

Volume

12

VALTER T. MOTTA

Bioquímica Clínica: Princípios e Interpretações

Eletrólitos e Água

ELETRÓLITOS E ÁGUA

Os eletrólitos são os ânions ou cátions com cargas elétricas negativa ou positiva, respectivamente. Os principais eletrólitos encontrados no homem são: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , lactato, ácidos orgânicos, proteínas e oligoelementos. Apesar dos aminoácidos e proteínas em solução também possuírem carga elétrica, em bioquímica clínica eles são considerados separadamente. Os principais eletrólitos ocorrem principalmente como íons livres. Os oligoelementos ocorrem, fundamentalmente, em combinação com proteínas e são, também, considerados separadamente. As concentrações dos eletrólitos são apresentados na tabela 12.1.

As necessidades dietéticas de eletrólitos variam amplamente; alguns são necessários somente em pequenas quantidades ou são retidos quando o suprimento é pequeno. Outros, como o cálcio, potássio e o fósforo, são continuamente excretados e devem ser ingeridos regularmente para prevenir deficiências. A ingestão excessiva leva a um aumento correspondente na excreção, principalmente, na urina. A perda anormal de eletrólitos como resultado de perspiração intensa, vômito ou diarreia é rapidamente detectado por testes laboratoriais e pode ser corrigida pela administração oral ou parenteral de soluções salinas.

O papel dos eletrólitos no organismo vivo é bastante variado. Praticamente não existe nenhum processo metabólico que não seja dependente ou afetado pelos eletrólitos. Entre as várias funções dos eletrólitos se destacam: manter a pressão osmótica e a distribuição de água nos vários compartimentos do corpo, manter o pH fisiológico, regular a função apropriada do

coração e músculos, envolvimento nas reações de oxidação-redução (transferência de elétrons) e participar da catálise como cofatores para as enzimas. Assim sendo, torna-se óbvio que níveis elevados de eletrólitos e oligoelementos podem ser a causa ou a consequência de várias desordens.

Nesta seção, serão descritos o metabolismo e alterações do Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- e pH nos líquidos biológicos.

Tabela 12.1 Concentrações de cátions e ânions no líquido extracelular (expressos mmol/L)

<i>Cátions</i>		<i>Ânions</i>	
Na^+	142	Cl^-	103
K^+	4	HCO_3^-	27
Ca^{2+}	5	HPO_4^{2-}	2
Mg^{2+}	2	SO_4^{2-}	1
Outras (traços)	1	Ácidos orgânicos ⁻	5
		Proteína ⁻	16
Total	154		154

As desordens da homeostase da água e eletrólitos resultam em várias síndromes como desidratação, edema, hiponatremia e hipernatremia. Pacientes com estas desordens necessitam uma cuidadosa avaliação antes da aplicação da terapia adequada. O diagnóstico é realizado através dos achados clínicos e testes laboratoriais; estes últimos além de confirmar a clínica, ainda podem detectar anormalidades específicas como hipernatremia, insuficiência renal etc.

SÓDIO

O sódio é o cátion predominante no líquido extracelular, sendo o principal responsável pela osmolalidade do plasma. Além disso, exerce importante papel na excitabilidade neuromuscular.

A dieta normal fornece 4-5 g de sódio (e Cl^-) por dia que são absorvidos, quase completamente, pelo intestino delgado. Uma vez absorvido, o sódio rapidamente difunde no corpo; parte permanece no líquido extracelular, mesmo contra gradiente de concentração (o teor de sódio no líquido extracelular é maior que no líquido intracelular). Estas concentrações relativas são mantidas pela atividade da “bomba” iônica de Na^+ , K^+ -ATPase localizada na membrana celular que expulsa o sódio das células, enquanto promove a captação ativa de potássio.

A concentração do sódio plasmático depende primariamente da ingestão e excreção de água e, em menor extensão, da capacidade renal de excretar o sódio quando ocorre excessiva ingestão do sal e conservar quando a ingestão é baixa. A quantidade de água é controlada pela:

- A ingestão de água em resposta a sede que é estimulada ou suprimida pela osmolalidade plasmática.
- Excreção de água efetuada pela liberação do HAD (hormônio antidiurético) em resposta tanto ao volume sangüíneo como da osmolalidade.

Quatro processos se distinguem na regulação do teor de sódio plasmático:

Mecanismo renal. Os rins têm a capacidade de conservar ou excretar grandes quantidades de sódio dependendo do conteúdo do mesmo no líquido extracelular e do volume sangüíneo. Normalmente, 60% a 75% do Na^+ filtrado é reabsorvido no túbulo proximal. Parte do sódio é também reabsorvido nos túbulos distais e alça de Henle e – sob o controle da aldosterona – é trocado pelo K^+ e hidrogênio. Este mecanismo aumenta o volume de líquido extracelular. A excreção aumentada de

sódio pelos túbulos renais na redução do volume de líquido extracelular.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Este sistema exerce importante papel no controle do sódio pelo estímulo e liberação de aldosterona além de promover vasoconstrição e estimulação da sede. A renina é uma enzima proteolítica secretada pelo aparelho justaglomerular. Sua secreção é estimulada principalmente pela redução da pressão da arteríola renal ou pela redução do suprimento de Na^+ no túbulo distal. Como enzima, a renina atua sobre o seu substrato natural, o angiotensinogênio, para formar angiotensina I, posteriormente transformada em angiotensina II pela ação da enzima angiotensina-conversora no endotélio vascular, sobretudo nos pulmões. Tanto a angiotensina II como seu produto metabólico, a angiotensina III, são farmacologicamente ativos e estimulam a liberação de aldosterona pelas supra-renais, provocando a retenção de sódio e a perda de K^+ ou H^+ pelos túbulos distais.

Peptídio natriurético atrial (NAP). É liberado pelo átrio do miocárdio em resposta a expansão do volume, promovendo a excreção do sódio pelo rim. O NAP provoca: aumento da taxa de filtração glomerular, natriurese, kaliurese, diurese e redução da secreção da renina e aldosterona. Deste modo observa-se:

- *Aumento do volume intravascular.* Ou o volume sangüíneo arterial efetivo e que resulta em aumento da excreção de sódio (redução de aldosterona mais o aumento do NAP).
- *Redução do volume sangüíneo.* Produz retenção do sódio renal (aumento da aldosterona, redução do NAP).

Dopamina. Aumentos dos níveis de Na^+ filtrado causam elevação na síntese da dopamina pelas células do túbulo proximal. A dopamina atua sobre o túbulo distal estimulando a excreção do Na^+ .

HIPONATREMIA

A hiponatremia promove, habitualmente, a redução de osmolaridade do líquido extracelular e indica que a quantidade de sódio é menor que o normal para uma dada quantidade de água. Entretanto, a hiponatremia pode mostrar-se associada a uma osmolalidade plasmática normal ou elevada. Pacientes com hiponatremia são divididos em três categorias com base no volume do líquido extracelular: hipovolêmicos, normovolêmicos e hipervolêmicos.

Hiponatremia hipovolêmica. É caracterizada pelos sinais de hipovolemia: desidratação, hipotensão, azotemia, taquicardia e oligúria:

- O emprego de diuréticos tiazídicos induz a perda de Na^+ e K^+ sem a interferência da retenção de água mediada pelo hormônio anti-diurético (HDA).
 - Perda de líquido hipotônico: queimaduras, vômitos prolongados, diarreia, drenagens cirúrgicas, sudorese excessiva, nefropatias perdedoras de sal, deficiência primária ou secundária de aldosterona e outros mineralocorticóides.
 - A depleção do potássio favorece a transferência de K^+ intracelular para o sangue e, conseqüentemente, a passagem do Na^+ para dentro da célula com redução do volume sangüíneo devido a diminuição do Na^+ plasmático.
 - Deficiência primária ou secundária de aldosterona que aumenta a perda de Na^+ e excesso de água.
 - Acidose metabólica (ex.: cetoacidose diabética), onde os cátions são perdidos por coexcreção com grandes quantidades de ânions orgânicos.
 - Acidose tubular renal por defeito na reabsorção ou defeito na troca Na^+-H^+ .
- A alcalose ou qualquer condição associada com urina alcalinizada aumenta a perda de sódio.
- Hiponatremia normovolêmica.** Esta condição resulta da retenção excessiva de água pela incapacidade de excreção. O Na^+ total do corpo pode estar normal ou aumentado. Desenvolve-se de forma aguda ou crônica:
- *Retenção aguda de água.* Os níveis de vasopressina plasmática aumentam agudamente após trauma ou cirurgias de grande porte, como parte da resposta metabólica ao trauma, durante o parto e no pós-parto. A excessiva administração de água (ex.: dextrose a 5%) nestas circunstâncias pode exacerbar a hiponatremia e causar intoxicação aguda de água.
 - *Retenção crônica de água.* A mais comum das causas “crônicas” talvez seja a *síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SSIHAD)*. A hiponatremia é encontrada pela expansão do líquido extracelular com a redução concomitante da reabsorção do Na^+ pelo túbulo distal. Tal situação é observada na produção autônoma e sustentada do *hormônio antidiurético (HAD ou vasopressina)* por estímulos desconhecidos. Como a água é retida, o potencial de expansão do volume do LEC é limitado por redução da renina e aumento da excreção do sódio. Um novo estado de equilíbrio é atingido com volume do LEC normal ou levemente aumentado. Se a desordem causadora é passageira, o Na^+ plasmático volta ao normal quando a desordem primária (ex.: pneumonia) é tratada. Entretanto, em pacientes com cancer, a hiponatremia é provavelmente devida a produção pelo tumor de vasopressina ou de uma substância relacionada e é geralmente persistente. Esta síndrome pode resultar de uma das seguintes causas: doenças malignas (ex.: carcinoma de pulmão), presença de enfermidade aguda ou crônica do sistema nervoso central (trauma, tumores, meningite), desordens pulmonares (pneumonia, bronquite, tuberculose), efeitos colaterais de certas drogas (carbamazepina, clorpropamida, opiáceos) e outras condições como porfiria, psicose e estados pós-ope-

ratórios. Assim, um excesso primário de HAD, acoplado a irrestrita ingestão de líquidos, promove a reabsorção de água livre pelo rim. O resultado é um decréscimo do volume urinário e um aumento na osmolalidade e no teor de sódio urinário.

- *Doença renal crônica.* Também causa retenção crônica de água. Os rins lesados são incapazes de concentrar ou diluir a urina normalmente. Assim, a capacidade de excretar água é severamente impedida e o excesso de água ingerida (oral ou intravenosa) facilmente produz hiponatremia dilucional.
- *Deficiência de glicocorticóides.* Causada por doença da hipófise anterior ou suspensão repentina de terapia prolongada com glicocorticóides e pode levar a retenção crônica de água com hiponatremia.

Hiponatremia hipervolêmica. Significantes aumentos do Na^+ ocasiona edemas clinicamente detectáveis pelo acúmulo de água retida no líquido intersticial. O edema generalizado está em geral associado com o aldosteronismo secundário provido pela redução no fluxo sanguíneo renal, que estimula a produção de renina. É encontrada:

- *Insuficiência renal.* O excesso de ingestão de água em paciente com enfermidade renal aguda ou crônica pobremente controlado pode desenvolver hiponatremia com edema.
- *Insuficiência cardíaca congestiva.* A deficiência cardíaca com redução da perfusão renal e “deficit” aparente do volume, altera a distribuição líquida entre os compartimentos intravascular e intersticial, levando ao aldosteronismo secundário e aumento da secreção da vasopressina que provoca sobrecarga de Na^+ e hiponatremia.
- *Estados hipoprotéicos.* A reduzida proteíemia, especialmente a hipoalbuminemia, promove a excessiva perda de água e a migração de solutos de baixa massa molecular do compartimento intravascular para o

compartimento intersticial. Desse modo, o edema intersticial é acompanhado por volume intravascular diminuído, com o conseqüente aldosteronismo secundário e estímulo para a liberação da vasopressina.

Outras causas de hiponatremia.

- *Pseudohiponatremia.* Encontrado nas amostras com intensa hiperlipemia ou hiperproteíemia (ex.: mieloma múltiplo) como resultado da diminuição da água.
- *Hipernatremia hiperosmolar.* Devida a hiperglicemia, administração de manitol ou por outras causas. A hiponatremia reflete principalmente o desvio da água para fora das células em direção ao LEC em resposta aos efeitos osmóticos diferentes daqueles devidos ao Na^+ .

