joyce C. Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;107:201-8.
  30. Cardenas VJ Jr, Zwischenberger JB, Tao W, Nguyen PD, Schroeder T, Traber LD, et al. Correction of blood pH attenuates changes in hemodynamics and organ blood flow during permissive hypercapnia. *Crit Care Med.* 1996;24(5):827-34.
  31. Kiefer P, Nunes S, Kosonen P, Takala J. Effect of an acute increase in PCO<sub>2</sub> on splanchnic perfusion and metabolism. *Intensive Care Med.* 2001;27(4):775-8.
  32. Bouchama A, Curley W, Al-Dossary S, Elguindi A. Refractory hypercapnia complicating massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):466-8.
  33. Mutlu GM, Factor P, Schwartz DE, Sznajder JI. Severe status asthmaticus: management with permissive hypercapnia and inhalation anesthesia. *Crit Care Med.* 2002;30(2):477-80.
  34. Gupta R, Haydock T. Severe hypercapnia caused by acute heroin overdose. *Ann Emerg Med.* 2004;43(5):665-6.
  35. Hickling KG. Permissive hypercapnia. *Respir Care Clin N Am.* 2002;8(2):155-69, v.
  36. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med.* 1994;22(10):1568-78.
  37. Schnader JY, Juan G, Howell S, Fitzgerald R, Roussos C. Arterial CO<sub>2</sub> partial pressure affects diaphragmatic function. *J Appl Physiol.* 1985;58(3):823-9.
  38. Yanos J, Wood LD, Davis K, Keamy M 3rd. The effect of respiratory and lactic acidosis on diaphragm function. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(3):616-9.
  39. Jaber S, Jung B, Sebbane M, Ramonatxo M, Capdevila X, Mercier J, Eledjam JJ, Matecki S. Alteration of the piglet diaphragm contractility in vivo and its recovery after acute hypercapnia. *Anesthesiology.* 2008;108(4):651-8.
  40. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34(1):1-7.
  41. Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003844. Review.
  42. Cavaliere F, Pennisi MA, Mura LA, Proietti R. Variazione dell'equilibrio acido-base e dell'eliminazione di CO<sub>2</sub> indotte dall'infusione di bicarbonato. *Minerva Anesthesiol.* 2000;66(9):627-33.