Manifestações clínicas da hiponatremia. As manifestações clínicas da hiponatremia são inespecíficas. Nos casos moderados (<120 mmol/L) ocorre fraqueza e apatia. Nos casos mais severos (<105 mmol/L), são encontradas alterações no sistema nervoso central (letargia, coma, insulto). Não existe sintomas ou sinais específicos para SSIHAD. A história, exame físico e testes de laboratório podem diferenciar se a hiponatremia é dilucional ou deplecional.

Avaliação laboratorial da hiponatremia. De grande utilidade na avaliação do paciente com hiponatremia é a história (vômito, diarreia, terapia diurética etc.) e a avaliação clínica do volume do paciente. Neste último caso, o paciente por ser diagnosticado como edematoso (hipervolemia), desidratado (hipovolemia) ou nenhum dos dois. A partir daí a determinação da osmolalidade deve ser o primeiro passo.

HIPERNATREMIA

A hipernatremia é o aumento nos níveis de sódio no soro. Todos os estados hipernatrêmicos são hiperosmolares. É agrupada nas seguintes categorias:

Hipernatremia com sódio total orgânico diminuído. A concentração sérica de sódio está aumentada pois a magnitude da perda de água excede a magnitude da perda de sódio. É caracterizada por desidratação e hipovolemia. A perda do líquido hipotônico pode ser provocada pelo suor excessivo, queimaduras, diarreia, vômitos, diurese osmótica (ex.: diabetes mellitus), hiperapnéia prolongada.

Hipernatremia com sódio total elevado. É bastante incomum.

- *Iatrogenia* (causadas por tratamento incorreto). Uma substância osmoticamente ativa, como o NaCl, é adicionada ao líquido extracelular na terapia parenteral ou ingestão elevada de sal sem a correspondente aporte de água.
- *Hiperaldosteronismo primário.* Na síndrome de Cushing onde a produção de mineralocorticóides aumentada promove o aumento da reabsorção tubular de sódio; em certos tipos de injúria cerebral e em resposta ao tratamento insulínico do diabetes não-controlado. Neste último caso, a redução da glicose no plasma sanguíneo provoca a transferência do sódio extracelular para o líquido intracelular para equalizar a pressão osmótica nos dois compartimentos. Além disso, a redução da glicemia causa diminuição da osmolalidade plasmática provocando a contração do volume do líquido extracelular.

Hipernatremia com sódio total normal. É devida ao déficit de água pura. A perda renal ocorre quando o ducto coletor é não-responsível ao hormônio autidiurético como na diabetes insipidus nefrogênica ou quando a secreção de HAD está anormalmente baixa. Outro modo de perda de água pura é a via mucocutânea, sobretudo, o trato respiratório.

Manifestações clínicas e resultados laboratoriais da hipernatremia. Os sintomas mais comuns da hipernatremia podem ser atribuídos às causas subjacentes. São os mesmos sintomas da desidratação: sede, mucosas secas, tremores, irri-

tabilidade, espasmos, confusão, convulsões e com diminuição da diurese e aumento da osmolaridade da urina, aumento do nitrogênio uréico no sangue e aumento do hematócrito. Nos casos severos pode aparecer debilidade, letargia, hipotensão e sinais de choque.

SÓDIO NA URINA (NATRIÚRIA)

A determinação do sódio urinário é útil na avaliação da função tubular, particularmente, na diferenciação de insuficiência renal aguda e necrose tubular aguda. O teste também tem utilidade na avaliação do estado de hidratação do paciente.

Hipernatriúria (aumento da excreção urinária de sódio) é encontrada com freqüência nos estágios iniciais do desenvolvimento de hiponatremia; é observada no hipoaldosteronismo, insuficiência supra-renal, nefrite com perda de sal, insuficiência renal aguda, terapia diurética e SSIHAD. As causas fisiológicas são: o aumento de ingestão de sódio na dieta e diurese pós-menopausa. A hipernatriúria pode também ocorrer nos estados hiponatrêmicos associados com a SSIHAD ou intoxicação aguda pela água onde o volume do LEC é normal ou mesmo aumentado.

Hiponatriúria está associada com a baixa ingestão de sódio e retenção pré-menstrual de sódio e água. Ocorre patologicamente na hiperfunção adrenocortical, hiperaldosteronismo, condições com a taxa de filtração glomerular diminuída, hiperaldosteronismo secundário associado com insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática, estados hipoprotéicos, oligúria aguda e uremia pré-renal. Nestes casos, a hiponatriúria é uma consequência de retenção de sódio e água (ou seja, expansão do volume líquido extracelular).

DETERMINAÇÃO DO SÓDIO

Paciente. Não é exigido cuidados especiais.

Amostra. *Soro, plasma heparinizado ou urina de 24 h.* No caso do plasma, não empregar heparina

na forma de sais de sódio ou amônio (sais de amônio interferem nos métodos cromogênicos ou que empregam eletrodos íons-seletivos). Separar o soro ou o plasma das células, no máximo 3 h após a coleta. O sódio é estável por uma semana em temperatura ambiente e por 12 meses quando congelado.

Interferências. *Resultados falsamente aumentados:* colheita da amostra de sangue em local próximo a uma infusão intravenosa de cloreto de sódio; pacientes submetidos a esteróides anabólicos, bicarbonato de sódio, carbenicilina, clonidina, corticoesteróides, etanol, anticoncepcionais orais, estrogênios, fenilbutazona, lactulose, manitol, metildopa, oxifenbutazona, reserpina e tetraciclina. *Resultados falsamente reduzidos:* aminoglutetimida, amitriptilina, anfotericina B, antiinflamatórios não-esteróide, ciclofosfamida, cisplatina, clofibrato, cloreto de amônio, clorpropamida, diuréticos orais e mercuriais, espironolactona, heparina, imipramina, indometacina, lítio, miconazol, tolbutamina, tiazidas, vasopressina e vincristina.

Métodos. A determinação do sódio e potássio (v. adiante) tem sido realizada por métodos químicos, fotometria de chama, espectrofotometria de absorção atômica e, mais recentemente, por eletrodos íons-seletivos (ISE). Os métodos químicos foram abandonados por falta de precisão e pelo grande volume de amostra necessária.

Fotometria de chama. A amostra é atomizada, produzindo átomos em estado excitado capazes de emitir luz em comprimento de onda específico, dependendo do elemento usado. Na chama, o sódio emite luz amarela e o potássio cor violeta. A intensidade de cada cor emitida é proporcional ao teor destes elementos na amostra.

Eletrodos íons-seletivos. Empregam uma membrana semi-permeável para desenvolver um potencial produzido pela diferença nas concentrações em cada lado da membrana. Neste sistema, dois eletrodos são usados. Um tem um potencial constante (referência). A partir da diferença entre os potenciais do eletrodo de referência e o ele-

trodo de medida, é calculada a “concentração” do íon na solução. Notar que é a atividade do íon que está sendo medida e não seu teor.

Ionóforos macrolíticos cromogênicos. Alguns métodos espectrofotométricos para a determinação do sódio e potássio usam ionóforos macrolíticos cromogênicos. São estruturas moleculares capazes de complexar seletivamente o sódio e o potássio.

Enzimáticos. Métodos enzimáticos para o sódio e potássio são utilizados em equipamentos automáticos. Um ensaio cinético para o sódio utiliza a *β -galactosidase sódio-dependente*, enquanto a medida do potássio é baseado na atividade da *piruvato quinase*.

Valores de referência para o sódio	
Soro sangüíneo	135 a 145 mmol/L
Líquido cefalorraquidiano	138 a 150 mmol/L
Urina	40 a 220 mmol/d

Bibliografia consultada

- BERRY, M. N., MAZZACHI, R. D. PEJAKOVIC, M., PEAKE, M. J. Enzymatic determination of sodium in serum. *Clin. Chem.*, **34**:2295-8, 1988.
- BEVILACQUA, M. Hiponatremia in AIDS. *Baillieres Clinics Endocrinol. Metab.*, **8**:837-48, 1994.
- GENNARI, F. J. Serum osmolality: uses and limitations. *N. Engl. J. Med.*, **310**:102-5, 1984.
- KLEINMAN, L. I., LORENZ, J. M. "Physiology and pathophysiology of body water and electrolytes". In: KAPLAN, L. A., PESCE, A. *Clinical chemistry: theory, analysis, correlation*. St. Louis : Mosby, 1996. p. 439-63.
- KUMAR, A., CHAPOTEAU, E., CZECH, B. P. et al. Chromogenic ionophore-based methods for spectrophotometric assay of sodium and potassium in serum and plasma. *Clin. Chem.*, **34**:1709-12, 1988.
- MAYNE, Philip D., DAY, Andrew P. **Workbook of clinical chemistry: case presentation and data interpretation**. Oxford : Oxford University Press, 1994. 208 p.
- SCHRIER, R. W., NIEDERBRGER, M. Paradoxes of body fluid volume regulation in health and disease. A unifying hypothesis. *West J. Med.*, **116**:393-408, 1994.
- SMITH, A. F., BECKETT, G. J., WALKER, S. W., ERA, P. W. H. *Clinical biochemistry*. 6 ed. London : Blackwell Science, 1998. p. 15-34.
- TOFFALETTI, J. G. "Electrolytes". In: BISHOP, M. L., DUBEN-ENGELKIRK, J. L., FODY, E. P. *Clinical chemistry: principles, procedures, correlations*. 3 ed. Philadelphia : Lippincott, 1996. p. 255-78.

POTÁSSIO

O potássio é um cátion predominantemente intracelular (98% do total), com uma concentração neste compartimento ao redor de 23 vezes maior que no espaço extracelular (2% do total). Este baixo teor no líquido extracelular se deve à atividade da “bomba” iônica de Na^+, K^+ -ATPase localizada na membrana celular, que expulsa o sódio das células, enquanto promove a captação ativa de potássio. A “bomba” iônica é um fator crítico na manutenção e ajuste dos gradientes iônicos dos quais dependem o impulso nervoso, transmissão e contractilidade dos músculos esquelético e cardíaco.

O potássio tem duas funções fisiológicas principais:

- Atua na regulação de muitos processos metabólicos celulares.
- Participa na excitação neuro-muscular; isto não se deve somente a concentração do potássio, mas, também, a relação do teor de K^+ intra e extracelular que é determinante do potencial de membrana. Este potencial permite a geração do potencial de ação necessário para a função neural e muscular. Deste modo, tanto aumentos como reduções no nível de potássio plasmático podem desequilibrar a relação, provocando arritmias cardíacas e paralisia muscular.

CONTROLE DO POTÁSSIO

Em condições normais, são ingeridos 50 a 150 mmol/d de potássio que são absorvidos do sistema digestório e rapidamente distribuídos para os tecidos. Uma pequena quantidade é captada pelas células, mas a maior porção é excretada pelos rins. Ao contrário do Na^+ , entretanto, não há nenhum limiar renal para o K^+ , sendo que este cátion continua a ser excretado na urina mesmo em estados de depleção de K.

A manutenção do teor de potássio normal no plasma é de grande importância prática. Os principais mecanismos de regulação são:

Função renal. A quantidade de potássio excretado na urina varia com o conteúdo na dieta. O controle da excreção renal de K^+ é realizado por mecanismos não totalmente esclarecidos:

- Quase todo o K^+ filtrado pelo glomérulo é reabsorvido no túbulo proximal. Menos de 10% atinge o túbulo distal, onde ocorre a principal regulação deste íon. A excreção do K^+ em resposta às variações na ingestão, tem lugar no túbulo distal, no túbulo coletor do cortex e no ducto coletor.
- Quando o Na^+ é reabsorvido no túbulo distal, o lúmen tubular torna-se eletronegativo em relação as células adjacentes e os cátions das células (K^+, H^+) movem-se para o lúmen e neutralizam a carga elétrica negativa. A velocidade do movimento do K^+ para o lúmen depende da existência de captação suficiente de Na^+ pelo túbulo distal, também como, da velocidade do fluxo urinário e da concentração do K^+ na célula tubular.
- A concentração do K^+ na célula tubular deriva grandemente da enzima $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase dependente para a troca com líquido peritubular (LEC). Isto é afetado por mineralocorticóides, por variações acido-básicas e pelo teor de K^+ no LEC. O K^+ da célula tubular aumenta na hipercalemia pelo excesso de mineralocorticóides e por alcalose, mecanismos que tendem a incrementar a excreção do K^+ .

Aldosterona. Eleva a reabsorção tubular renal do sódio, com o conseqüente aumento na secreção de potássio ou íon hidrogênio (o H^+ compete com o K^+ na troca pelo Na^+) nos túbulos distais sem ativar o sistema renina-angiotensina. A aldosterona eleva a excreção urinária do K^+ para manter o seu nível plasmático normal.

HIPOPOTASSEMIA

A *hipopotassemia* ou *hipocalemia* (redução dos níveis de potássio sérico) pode ocorrer mesmo quando a quantidade total de K^+ no corpo é normal. É resultante de:

Deficit na ingestão de potássio. Dieta pobre em potássio, alcoolismo e anorexia nervosa. A ingestão deficiente de K^+ por períodos prolongados reduz a quantidade deste íon no organismo, muitas vezes manifestada por hipocalemia.

Perdas gastrointestinais de potássio. São as perdas de líquidos devido a vômitos, diarreia, fístulas intestinais, sucção naso-gástrica, má absorção e abuso de laxantes. Nos casos de perda do líquido gástrico em grandes quantidades, a excreção renal de K^+ é devida, principalmente, a alcalose metabólica resultante, tornando-se a principal causa da depleção de K^+ nestas situações.

Perdas renais de potássio. Hiperaldosteronismo primário (síndrome de Conn), síndrome de Cushing, anticoncepcionais orais, síndrome adrenogenital, enfermidade renal (acidose tubular renal, acidose crônica, síndrome de Fanconi, inibidores da anidrase carbônica). Estas condições causam perda renal excessiva de K^+ em virtude do aumento da transferência de K^+ para o túbulo distal em resposta ao aumento na reabsorção de Na^+ nas células peritubulares. A perda urinária de K^+ no hiperaldosteronismo volta ao normal se houver restrição de Na^+ na dieta, o que limita a captação tubular distal do Na^+ . Os estados edematosos, cirrose e síndrome nefrótica, estão frequentemente associados com hiperparatireoidismo secundário: com a formação de edema, há uma redução do volume plasmático que é detectado pelo sistema justaglomerular e que estimula o sistema renina-angiotensina.

Incorporação celular de K^+ . É ilustrada pela redução do teor de K^+ plasmático quando a terapia insulínica é instituída no controle da hiperglicemia diabética. A captação celular de glicose é acompanhada pela captação de potássio e água. Ocorre também no tratamento da anemia megaloblástica severa com vitamina B_{12} ou folato. Em

presença da proliferação rápida de células leucêmicas, o K^+ também é incorporado à célula.

Alcalose. Como existe deficit de H^+ no líquido extracelular na alcalose, o H^+ intracelular se desloca da célula em troca do K^+ extracelular para manter o equilíbrio de cátions. É estimado em 0,6 mmol/L a redução do K^+ para cada 0,1 unidade de aumento no pH durante o distúrbio ácido-base. Por outro lado, a depleção de potássio pode causar alcalose.

Adrenalina e outros agonistas β -adrenérgicos. Estimulam a captação de K^+ pelas células. Isto contribui para a hipocalemia em pacientes após infarto do miocárdio, já que os níveis de catecolaminas estão elevados nestes pacientes.

Terapia diurética. Eleva a excreção renal de K^+ pelo aumento na captação de Na^+ no túbulo distal e pelo aumento do fluxo urinário. Os diuréticos podem também causar hipovolemia com consequente hiperaldosteronismo secundário.

Manifestações clínicas da hipopotassemia. Estão relacionadas aos efeitos da redução de K^+ sobre o músculo, função renal e condutividade cardíaca, caracterizadas por fraqueza muscular extrema, irritabilidade, letargia, anorexia, náuseas, vômitos, câimbras musculares, efeitos sobre miocárdio com arritmias e eventuais paradas cardíacas. A diminuição prolongada do potássio sérico provoca nefropatia tubular com a redução da capacidade de concentração urinária com poliúria. A hipocalemia é tratada pela administração de K^+ parenteral e/ou não parenteral.

HIPERPOTASSEMIA

O aumento na concentração de potássio exige tratamento imediato. Ocorre nas seguintes condições:

Excesso de ingestão de potássio. Dieta rica ou infusão excessiva de potássio e penicilina potássica em grandes doses. Transfusão de sangue envelhecido raramente causa acúmulo de K^+ no

organismo já que o rim normal pode excretar facilmente este íon.

Diminuição da excreção do potássio. Insuficiência renal aguda nos estágios avançados da insuficiência renal crônica, acidose tubular renal, hipoaldosteronismo (insuficiência supra-renal), diuréticos que bloqueiam a secreção tubular distal de potássio (ex.: espironolactona, amilorida). A hiperpotassemia é um grande risco para a vida do paciente com insuficiência renal aguda devido às alterações funcionais que causam à célula miocárdica.

Deficiência de mineralocorticóides. É comum na doença de Addison e na hipofunção adrenocortical secundária. A retenção de K^+ pode ocorrer nos dois casos. Esta não é uma característica invariável, pois outros mecanismos facilitam a excreção de K^+ . O hipoaldosteronismo acompanhado de produção normal de glicocorticóides ocorre em pacientes com diabetes mellitus nos quais a esclerose justaglomerular, provavelmente, interfere na produção de renina. Inibidores da enzima conversora de angiotensina reduzem os níveis (como também da aldosterona) com o resultante aumento de K^+ plasmático que só se tornará severo em presença de insuficiência renal.

Movimento do potássio do espaço intracelular para o extracelular. Cetoacidose diabética (movimenta o K^+ dos líquidos intracelulares para o plasma enquanto o H^+ move-se dos líquidos extracelulares para as células), sobredose de digitálicos, deficiência insulínica e hipóxia tecidual.

Pseudohiperpotassemia. É um fenômeno que ocorre quando o K^+ é liberado dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas durante a coleta ou na separação do plasma sanguíneo. É encontrado em paciente com hemólise, leucocitose (>100.000 p/mm³) ou com contagem de plaquetas acima de 500.000 p/mm³. São comuns em desordens mieloproliferativas agudas e crônicas, leucemias linfocíticas crônicas e em trombocitoses.

Diabetes mellitus não-controlada. A falta de insulina impede a entrada do K^+ nas células, isto

resulta em hipocalemia apesar da perda de K^+ por diurese osmótica.

Intoxicação por digoxina. Em doses elevadas diminui a entrada de K^+ nas células, entretanto, em doses terapêuticas não ocorre tal efeito.

Acidose. A concentração do íon hidrogênio no líquido extracelular afeta a entrada do potássio nas células. Na acidose sistêmica, o potássio abandona a célula enquanto os íons hidrogênio nela penetram. Além disso, a acidose retarda a secreção tubular distal de potássio. O íon hidrogênio é mais abundante e, por conseguinte, mais disponível na troca pelo sódio. A hipercalemia é encontrada na acidose respiratória aguda e na acidose metabólica tanto aguda como crônica. É raro encontrar hipercalemia na acidose respiratória crônica. É importante notar que a elevação do K^+ plasmático pode ser acompanhada por redução do K^+ total do organismo como resultado da excessiva perda de K^+ pela urina, tanto na acidose respiratória crônica como na acidose metabólica crônica.

Manifestações clínicas da hiperpotassemia. Os sintomas de hiperpotassemia são: irritabilidade do miocárdio, hiperreflexia, arritmias, confusão mental, fraqueza dos músculos respiratórios, batimentos cardíacos diminuídos e parada cardíaca. Com freqüência, detecta-se alterações eletrocardiográficas na presença de níveis séricos de potássio superiores a $7,5$ mmol/L. Em teores superiores a 10 mmol/L pode ocorrer colapso vascular periférico e parada cardíaca. Os sintomas e sinais de hipercalemia aguda são tratados por infusão de Ca^{2+} , que antagoniza o efeito do K^+ no tecido cardíaco; pela infusão de glicose que estimula a produção de insulina com o resultante seqüestro pela célula de glicose e K^+ .

HIPERPOTASSIÚRIA

A hiperpotassiúria (aumento da excreção urinária de potássio), acontece no início da inanição, no hiperaldosteronismo primário ou secundário, enfermidades renais primárias, síndromes tubulares

renais, durante as fases de recuperação da necrose tubular aguda, acidose metabólica e alcalose metabólica. A hiperpotassúria é também observada após administração de ACTH, hidrocortisona e cortisona.

A *hipopotassiúria* eventualmente se apresenta como um sinal da depleção de K^+ no organismo. Sua ocorrência é menos importante do que a hipopotassemia.

DETERMINAÇÃO DO POTÁSSIO

Paciente. Não é exigido cuidados especiais.

Amostra. *Soro, plasma heparinizado ou urina de 24 horas.* O soro ou plasma devem ser isentos de hemólise pois a concentração de potássio nos eritrócitos é consideravelmente maior. Colher com o mínimo de estase e sem realizar atividade muscular (por exemplo, abrir e fechar a mão antes ou durante a colheita). Colher a amostra em local diferente onde existir infusão venosa.

Interferências. *Valores falsamente elevados:* separação incompleta do soro do coágulo, leucoses e plaquetas, acidemia (migração do potássio das células para o líquido extracelular em troca de íons hidrogênio). Anfotericina B, heparina, lítio, penicilina. *Resultados falsamente reduzidos:* aspirina, bicarbonato, cortisona, diuréticos, etanol, tiazidas e excesso de laxantes.

Métodos. Os métodos para a determinação do potássio são os mesmos propostos para o sódio (v. acima).

Valores de referência para o potássio	
Soro sangüíneo	3,5 a 5,0 mmol/L
Recém nascidos (soro)	3,7 a 5,9 mmol/L
Líquido cefalorraquidiano	70% dos valores encontrados no soro em determinação simultânea
Urina	25 a 125 mol/d

Bibliografia consultada

- BERRY, M. N., MAZZACHI, R. D., PEJAKOVIC, M., PEAKE, M. J. Enzymatic determination of potassium in serum. **Clin. Chem.**, **35**:817-20, 1989.
- DeFRONZO, R. ^a, Clinical disorders of hyperkalaemia. **Ann. Ver. Med.**, **33**:521-54, 1982.
- KLEINMAN, L. I., LORENZ, J. M. "Physiology and pathophysiology of body water and electrolytes". In: KAPLAN, L. A., PESCE, A. **Clinical chemistry: theory, analysis, correlation**. 3 ed. St. Louis : Mosby, 1996. p. 439-63.
- SMITH, A. F., BECKETT, G. J., WALKER, S. W., ERA, P. W. H. **Clinical biochemistry**. 6 ed. London : Blackwell Science, 1998. p. 15-34.
- TOFFALETTI, J. G. "Electrolytes". In: BISHOP, M. L., DUBEN-ENGELKIRK, J. L., FODY, E. P. **Clinical chemistry: principles, procedures, correlations**. 3 ed. Philadelphia : Lippincott, 1996. p. 255-78.
- WHANG, R., WHANG, D. D., RYAN, M. P. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. **Arch. Intern. Med.**, **152**:40-53, 1992.

CLORETOS

Os cloretos são os ânions mais abundantes do líquido extracelular. Juntamente com o sódio, os cloretos desempenham importante papel na manutenção da distribuição de água no organismo, da pressão osmótica do plasma e na neutralidade elétrica.

O adulto ingere na dieta 150 mmol/dia de íons cloreto, quase todo absorvido pelo sistema digestório sendo o excesso excretado na urina. São filtrados pelos glomérulos e passivamente reabsorvidos em associação com o sódio nos túbulos contornados proximais. Uma quantidade apreciável de cloretos é recuperada ativamente na alça de Henle mediante a chamada “bomba de cloretos”; teores ainda maiores são recuperados em conjunto com o sódio pela ação da aldosterona nos túbulos contornados distais. A reabsorção do sódio é limitada pela quantidade de cloretos disponíveis.

A eletroneutralidade é também mantida através do “deslocamento de cloretos”. Neste mecanismo, o dióxido de carbono gerado pelo metabolismo celular difunde para o plasma. Parte deste dióxido de carbono penetra no eritrócito onde reage com a água para formar ácido carbônico. A enzima anidrase carbônica catalisa a transformação do ácido carbônico em íon hidrogênio e bicarbonato. A hemoglobina reduzida tampona o íon hidrogênio, enquanto a concentração do bicarbonato eleva no eritrócito até difundir para o plasma. O cloreto penetra na célula em troca do bicarbonato para manter o balanço anión-cation.

O excesso de cloretos é excretado na urina e suor. O suor excessivo estimula a secreção de aldosterona que atua sobre as glândulas sudoríparas para reabsorver mais sódio e cloretos.

HIPOCLOREMIA

A hipocloremia (redução dos níveis de cloretos plasmáticos) é observada:

Deficit digestório. Falta de ingestão de sal, diarreia intensa, aspiração naso-gástrica ou vômito prolongado.

Doenças renais com perda de sal. Nefrites com perda de sal provavelmente por deficiência na reabsorção tubular (apesar do déficit corporal de cloretos) como no caso da pielonefrite crônica. O uso e abuso de diuréticos promovem a excreção de Na^+ associado ao Cl^- .

Enfermidade de Addison. A concentração do íon é mantida, em geral, próxima ao normal, exceto nas crises addisonianas onde o nível de cloretos e de sódio podem cair significativamente.

Acidose metabólica. Aquelas causadas pela excessiva produção (ou excreção diminuída) de ácidos orgânicos (ex.: cetoacidose diabética ou insuficiência renal); nestes casos, o cloreto é, parcialmente, substituído pelo excesso de ânions, como o β -hidroxibutirato, acetoacetato, lactato e fosfato.

Alcalose metabólica. Pode existir um déficit de cloreto em ausência de déficit de sódio. Nesta condição o excesso de bicarbonato (em presença de sódio normal) requer a perda de cloreto para manter a neutralidade elétrica.

Outras condições. Excesso de mineralocorticóides (aldosteronismo), intoxicação pelo bromo, SSIHAD e condições associadas com a expansão do volume do líquido extracelular.

HIPERCLOREMIA

A hipercloremia (aumento de cloretos no plasma) está, geralmente, associada com a hipernatremia.

Acidose metabólica. Para manter a neutralidade elétrica na perda excessiva de bicarbonato extracelular, ocorre o aumento da concentração extracelular de cloretos e, portanto, seu conteúdo. Neste caso o Na^+ , em geral, apresenta teores normais. O bicarbonato também pode ser perdido pelo sistema digestório (vômitos prolongados) ou

na acidose tubular renal onde existe uma redução da absorção do bicarbonato pelos túbulos.

Outras condições. Desidratação, acidose tubular renal, insuficiência renal aguda, diabetes mellitus e intoxicação por salicilato. Acidose hiperclorêmica pode ser um sinal de nefropatia. Teores elevados de cloretos também são encontrados no tratamento excessivo com sal, obstrução prostática, hiperventilação, hipoproteinemia e anemia.

Deficiência de mineralocorticóides.

CLORETO URINÁRIO

A excreção urinária de cloretos varia com a dieta mas, em geral, são encontrados valores entre 110 a 250 mmol/d. Aumentos fisiológicos ocorrem com a diurese pós-menstrual e diminui com a retenção de água e sal no período pré-menstrual, em paralelo com aumento e redução do nível de sódio urinário. Diurese excessiva de qualquer causa é acompanhada pelo aumento na excreção de cloretos, como na depleção de potássio e insuficiência adrenocortical.

A determinação dos cloretos na urina é útil para avaliar se a alcalose metabólica é sensível ou não ao tratamento com NaCl. Mais exatamente, uma concentração de cloreto urinário inferior a 10 mmol/L, tal como se produz nos vômitos, medicação com diuréticos, ingestão excessiva de álcalis e diarreia por cloretos, geralmente responde a terapia por NaCl.

CLORETOS NO SUOR

Os cloretos são eletrólitos excretados normalmente no suor combinado quimicamente ao sódio ou a outros cátions. Significantes quantidades de sódio e cloretos são encontradas no suor de portadores de *fibrose cística* – uma doença autossomal recessiva que ocorre em cerca de 1 para cada 200 nascimentos. A fibrose cística é uma desordem generalizada das glândulas exócrinas caracterizada pela excessiva secreção de muco glicoprotéico que precipita e causa a obstrução de passa-

gens de órgãos. A doença manifesta-se em geral na infância, não raro com sintomas gastrointestinais, principalmente esteatorréia e obstrução intestinal. Os principais sinais clínicos da doença são a maior tendência à doença pulmonar obstrutiva crônica, a deficiência pancreática exócrina com má absorção intestinal e a conseqüente desnutrição.

A avaliação dos teores de sódio e cloretos no suor apresentam dificuldades na coleta da amostra. Utiliza-se uma droga indutora, *pilocarpina*, em uma área limitada da pele e um aparelho onde uma corrente elétrica flui entre dois eletrodos. Isto provoca o aparecimento de suor onde penetrou a pilocarpina. Quando corretamente colhidos e analisados, níveis de cloretos no suor acima de 60 mmol/L em crianças e 80 mmol/L em adultos são diagnósticos no quadro clínico adequado.

Emprega-se também um teste genético para a fibrose cística que analisa o gen que expressa uma molécula protéica de 1480 aminoácidos, o CTRF – *regulador da condutância transmembrana* – que tem uma função de canal de transporte de íons cloro através das membranas apicais das células que revestem a superfície dos tubos glandulares ou da via aérea. Na fibrose cística, o principal evento mutante parece ser a deleção de três pares de bases que resultam na perda de um aminoácido – a fenilalanina – na posição 508 da proteína CTRF. O sistema de análise examina a mutação $\Delta F 508$.

DETERMINAÇÃO DE CLORETOS

Pacientes. Não exige cuidados especiais.

Amostra. Soro e plasma heparinizado sem hemólise, urina de 24 h, suor e outros líquidos biológicos. Evitar que o paciente abra e feche a mão antes ou durante a colheita do sangue. Colher a amostra num braço que não esteja recebendo infusão de soro fisiológico. O soro deve ser separado o mais rapidamente possível pois alterações no pH da amostra modificam a distribuição dos cloretos entre os eritrócitos e o soro. Os cloretos no sangue venoso são, aproximadamente, 3 a 4 mmol/L menores que no sangue arterial.

Interferências. *Resultados falsamente elevados:* acetazolamidas, ácido borácico, brometo de sódio, ciclosporina, cloreto de amônio, cloreto de sódio, clorotiazida, colestiramina, espironolactona, fenilbutazona, glicocorticóides, imipenem-cilastina sódica, oxifenbutazona e sulfato de guanetidina. *Resultados falsamente reduzidos:* acetato de prednisolona, ácido etacrínico, aldosterona, bicarbonato de sódio, bumetanida, cloridrato de amilorida, ACTH, diuréticos mercuriais, diuréticos tiazídicos, fosfato sódico de prednisolona, furosemida, infusões prolongadas de glicose, tebutato de prednisolona e triantereno.

Métodos. Volhard no século passado, descreveu um método onde os cloretos eram precipitados pelo nitrato de prata. Várias modificações deste método foram publicadas tendo algumas adquirido grande popularidade. Outros métodos históricos determinavam os cloretos pela adição de iodato de prata sólido com a formação de cloreto de prata. O excesso de iodato era titulado pelo tiosulfato após redução pelo KI.

Mercuriométrico/difenilcarbazona. Líquidos biológicos contendo cloretos são facilmente titulados pela nitrato de mercúrio usando difenilcarbazona como indicador. As proteínas podem ser removidas do soro antes da titulação melhorando a visualização do ponto final.

Mercuriométrico/tiocianato férrico. Utiliza a capacidade do cloro em deslocar o tiocianato do tiocianato de mercúrio. O tiocianato liberado reage com o íon férrico para formar o complexo tiocianato férrico de cor vermelha. Este método é afetado pelas variações na temperatura.

Titulação coulométrica. A titulação amperométrica-coulométrica é o método que emprega a geração coulométrica de íons Ag, que combinam com o Cl⁻. A indicação amperométrica do ponto final ocorre ao primeiro sinal de Ag⁺ livre. O lapso de tempo é usado para calcular a concentração de Cl⁻ na amostra.

Eletrodos íons-seletivos. O método mais popular atualmente é a medida do Cl⁻ pela técnica do íon-seletivo. As limitações deste método são as mesmas descritas para o sódio.

Enzimático. Outro método para a análise dos cloretos emprega a α -amilase cloreto-dependente. A amilase que é depende de íons cálcio, pode ser desativada pelo agente quelante EDTA na ausência de íons cloretos. A amilase inativada é reativada por uma amostra contendo cloretos. O íon cloreto da amostra permite ao cálcio se reassociar com a α -amilase causando a reativação da enzima. A quantidade de enzima reativada é proporcional a concentração dos cloretos na amostra. A α -amilase reativada reage com um substrato sintético (GNP-G7) liberando o 2-cloro-4-nitrofenol, que é detectada em 405 nm.

Valores de referência para os cloretos (mmol/L)

Soro ou plasma	98 a 106
Urina	110 a 250
Suor	0 a 35

ÂNIONS INDETERMINADOS

O intervalo de ânions é uma aproximação matemática da diferença entre os ânions e os cátions medidos no soro. É utilizado para detectar teores alterados de ânions diferentes do Cl⁻ e HCO₃⁻. É dado pela fórmula:

$$\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{mmol/L}$$

Os ânions não-medidos são os fosfatos, sulfatos, proteínas, ácidos orgânicos e “traços” de outros ânions.

Valores de referência: 8 a 16 mmol/L.

Valores aumentados. Indicam teores elevados dos ânions não medidos. As causas são:

- *Redução dos cátions não medidos:* hipocalcemia, hipomagnesemia.
- *Aumento dos ânions não-medidos:* associados com acidose metabólica (uremia, cetoacidose, acidose láctica, envenenamento por salicilatos). Não necessariamente associado com acidose metabólica (hiperfosfatemia, hipersulfatemia, tratamento com lactato, citrato ou acetato, grandes doses de antibióticos –

como penicilina e carbenecilina). Aumento da carga líquida das proteínas na alcalose.

Valores reduzidos. Podem resultar de um aumento de cátions não-medidos ou de diminuição de ânions não-medidos.

- *Redução dos ânions não medidos.* Hipoalbuminemia e hipofosfatemia
- *Aumento nos cations não medidos.* Hipercalcemia, hipermagnesemia, paraproteínas, gama globulinas policlonais e drogas como polimixina B ou lítio.
- *Sódio sérico subestimado.* Hiperproteinemia e hipertrigliceridemia (turvação).
- *Cloreto sérico sobrestimado.* Bromismo e turvação (no método do tiocianato férrico).

Bibliografia consultada

- EMMETT, M. D., NARINS, R. G. Clinical use of the anion gap. **Medicine**, **56**:38-54, 1977.
- FRIEDMAN, K. J., SILVERMAN, L. M. **Cystic Fibrosis Syndrome: A New Paradigm for Inherited Disorders and Implications for Molecular Diagnostics** Clin Chem 45:929-931. 1999.
- KLEINMAN, L. I., LORENZ, J. M. "Physiology and pathophysiology of body water and electrolytes". In: KAPLAN, L. A., PESCE, A. **Clinical chemistry: theory, analysis, correlation**. 3 ed. St. Louis : Mosby, 1996. P. 439-63.
- ONO, T., TANIGUCHI, J., MITSUMAKI, H. et al. A new enzymatic assay of chloride in serum. **Clin. Chem.**, **35**:552-3, 1988.
- TOFFALETTI, J. G. "Electrolytes". In: BISHOP, M. L., DUBEN-ENGELKIRK, J. L., FODY, E. P. **Clinical chemistry: principles, procedures, correlations**. 3 ed. Philadelphia : Lippincott, 1996. p. 255-78.
- VAN SLYKE, D. D. The determination of chlorides in blood and tissues. **J. Biol. Chem.**, **58**:523-9, 1923.
- VOLHARD, J. Die silbertitration mit schwefelcyanammonium. **Z. Anal. Chem.**, **17**:482-99, 1878.

ÁGUA

A água é o mais abundante constituinte do corpo humano. É essencial ao metabolismo intermediário e para as funções dos órgãos vitais. Tanto o equilíbrio da água no organismo como a distribuição da mesma entre os vários compartimentos corpóreos – intracelular, intersticial, intravascular – são rigorosamente mantidos por mecanismos homeostáticos dentro de estreitos limites. Em particular é importante manter o volume intravascular (sangue) para a distribuição dos substratos e para a remoção de produtos de excreção dos tecidos. Estes mecanismos dependem da perfusão tecidual adequada que, por sua vez, é administrada pelo rendimento cardíaco, resistência vascular e volume intravascular. Normalmente o rendimento cardíaco e resistência vascular permanecem relativamente constantes e o principal determinante da perfusão tecidual é o volume sangüíneo.

O volume sangüíneo – que é parte e uma função do volume extracelular – é determinado primariamente pelo conteúdo de sódio extracelular. Desequilíbrios nestes compartimentos levam a hipernatremia ou hiponatremia e alterações na osmolalidade plasmática, com o conseqüente movimento da água para dentro ou para fora do compartimento vascular. Distúrbios osmóticos e de volume muitas vezes ocorrem conjuntamente e, portanto, aí reside a importância em considerar tanto os eletrólitos como o metabolismo da água na avaliação de pacientes com problemas de hidratação.

DISTRIBUIÇÃO INTERNA DE ÁGUA E SÓDIO

Em um adulto de 70 kg, a água total compreende 42 L – ao redor de 28 L no *líquido intracelular* (LIC) e 14 L no *líquido extracelular* (LEC). A água no líquido extracelular é assim distribuída: 3 L de água no plasma e 11 L de água intersticial. O Na⁺ total do organismo é, aproximadamente, 4.200 mmol – ao redor de 50% no LEC, 40% nos ossos e 10% no LIC. A água corporal total é inversamente proporcional à quantidade de gordura corporal, que varia com a idade, sexo e estado nutricional.

Dois importantes fatores influenciam a distribuição líquida entre o LIC e os compartimentos intra-vasculares e extravasculares do LEC:

- *Osmolalidade*. Afeta o movimento da água através das membranas celulares.
- *Pressão osmótica coloidal*. Juntamente com fatores hidrodinâmicos, esta pressão afeta o movimento de água e solutos de baixa massa molecular (predominantemente NaCl) entre os compartimentos intravascular e extravascular.

OSMOLALIDADE

A *osmolalidade* está diretamente relacionada com o número de partículas de soluto por massa do solvente (uma solução 1 osmol contém 1 osmol/kg de água, ou seja, mmol de soluto por kg de água). Depende do equilíbrio entre a água e os íons dissolvidos nela – principalmente o Na⁺ que, conjuntamente com seus íons associados, é responsável por 90% da atividade osmótica do plasma. Muitos laboratórios determinam diretamente a osmolalidade plasmática que pode também ser calculada a partir da fórmula (todas as concentrações são em mmol/L):

$$\text{Osmolalidade} = 2[\text{Na}^+] + 2[\text{K}^+] + [\text{glicose}] + [\text{uréia}]$$

A fórmula inclui os solutos de baixa massa molecular que contribuem para a osmolalidade plasmática. O cálculo é aproximado e não substitui a medida direta. Duas situações alteram consideravelmente os valores obtidos por cálculo: (a) aumentos dos teores de proteínas ou lipídios plasmáticos, pois ambos diminuem a água plasmática por unidade de volume; (b) também diferem quando elevados níveis de solutos de baixa massa molecular estão presentes no plasma (ex.: etanol).

Um aumento da osmolalidade no plasma desencadeia rapidamente a sede, provocando a ingestão de água para diluir o Na⁺ e reajustar a osmolalidade para baixo.

A excreção de água do organismo é regulada por dois sistemas de controle. Um deles é proporcionado pelos osmorreceptores hipotalâmicos, que respondem a uma elevação da osmolalidade fazendo com que a glândula hipofisária secrete o hormônio antidiurético (HAD), aumentando, por sua vez, a reabsorção da água nos túbulos coletores renais. O outro mecanismo é o sistema da aldosterona, que atua sobre os túbulos renais distais e tubos coletores para reabsorver o Na^+ em troca com o K^+ e o H^+ .

Com respeito a depleção de água, o parâmetro de laboratório mais importante é o sódio, especialmente para detectar a hiperosmolalidade causada pelas perdas de água.

Enfermidades pré-existentes, tais como: a disfunção renal e o diabetes, podem aumentar as concentrações de uréia e glicose, contribuindo para a elevação da osmolalidade plasmática.

As alterações no valor do hematócrito refletem o ganho de água com menor rapidez que o sódio. Nos casos de aumento simultâneo do sódio e do hematócrito indica de maneira definitiva uma perda de água.

PRESSÃO OSMÓTICA COLOIDAL (PRESSÃO ONCÓTICA)

A pressão osmótica exercida pelas proteínas do plasma através das membranas celulares é negligenciável quando comparada com a pressão osmótica de uma solução contendo NaCl e outras moléculas. As proteínas plasmáticas e os fatores hidrodinâmicos associados determinam a transferência de água e solutos através da parede capilar e, também, entre os compartimentos vascular e intersticial.

INGESTÃO DE ÁGUA

A ingestão diária de água é variável e depende das perdas e de fatores psicológicos. A média de ingestão diária é 2,5 L por dia. O principal fator determinante da ingestão é a sede que está sob controle do centro da sede localizado no hipotálamo. O funcionamento normal deste centro é influenciado por:

- Tonicidade do LEC: hipertonicidade aumenta a sede.
- Volume sanguíneo: redução do volume aumenta a sede.
- Fatores diversos: dor e estresse, por exemplo, aumentam a sede.

EXCREÇÃO

Um indivíduo está em equilíbrio aquoso quando a ingestão e a perda total de água corporal são aproximadamente iguais. Quantidades variáveis de líquido são perdidos pela pele (suor) e membranas mucosas (água livre de eletrólitos no ar expirado) e dependem da temperatura ambiente e velocidade respiratória. Uma pequena quantidade de água é perdida nas fezes (<100 mL/d). A principal perda de água ocorre nos rins.

EXCREÇÃO RENAL DE ÁGUA

Cada dia 130-180 litros de água estão presentes como filtrado glomerular nos túbulos proximais renais. Somente 1 a 2 litros são liberados como urina. Isto porque é realizada a reabsorção passiva de 70-80% no túbulo proximal (fluxo isosmótico de água obrigatório, conseqüente à reabsorção de sódio) e a reabsorção nos ductos coletores sob a influência do HAD (hormônio antidiurético).

O rim tem a capacidade, por outro lado, de excretar grandes quantidades de urina diluída (acima de 20-30 L/d) e, também, concentrar a urina até 0,5 L/d. Esta capacidade de diluir e concentrar a urina é devida a dois mecanismos:

- A capacidade de remover eletrólitos, particularmente NaCl , a partir do filtrado glomerular para produzir urina diluída.
- A capacidade dos ductos coletores reabsorver água do líquido luminal.

Hormônio antidiurético (HAD). Também chamado arginina-vasopressina promove a conservação renal da água por aumento da permeabilidade e reabsorção da mesma nos ductos coletores.

Existem alguns fatores que controlam a produção e secreção de HAD:

- *Tonicidade do LEC.* Osmorreceptores localizados no hipotálamo respondem aos aumentos na tonicidade do LEC pelo incremento na produção e secreção de HAD. A redução da tonicidade causa efeito inverso. Este mecanismo é muito sensível respondendo por alterações de 1-2% da tonicidade plasmática que é equivalente a uma alteração da concentração do sódio plasmático de 3 mmol/L.
- *Volume sangüíneo.* Os barorreceptores nas circulações venosa e arterial estimulam a liberação de HAD por vias neuronais em resposta a redução do volume sangüíneo. Este mecanismo somente responde a diminuições acima de 10% no volume.
- *Outros estímulos.* O HAD é estimulado também por: (a) estresse (dor e trauma); (b) náusea (pós-cirurgia), (c) drogas (opiatos, barbitúricos, clorpropamida). Um aumento transitório do HAD muitas vezes ocorre após cirurgia devido a dor, estresse, náusea e medicação com opiatos. Hipovolemia devido a perda de sangue também pode ser um estimulante.

DISTRIBUIÇÃO INTRACELULAR-EXTRACELULAR

Os volumes relativos do líquido intracelular (LIC) e líquido extracelular (LEC) dependem do gradiente de tonicidade através das membranas celulares. Se a tonicidade no LIC é maior que do LEC, o líquido migra para dentro das células; na situação inversa move-se para fora das células. Num indivíduo normal a tonicidade intracelular (devida principalmente ao potássio) e a tonicidade extracelular (devida principalmente ao sódio) são similares (cerca de 300 mmol/kg) e não ocorrem grandes variações nos conteúdos de água nos diferentes compartimentos.

Como a tonicidade do LEC é devida principalmente ao sódio, o volume extracelular e intracelular variam com o conteúdo total de sódio no LEC. Deste modo,

alterações no conteúdo de sódio do LEC promovem modificações na distribuição da água entre os dois compartimentos:

- Aumento do sódio do LEC (aumento da tonicidade) move a água para fora das células provocando desidratação celular.
- Redução do sódio no LEC (decréscimo da tonicidade) causa a entrada de água nas células produzindo super-hidratação ou edema celular.

DEFICIÊNCIA DE ÁGUA

Indivíduos que apresentam deficiência de água (desidratação) também demonstram graus variáveis de depleção do sódio pois todos os líquidos do organismo contém este íon.

As causas básicas de deficiência de água que se apresenta como desidratação, é um balanço aquoso negativo, isto é, a ingestão é menor que a excreção. A falta de ingestão é facilmente derimida se o paciente tiver acesso à água e o mecanismo da sede estiver intacto. Por outro lado, o sódio está presente em quantidades significativas em todos os líquidos corporais (incluindo a urina) e sua deficiência nos estados de desidratação se deve mais a excessiva perda do que ingestão inadequada. Dependendo da quantidade concomitante de perda de sódio, a depleção de água é geralmente classificada com base na perda de líquidos de três tipos:

Depleção predominante de água. Na depleção de água “pura” tem-se: (a) a ingestão inadequada de água (oral ou parenteral) em relação ao normal, (b) perda renal (incluindo diabetes insipidus, diurese osmótica). Podem ocorrer em:

- Indivíduos idosos, muito jovens ou muito doentes para beber.
- Terapia parenteral inapropriada.
- Distúrbio no centro da sede.

Nestas situações, a perda de água no ar expirado ou suor contribui consideravelmente para o balanço anormal quando os mecanismos homeostáticos (ex.: reflexo da sede) falham em face de depleção intensa, tanto

devida a ingestão inadequada como pela excessiva perda por outras vias.

Perda de líquidos hipotônicos. A desidratação pela perda de líquidos contendo significantes quantidades de sódio (acompanhada de ingestão inadequada de líquidos) pode ser devida a:

- Perda pela pele: suor excessivo.
- Perda digestória: vômito, diarreia e drenagem em fistulas.
- Perda renal: terapia diurética, doença de Addison, nefrites perdedoras de sais e diabetes insipidus.

Perda de líquidos isotônicos. É incomum mas pode ocorrer:

- Perda sangüínea: hemorragia e acidentes.
- Perda de plasma: queimaduras.
- Acúmulo no “terceiro espaço”: pancreatite e peritonite.

CONSEQÜÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE ÁGUA

A depleção de água está associada com hipovolemia (desidratação) e várias anormalidades nos níveis do sódio sérico e urinário, na osmolalidade e no volume que depende da via e do tipo de perda líquida.

Depleção de água predominantemente pura. A perda de sódio é pequena (5 a 10 mmol/L) e é dividida entre os compartimentos intracelular e extracelular e podem ser substanciais mesmo antes da ocorrência de qualquer evidência clínica de hipovolemia (pressão sangüínea baixa, aumento da velocidade do pulso). Estes pacientes desenvolvem hipernatremia (perda maior de água em relação a depleção do sódio) que pode ser severa, por exemplo, 160 a 170 mmol/L, sem qualquer evidência de hipovolemia. Se os rins estão funcionando normalmente (depleção por causas extra-renais) a urina pode:

- Apresentar volume reduzido.

- Estar altamente concentrada (osmolalidade: 600-1000 mmol/kg) pela hipertonicidade induzida por liberação de hormônio anti-diurético.
- Baixa natriúria pela conservação renal de sódio (hipovolemia moderada). Nos casos de diabetes insipidus a ausência de HAD resulta na passagem de quantidades copiosas de urina muito diluída (osmolalidade: 50-100 mmol/kg).

Perda líquida isotônica. Refere-se a depleção líquida acompanhada do sódio. Esta perda envolve somente o compartimento extracelular. Assim, não ocorrem alterações na osmolalidade no LEC (normonatremia) como também deslocamentos de água para o compartimento intracelular. Dependendo da quantidade da perda haverá uma redução no volume do LEC e uma diminuição do volume intravascular comprometendo a circulação que desenvolve hipotensão, aumento na velocidade do pulso etc. A hipovolemia estimula:

- Retenção renal de sódio com concentrações <10 mmol/L.
- Liberação de HAD resultando em alta osmolalidade urinária (na ordem de 600-1000 mmol/kg).

Perda de líquido hipotônico. Envolve líquidos de tonicidade intermediária entre os líquidos isotônicos e água pura (ex.: líquido com teor de sódio ao redor de 50 mmol/L). A perda consiste em duas fases: (a) fase da água pura e (b) fase de líquido isotônico. Por exemplo, a perda de três litros de líquido com conteúdo de 50 mmol/L de NaCl pode ser considerado como a perda de dois litros de água pura mais um litro de salina isotônica (nível de sódio de 150 mmol/L). A perda destes líquidos resulta em:

- Perda de um litro de LEC (porção isotônica)
- Perda de dois litros entre o LEC e o LIC (porção de água pura).

A diferença entre a perda do líquido hipotônico e perda de água pura (de mesmo volume) é a maior diminuição do LEC e, também, do volume intravascular resultando, no primeiro caso, em sintomas clínicos de hipovolemia (aumento na velocidade do pulso, hipotensão).

Nas perdas extra-renais (vômito, diarreia etc) o sódio urinário apresenta-se baixo (<10 mmol/L) e está associado com o pequeno volume urinário e elevada osmolalidade urinária: (600-1000 mmol/L). Por outro lado, se a perda for de origem renal (diuréticos ou deficiência mineralocorticoide), o sódio urinário pode estar elevado (>20 mmol/L).

Os pacientes com perda de líquidos hipotônicos podem apresentar concentrações de sódio variáveis e, são classificados como tendo *desidratação hipertônica*, *isotônica* ou *hipotônica*. A perda de líquido hipotônico resulta inicialmente em hipernatremia pela perda relativamente maior de água que de sódio, ou seja, o paciente será hipernatrêmico (e hipertônico). A desidratação hipertônica estimula o centro da sede e, assim, o paciente minimiza parte do deficit. Se a reposição for com água pura (sem sal) ocorre redução da tonicidade sérica com normonatremia e, em alguns casos, hiponatremia.

EXCESSO DE ÁGUA

O excesso de água total se apresenta como edema periférico e hiponatremia. O edema sempre está acompanhado de excesso de sódio. A hiponatremia, no contexto do excesso de água do corpo, está associado com um conteúdo de água total normal ou levemente reduzido.

O excesso de água em geral reflete a diminuição da excreção renal pelo aumento da atividade do HAD. Teoricamente poder ser devida a ingestão aumentada ou excreção inadequada de água, ou ambas. As principais causas do excesso de água são:

Retenção do sódio. (V. sódio).

Redução da excreção renal de água. A anti-diurese é promovida por:

- *Síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (SSIHAD).* Esta condição é devida a secreção contínua de HAD em face da hipotonicidade ou aumento do volume intravascular, ou ambos. As causas mais comuns são:
 - *Tumores.* Carcinoma de brônquios, próstata e pâncreas. Tumores cerebrais: glioma e meningioma.

- *Patologia cerebral.* Tumores, traumas/aci-dentes cerebrais. Infecções: abscessos, meningite e encefalite.
- *Patologia pulmonar.* Tumores: carcinoma bronquial. Infecções: tuberculose, pneumonia. Pneumo-tórax. Hidro-tórax.
- *Outras causas.* Síndrome de Guillain-Barre e ingestão aguda de álcool.

As características deste estado são a baixa osmolalidade sérica e hiponatremia associada com elevada osmolalidade urinária.

Em termos práticos é importante considerar as várias condições que devem ser satisfeitas antes de confirmar o diagnóstico da SSIHAD. Ou seja, levar em conta os seguintes informações:

- Sem evidências de desidratação.
- Nenhuma disfunção supra-renal, hipofisária ou tireoidiana.
- Sem drogas ou terapia antidiurética.
- Resposta positiva à restrição líquida (<500 mL/d) com normalização dos valores do sódio e osmolalidade séricas.
- *Drogas antidiuréticas.* Existe grande variedade de drogas que produzem uma síndrome indistinta da SSIHAD pois ambas estimulam a secreção de HAD ou potencializa-o ao nível renal:
 - *Drogas que aumentam a secreção do HAD.* Hipnóticos: barbitúricos. Narcóticos: morfina. Hipoglicêmicos: clopropamida, tolbutamina. Anticonvulsivantes: carbamazepina. Antineoplásticos: vincristina, vinblastina, ciclofosfamida. Outros: clofibrato e derivados nicotínicos.
 - *Drogas que potencializam a atividade do HAD.* Hipoglicêmicos: clopropamida, tolbutamina, paracetamol e iodometacina.
- *Hiponatremia diurético-relacionada.* São frequentes os achados de hiponatremia em pa-

cientes sob terapia diurética e estão relacionados a hipovolemia. Uma das características deste estado é a hipocalcemia e a depleção de potássio (não associada a SSIHAD), principalmente em pacientes com mais de 70 anos. O mecanismo exato ainda não foi esclarecido.

- *Desordens endócrinas.* Hipotireoidismo e deficiência isolada de cortisol podem estar associadas a síndromes semelhantes a SSIHAD. Aqui também a causa é desconhecida.

- *Distúrbios na ingestão de água.* A ingestão compulsiva de água não leva a intoxicação se a função renal permanecer intacta.

Bibliografia consultada

KOAY, Evelyn S. C., WALMSLEY, Noel. **A primer of chemical pathology.** Singapore : World Scientific, 1996. P. 1-24.

WALMSLEY, R. N., WATKINSON, L. R., KOAY, E. S. **Cases in chemical pathology: a diagnostic approach.** Singapore : World Scientific, 1992.

DISTÚRBIOS DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

HOMEOSTASE DOS ÍONS HIDROGÊNIO

Os processos metabólicos normais nas células teciduais consomem oxigênio e produzem continuamente CO_2 e ácidos orgânicos. Um indivíduo normal pesando 70 kg produz diariamente 15.000 a 20.000 mmol de dióxido de carbono que, ao reagir com a água, forma um ácido fraco, o ácido carbônico. Produz também ao redor de 70-100 mmol de ácidos não-voláteis (ácido sulfúrico, fosfórico e outros ácidos). O ácido láctico, ácido acetoacético e ácido β -hidroxipirúvico são produtos intermediários que normalmente são transformados em dióxido de carbono e água antes da excreção. Estes produtos do metabolismo são transportados até os órgãos excretores, (pulmão e rim) via líquido extracelular e sangue com variação na concentração do H^+ entre 36 a 44 nmol/L. A manutenção da concentração do íon hidrogênio é realizada pela ação combinada dos *sistemas tampões sanguíneos, sistema respiratório e mecanismos renais*.

O íon hidrogênio, como outros íons, se mantém no organismo sob rigoroso controle, mantendo a concentração de H^+ no líquidos extracelulares dentro de valores de 36-44 nmol/L. Em comparação com outros íons, H^+ está em concentração muito baixa: no plasma, por exemplo, representa aproximadamente 300.000 vezes menos que os teores de íons sódio (Tabela 12.1)

Tabela 12.1. Teores de eletrólitos no soro sanguíneo

Na^+	145.000.000 nmol/L
Cl^-	95.000.000 nmol/L
HCO_3^-	24.000.000 nmol/L
K^+	4.500.000 nmol/L
H^+	40 nmol/L

A concentração do íon hidrogênio é expressa pela escala de pH:

$$\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$$

O pH normal no sangue arterial é 7,40 e é equivalente a concentração de H^+ de 40 nmol/L. Devido a relação recíproca entre a concentração de $[\text{H}^+]$ e pH, o aumento na $[\text{H}^+]$ reduz o pH, enquanto a diminuição na $[\text{H}^+]$ eleva o pH. O pH abaixo dos valores de referência é denominado *acidose*, enquanto pH acima é chamado *alcalose*. Tecnicamente, o sufixo *-ose* refere-se ao processo no organismo, enquanto o sufixo *emia* (acidemia, alcalemia), refere-se ao estado correspondente no sangue.

EQUAÇÃO DE HENDERSON-HASSELBALCH

A equação de Henderson-Hasselbalch é fundamental para a compreensão do pH dos líquidos biológicos. A equação relacionando as concentrações do bicarbonato e do ácido carbônico é:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

O pK' é o pH onde ocorre quantidades iguais de bicarbonato e ácido carbônico. A concentração do H_2CO_3 não é medida, mas como é proporcional ao CO_2 dissolvido (dCO_2) pode ser substituída por $\alpha \times \text{pCO}_2$, onde α é o coeficiente de solubilidade para o CO_2 e tem como valor $\alpha = 0,03$. A equação pode ser escrita:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \times \text{pCO}_2}$$

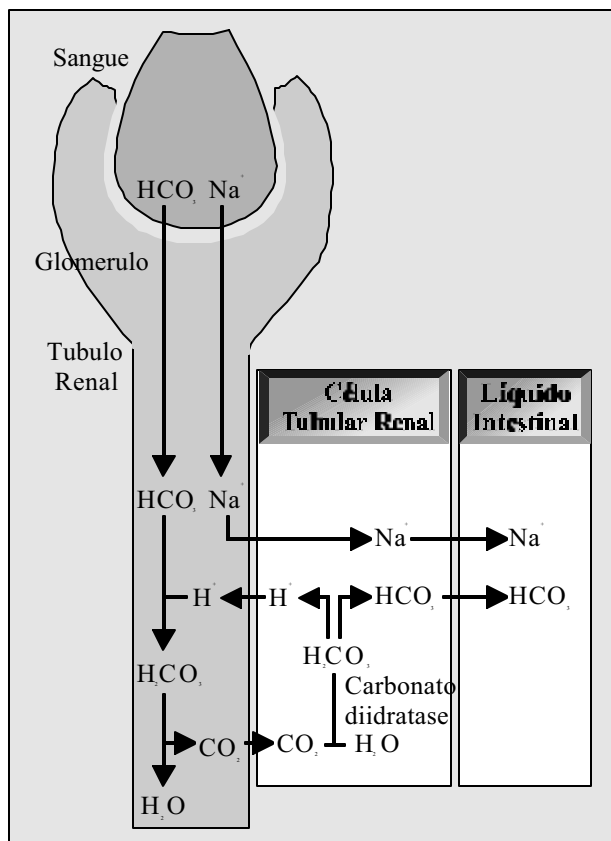


Figura 12.1. Reabsorção do bicarbonato no túbulo renal.

Em condições normais a concentração plasmática de bicarbonato é 24 mmol/L e do dióxido de carbono é 1,25 mmol/L (ou $p\text{CO}_2 = 40$ mm de Hg); o valor de pK' é 6,1. Substituindo-se estes valores na equação de Henderson-Hasselbalch tem-se:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \times 40}$$

que é igual a:

$$\text{pH} = 6,1 + \log 20$$

$$\text{pH} = 6,1 + 1,3 = 7,4$$

Deste modo, qualquer alteração na concentração tanto do bicarbonato como do CO_2 dissolvido e, portanto, da relação bicarbonato/dióxido de carbono dissolvido (20:1), é acompanhada de modificações de pH. Para descrever exatamente o

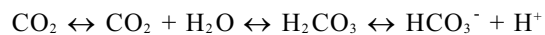
equilíbrio ácido-base do paciente, é necessário medir o pH, o bicarbonato e a $p\text{CO}_2$ no plasma.

Pressão parcial. O oxigênio e o dióxido de carbono no sangue são reportados nos termos de pressão parcial. *A pressão parcial de um gás num líquido é a pressão parcial daquele gás com o qual o líquido está em equilíbrio.*

TAMPONAMENTO DOS ÍONS HIDROGÊNIO

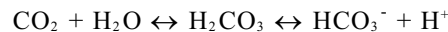
A primeira linha de defesa contra as mudanças na concentração de H^+ são os sistemas tampões presentes em todos os líquidos biológicos. Os tampões são substâncias que em soluções aquosas resistem às variações do pH quando, às mesmas, são adicionadas quantidades relativamente pequenas de ácido (H^+) ou base (OH^-). Um sistema tampão consiste de um ácido fraco (o doador de prótons) e sua base conjugada (o receptor de prótons). Os sistemas tampões nos líquidos corpóreos são:

Sistema tampão bicarbonato/ácido carbônico. No plasma, o sistema tampão bicarbonato/ácido carbônico tem um pK de 6,1 e processa o principal produto do metabolismo, o CO_2 :



Quando um ácido é adicionado ao sistema tampão bicarbonato/ácido carbônico, o HCO_3^- combina com o H^+ para formar H_2CO_3 . Quando uma base é adicionada, o H_2CO_3 se combina com o grupo OH para formar água e HCO_3^- . Nos dois casos as modificações no pH são minimizadas.

Sistema tampão hemoglobina. Este sistema está localizado nos eritrócitos. A hemoglobina (Hb) capta o H^+ livre do seguinte modo:



A hemoglobina e as proteínas séricas apresentam elevado conteúdo de resíduos do aminoácido histidina. O grupo imidazol da histidina tem pK_a de aproximadamente 7,3. Esta combinação de alta

concentração e pK_a apropriado tornam a hemoglobina o agente tampão dominante no sangue em pH fisiológico. O CO_2 formado nos tecidos periféricos é transportado no plasma, como HCO_3^- enquanto o H^+ é ligado à hemoglobina nos eritrócitos. Os íons bicarbonato saem dos eritrócitos em troca dos íons cloreto, para manter a neutralidade elétrica.

Sistema tampão fosfato. É um componente menor do sistema tampão do sangue.

Sistema tampão de proteínas plasmáticas. O efeito tampão é bem menor quando comparado ao sistema bicarbonato/ácido carbônico ou o sistema hemoglobina.

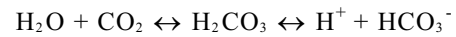
TRANSTORNOS DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

No transcurso dos processos metabólicos normais, o organismo produz continuamente substâncias ácidas com formação de íons hidrogênio nos líquidos corporais. O pH do sangue arterial é mantido dentro de limites muito estreitos (7,36 a 7,42). Isto ocorre porque os sistemas tampões proporcionam uma defesa imediata contra as variações da acidez aceitando ou liberando prótons instantaneamente, ainda que a regulação eficaz das concentrações de H^+ seja efetuada de forma mais lenta pelos pulmões e os rins.

O principal produto ácido do metabolismo corporal é o CO_2 , o representante do ácido carbônico verdadeiro. A concentração de dióxido de carbono dissolvido no plasma é de 1,2 mmol/L, equivalente a uma $pCO_2 = 40$ mm de Hg. Isto é determinado nos pulmões. Durante o transporte desde os locais de produção até os pulmões, o CO_2 reage com a água e os sistemas tampões; em conjunto, a composição dos líquidos corporais é constante, já que a quantidade de CO_2 eliminado pela respiração é igual a quantidade produzida pelas células de todo o organismo.

Do mesmo modo, quando os processos metabólicos dão origem a produtos ácidos não voláteis, seus prótons são extraídos instantaneamente, pela ação tamponante nos líquidos corporais.

O CO_2 é transportado no sangue de várias formas; as três mais abundantes e importantes são os íons bicarbonato nos eritrócitos e plasma, carbamino hemoglobina (CO_2Hb) nos eritrócitos e dCO_2 no plasma e líquidos eritrocitários. Nos líquidos extracelulares, o equilíbrio entre o CO_2 , o ácido carbônico e o bicarbonato pode ser representado do seguinte modo:



O CO_2 é eliminado pelos pulmões. Este mecanismo, reduz ao mínimo as alterações de pH; contudo, a capacidade de tamponamento se esgota rapidamente e necessita do apoio do mecanismo renal.

As principais funções renais no metabolismo ácido-base são: a excreção do ácido, a retenção do bicarbonato existente e a produção de novo bicarbonato em resposta ao que foi consumido, no tamponamento dos ácidos não voláteis. Quando a concentração de bicarbonato no plasma aumenta, o excesso deste composto é excretado na urina; quando diminui, é produzido novo bicarbonato mediante a excreção de prótons até os sistemas de tamponamento urinários. Normalmente, os prótons se eliminam através da formação de amônia e a conversão de HPO_4^- e $H_2PO_4^-$.

Todas as variações de pH dos líquidos corporais estimulam os processos regulatórios adequados nos rins. A acidose estimula a secreção de íons hidrogênio, traduzindo-se em aumento quantificável das concentrações de íon amônio. Ou seja, em acidose extrema, a produção de amônia pode aumentar 10 vezes ou mais com respeito à taxa de produção normal de 40 a 50 mmol/d.

A quantidade de bicarbonato reabsorvido, ou seja, o conteúdo de bicarbonato do plasma, é determinado pela pCO_2 . A hipercapnia estimula a reabsorção renal de bicarbonato e eleva o bicarbonato plasmático; a hipocapnia tem efeito oposto. Com respeito ao pulmão, a resposta respiratória às mudanças do pH do sangue é quase instantânea: a acidose estimula a ventilação e a alcalose a deprime.

Cuidados especiais devem ser tomados no manejo de situações clínicas originadas a partir de transtornos do equilíbrio ácido-base e do equilíbrio eletrolítico. As provas de laboratório empre-

gadas para explorar e compreender tais situações são a análise dos gases sanguíneos (AGS) e as determinações da composição de eletrólitos sanguíneos (CES).

Na maioria dos casos só a AGS proporciona a classificação do tipo de transtorno implicado (metabólico, respiratório ou misto); os estudos da CES adicionam uma melhor definição de alterações tais como: a alcalose hipoclorêmica-hipopotassêmica e sua oposta, a acidose hiperclorêmica-hipopotassêmica. Além disso, os estudos da CES, proporcionam o cálculo da “diferença aniônica”, o melhor para estabelecer as características de diversas situações clínicas.

Os transtornos do equilíbrio ácido-base se agrupam classicamente em quatro tipos principais:

- Acidose metabólica
- Alcalose metabólica
- Acidose respiratória
- Alcalose respiratória

Também existem casos em que dois ou mais transtornos ocorrem concomitantemente no mesmo paciente, constituindo transtornos “mistos” do equilíbrio ácido-base.

A acidose é a classe de transtorno que tende a adicionar ácido ao organismo e extrair base do mesmo; ao contrário, a alcalose adiciona álcali ou retira ácido. Quando estes transtornos modificam o pH do sangue tem-se respectivamente uma situação de acidemia (pH baixo) ou alcalemia (pH alto).

O adjetivo “metabólico” indica que, a alteração primária consiste na mudança da concentração do bicarbonato, enquanto o termo “respiratório” implica em uma variação primária de CO₂.

COMPENSAÇÃO DOS DISTÚRBIOS ÁCIDO-BASE

O processo utiliza os mecanismos homeostáticos para restabelecer o equilíbrio ácido-base, no sentido da volta do pH sanguíneo ao normal. A alteração do pH causada por um distúrbio ácido-base simples é atenuado por um

distúrbio ácido-base secundário. Ex.: a acidose metabólica (redução da concentração do bicarbonato) é compensada por uma alcalose respiratória secundária (redução do pCO₂). Existem dois importantes aspectos com referência a estes processos compensatórios:

- Nas desordens ácido-base simples, a compensação desloca o pH em direção ao normal, mas *raramente* atinge completamente este valor, ou seja, nos distúrbios simples o pH geralmente permanece anormal. A exceção é a alcalose respiratória prolongada e acidose respiratória moderada onde a compensação pode ser “completa”.
- Nas quatro desordens simples a resposta compensatória é facilmente predizível, por exemplo, para um determinado valor de bicarbonato, em uma acidose metabólica simples, é possível calcular a pCO₂ esperada.

ACIDOSE METABÓLICA (DÉFICIT PRIMÁRIO DE BICARBONATO)

Na acidose metabólica, os rins não eliminam o excesso de íons hidrogênio e não recuperam uma quantidade suficiente de bicarbonato (flecha voltada para baixo na fórmula), em presença de uma pCO₂ normal. Isto reduz a razão entre bicarbonato e o ácido carbônico (menos de 20:1); por este motivo ocasiona uma diminuição do pH (flecha para baixo):

$$\downarrow \text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-] \downarrow}{0,03 \times \text{pCO}_2}$$

As causas de acidose metabólica são produzidas por quatro mecanismos principais:

Aumento na produção de ácido não volátil.

É a causa mais freqüente da acidose metabólica aguda:

- Cetoacidose:
 - No diabetes a taxa de produção dos ácidos acetoacético e β-hidroxibutírico excedem em muito, a destruição no metabolismo.

- Alcoolismo agudo e crônico.
- Na inanição, como reflexo do aumento do metabolismo das gorduras.
- Acúmulo de ácido láctico (acidose láctica):
 - Secundária a uma insuficiência circulatória ou respiratória aguda, com perfusão tissular e oxigenação arterial defeituosas. Choque de qualquer tipo (hipovolêmico, hemorrágico e séptico), hipóxia (hipoxêmica, anóxica, circulatória e histotóxica).
 - Redução da transformação do piruvato em lactato no fígado, em consequência de necrose hepática.
 - Fármacos, como a fenformina, um antidiabético oral, que reduz a gliconeogênese no fígado e aumenta a lipólise no tecido adiposo. O cloreto de amônio que no fígado se decompõem em amoníaco e ácido clorídrico.
 - Leucemia e infecções graves onde se produz ácido láctico em quantidades excessivas, como consequência de um aumento no metabolismo dos carboidratos.
- Intoxicação pelo metanol (quando metabolizado produz formaldeído e a seguir ácido fórmico), etilenoglicol (produz vários metabólitos ácidos, um dos quais, o ácido oxálico), paraldeído (forma ácidos acético e cloroacético) e salicilato.

Redução da excreção de ácido pelos rins. É a causa mais freqüente de acidose metabólica crônica.

- Na insuficiência renal crônica, o problema principal é a redução da capacidade renal em eliminar os íons amônio. Em alguns casos também está alterado o mecanismo do bicarbonato, de modo que se perde cada vez mais bicarbonato, à medida que, a insuficiência renal se torna mais grave. Geralmente, o conteúdo de

bicarbonato plasmático se estabiliza entre 15 e 18 mmol/L e dificilmente cai a valores inferiores a 10 mmol/L, inclusive em casos com uremia avançada. A acidificação da urina e a formação de ácido titulável podem estar normais.

- Na acidose tubular renal as alterações do mecanismo de acidificação tubular implica em incapacidade de recuperar o bicarbonato.
- Hipoaldosteronismo.

Perda de bases. Também se produz acidose metabólica pela perda de base:

- Diarréia profusa e vários estados de má absorção intestinal, podem provocar a perda de bicarbonato (o líquido intestinal contém entre 40 e 60 mmol/L de bicarbonato).
- Inibidores da anidrase carbônica, tal como acetazolamida, pode produzir acidose moderada, mediante o aumento da perda de bicarbonato na urina.
- Ureterosigmoidostomia.
- Excesso de ingestão de ácido.
- Cloreto de sódio e íon amônio.
- Aminoácidos.

COMPENSAÇÃO DA ACIDOSE METABÓLICA

O mecanismo de compensação da acidose metabólica é a hiperventilação. A redução do pH do sangue estimula os centros respiratórios e a hiperpnéia resultante excreta o excesso de CO₂ do organismo. Na acidose metabólica primária, *raramente* se alcança uma compensação respiratória completa. No entanto, a compensação respiratória é mais eficaz na acidose metabólica aguda que na crônica. Em todos os casos, o nível mínimo de pCO₂ geralmente não ultrapassa a 10 mm de Hg; na acidose metabólica crônica, 20 mm de Hg é a

maior cifra que se pode esperar. Se a função renal do paciente é normal, o rim responde à acidose metabólica com um aumento rápido e marcado da excreção do ácido, em forma de fosfato.

Após vários dias de acidose metabólica continuada, a produção renal de amônia aumenta até se converter no principal mecanismo de eliminação do excesso de prótons. Em sua totalidade, o aumento líquido de excreção ácida pode chegar até 5 a 10 vezes o valor normal.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Em termos de análise de gases sanguíneos, a acidose metabólica se caracteriza por uma redução do bicarbonato plasmático e do pH sanguíneo; nas formas agudas, ocorre também uma redução da $p\text{CO}_2$ que tende a normalizar o pH sanguíneo (hiperventilação compensatória). A hiperpotassemia é um acompanhante quase constante pela troca com H^+ extracelular, para manter a eletroneutralidade.

CONSEQÜÊNCIAS DA ACIDOSE METABÓLICA

Função miocárdica. A acidemia prejudica a contração do miocárdio que pode resultar em insuficiência cardíaca. Entretanto, a acidemia, também libera catecolaminas, que bloqueiam o efeito do pH.

Potássio. A presença de hipercalemia é devida ao ingresso do potássio proveniente das células em troca de íons hidrogênio do LEC. No entanto, de modo geral, os teores de potássio refletem a desordem causadora do distúrbio, por exemplo: hipercalemia na cetoacidose diabética, hipocalemia na acidose tubular renal e na diarreia.

Metabolismo do cálcio. A acidemia incrementa a mobilização do cálcio a partir do osso, reduz a ligação do cálcio ionizado à albumina e diminui a reabsorção renal do cálcio produzindo hipercalcúria. Deste modo, a acidemia crônica, como na acidose tubular renal, está associada com um balanço negativo de cálcio, que pode resultar em nefrocalcinose e urolitíase.

TRATAMENTO

Deve-se programar um tratamento da acidose metabólica de modo que corrija o transtorno responsável pela situação aguda, ou seja, eliminando a hiperglicemia, resolvendo o estado de choque, eliminando as substâncias tóxicas etc. O tratamento específico com bicarbonato, por via intravenosa, é indicado só para a correção de um valor de pH sanguíneo bastante baixo (7,20 ou menos), que poderia trazer conseqüências graves (alterações de consciência, perda do inotropismo cardíaco, arritmias etc.).

ALCALOSE METABÓLICA (EXCESSO PRIMÁRIO DE BICARBONATO)

A alcalose metabólica se caracteriza pela presença de bicarbonato em excesso. Isto pode ocorrer, como conseqüência do esgotamento de ácido do organismo, ou pela ingestão de excesso de álcali. Em tais condições, um nível aumentado de bicarbonato se associa a uma $p\text{CO}_2$ normal, resultando em aumento da razão bicarbonato/ácido carbônico (superior a 20:1), com aumento do pH sistêmico:

$$\uparrow \text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times p\text{CO}_2} \uparrow$$

A alcalose metabólica é produzida principalmente pela perda de H^+ , pelo sistema digestório (principalmente o estômago) ou pelos rins. A reabsorção do bicarbonato é uma causa contribuinte muitas vezes estimulada por hipovolemia.

As principais causas de alcalose metabólica são:

Associadas a depleção de H^+ .

- Nos vômitos prolongados ou aspiração gástrica, a perda de cloro se associa a um aumento do bicarbonato plasmático. Isto se deve a quantidade menor de cloretos disponíveis, para a reabsorção renal com o Na^+ (para restabelecer a volemia); este é reabsorvido às expensas da excreção de H^+ e a recuperação de bicarbonato.

- Tratamentos com diuréticos (mesmo mecanismo anterior).
- Alcalose metabólica pós-hipercápnica.
- Hipoparatiroidismo.

Associada à hiperatividade mineralocorticoide. Estes hormônios estimulam a secreção de ácido pelos túbulos, e isto, por sua vez, favorece a reabsorção de bicarbonato. Esta alcalose metabólica supõe a ausência de perda do volume circulante e não responde ao tratamento com NaCl. São freqüentes nos seguintes casos:

- Síndrome de Cushing.
- Hiperaldosteronismo primário.
- Síndrome de Bartter.

Depleção grave de potássio. Ao diminuir o conteúdo plasmático de K^+ , este tende a sair das células para o líquido extracelular, o H^+ e o Na^+ tendem a mover-se para o compartimento intracelular para conservar a eletroneutralidade. O resultado final é uma alcalose extracelular aparentemente paradoxal, associada a uma acidose intracelular, que favorece a excreção de H^+ e a reabsorção de bicarbonato pelas células dos túbulos renais. Em outras palavras, a hipopotassemia mantém a força de aumentar a eliminação de ácido. Ocorrem na:

- Diarréia.
- Cirrose.

Ingestão excessiva de álcalis

- Administração excessiva de $NaHCO_3$.
- Administração excessiva de alguns antiácidos.

COMPENSAÇÃO DA ALCALOSE METABÓLICA

A elevada concentração do bicarbonato plasmático resulta na elevação do pH que reduz a respiração e, conseqüentemente, retém o dióxido de carbono com aumento da pCO_2 . A pCO_2 elevada provoca diminuição do pH, que *raramente* chega aos valores normais. A resposta compensatória atinge o máximo em 12-24 horas. O aumento da pCO_2 está limitada pela queda da oxigenação do paciente (redução da respiração induz a hipóxia, um estímulo para o aumento da respiração). Na alcalose metabólica simples geralmente a pCO_2 *não ultrapassa 60 mm de Hg*.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os achados laboratoriais revelam o aumento do bicarbonato e do pH plasmáticos. Se efetua uma compensação respiratória mediante a redução da ventilação alveolar com um aumento concomitante da pCO_2 . A compensação se mantém dentro de certos limites para prevenir a hipóxia.

CONSEQÜÊNCIAS DA ALCALOSE METABÓLICA

O principal efeito da alcalemia é o incremento da ligação dos íons cálcio (Ca^{2+}) às proteínas. A diminuição do cálcio ionizado resulta em aumento da atividade neuromuscular e podem ocorrer os sinais característicos de Chvostek e Trousseau. Outros efeitos da alcalose metabólica são:

- Hipocalemia pelo aumento da excreção renal de potássio e captação de íons potássio, pelas células em troca de íons hidrogênio.
- Elevação da reabsorção renal do cálcio.
- Aumento da glicólise (estímulo da fosfofrutoquinase pelo pH intracelular elevado).

TRATAMENTO

A alcalose metabólica rara vez requer um tratamento específico, para restabelecer o volume do líquido circulante e normalizar o equilíbrio de K^+ ,

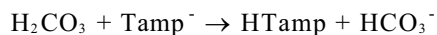
de modo que se reduza a reabsorção e se facilite a excreção do excesso de bicarbonato. Quando necessário, é administrado Cl^- em forma de NaCl e KCl . Somente em casos de alcalemia severa, tais como os que provocam desorientação, estupor, confusão mental e hipoventilação, poderia se considerar a necessidade de corrigir o pH sanguíneo com uma solução parenteral acidificante, como o cloridrato de arginina.

ACIDOSE RESPIRATÓRIA

A acidose respiratória se caracteriza pela incapacidade dos pulmões em eliminar CO_2 suficiente. Assim, a $p\text{CO}_2$ aumenta e, se o nível de bicarbonato persistir dentro de faixas normais, ocorre redução da razão bicarbonato/ácido carbônico.

$$\downarrow \text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times p\text{CO}_2} \uparrow$$

A acidose respiratória é causada por uma redução da ventilação alveolar, que traz consigo um aumento do conteúdo plasmático de CO_2 e, como consequência, de H_2CO_3 . Na fase aguda (antes da intervenção da compensação renal) o ácido formado é neutralizado por tampões celulares, pela hemoglobina e por proteínas:



Como resultado desta ação tamponante se produz um aumento de bicarbonato plasmático de, aproximadamente, 1,0 mmol/L por cada 10 mm de Hg de elevação da $p\text{CO}_2$.

Assim, por exemplo, se a $p\text{CO}_2$ aumenta de 40 para 70 mm de Hg, o conteúdo de bicarbonato se elevará de 24 para 27 mmol/L e o pH sanguíneo se reduzirá consideravelmente:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{27}{0,30 \times 70} = 7,19$$

Este tamponamento imediato, não é muito eficaz, pois em ausência de qualquer alteração do conteúdo de bicarbonato, o pH é reduzido só um pouco menos que o valor anterior, isto é, a 7,16.

Entretanto, o aumento persistente da $p\text{CO}_2$ desencadeia, lentamente mas com segurança, uma compensação renal. Após alguns dias, o rim começa a eliminar mais H^+ e a reter bicarbonato. Com uma $p\text{CO}_2$ aumentada em 10 mm de Hg, a redução de bicarbonato plasmático será de aproximadamente 3 mmol/L. Deste modo, se a $p\text{CO}_2$ permanece elevada em 70 mm de Hg, o bicarbonato aumenta a 33 mmol/L e o pH cai a 7,30. Portanto, o mecanismo de compensação é muito eficiente, considerando o pH obtido na fase aguda (7,19).

As causas da acidose respiratória são listadas a seguir:

Alterações da difusão e perfusão alvéolo capilar.

- Enfermidade pulmonar obstrutiva crônica (causa mais comum).
- Bronquite crônica.
- Enfisema.
- Asma grave.
- Edema pulmonar agudo (raro).

Enfermidades ou alterações dos músculos respiratórios ou da caixa torácica:

- Insuficiência muscular: miastenia grave, poliomielite, esclerose lateral amiotrófica, parálisis periódica familiar, alguns antibióticos com atividade curariforme.
- Desordens do sono, como a apnéia do sono.
- Obesidade intensa (síndrome de Pickwick).

Inibição dos centros respiratórios bulbares

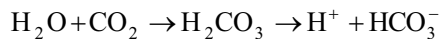
- Fármacos: opiáceos, anestésicos e barbitúricos.
- Oxigenoterapia excessiva na hipercapnia crônica.

- Trauma do sistema nervoso central, tumores, e desordens degenerativas.
- Infecções do SNC como encefalite e meningite.
- Estados comatosos como AVC devido a hemorragia intracraniana.

COMPENSAÇÃO DA ACIDOSE RESPIRATÓRIA

Dois tipos de respostas à hipercapnia são encontradas:

Fase aguda. Durante os primeiros 10 minutos do aumento da $p\text{CO}_2$ sangüínea ocorre uma elevação de 2 a 4 mmol/L, no bicarbonato plasmático. Este aumento promove valores de bicarbonato acima dos limites de referência e é devido ao aumento do conteúdo de CO_2 que desloca a seguinte reação para a direita:



Isto ocorre principalmente nos eritrócitos onde o excesso de íons hidrogênio são tamponados pela hemoglobina e o bicarbonato permanece em solução.

Fase crônica. O aumento da $p\text{CO}_2$ e pH estimula o rim a secretar íons hidrogênio e durante este processo o bicarbonato é regenerado. Ao redor de 2-4 dias é atingido o maior nível de bicarbonato (aproximadamente 45 mmol/L), na acidose respiratória não-complicada.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os achados característicos da acidose respiratória são a elevação da $p\text{CO}_2$ com redução do pH, que tende para a acidemia. A compensação renal pela reabsorção de bicarbonato é um processo lento na acidose respiratória aguda (em geral com pH e bicarbonato plasmático normais). Na acidose respiratória crônica (em geral com pH compensado pelo aumento do bicarbonato), a compensação renal é reconhecida pelo teor do bicarbonato plasmático. Alguns pacientes apresentam uma “hipercompensação”, como pH sangüíneo que se desloca até a alcalemia e certa perda de potássio. Deve-se ter em conta que um paciente previamente desconhecido, onde a análise de gases san-

güíneos apresenta dados de uma acidose respiratória aguda (redução do pH, elevação da $p\text{CO}_2$ e bicarbonato normal), na realidade pode esconder uma acidose respiratória crônica associada a qualquer causa possível de acidose metabólica - esta com tendência a normalizar o valor de bicarbonato, que deveria estar aumentado para compensar o transtorno crônico. Em tais casos, o cálculo da diferença iônica, pode resolver o problema diagnóstico.

CONSEQÜÊNCIAS DA ACIDOSE RESPIRATÓRIA

Cérebro. A hipercapnia induz à vasodilatação cerebral e aumento do fluxo sangüíneo, que pode elevar a pressão intracraniana, produzindo sonolência, torpor, dor de cabeça e coma.

Potássio. Teoricamente, a acidemia pode provocar a liberação de potássio das células (troca pelo H^+) mas esta não é uma característica consistente da acidose respiratória.

TRATAMENTO

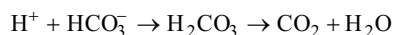
O único tratamento viável da acidose respiratória consiste em eliminar ou corrigir a causa pré-existente do transtorno. Valores de $p\text{CO}_2$ muito altos, que alteram o estado de consciência e amenizam com o chamado coma hipercápnic, se pode recorrer aos fármacos que estimulam os centros respiratórios ou instituir a ventilação assistida. A perfusão de bicarbonato só é justificada, em casos especiais tais como, a parada cardíaca, devido a acidose respiratória complicada por uma acidose metabólica grave.

ALCALOSE RESPIRATÓRIA

A alcalose respiratória se caracteriza pela eliminação excessiva de CO_2 pelos pulmões. Neste caso a redução da $p\text{CO}_2$ com níveis normais de bicarbonato, aumenta a razão bicarbonato/ácido carbônico (normal: 20:1), elevando desta maneira o pH:

$$\uparrow \text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2} \downarrow$$

A alcalose respiratória é o resultado de um aumento da ventilação alveolar, com uma redução da pCO_2 . Na fase aguda, a redução dos ácidos voláteis circulantes, requer a saída do H^+ do compartimento celular para os líquidos extracelulares, onde combina-se com o bicarbonato:



A redução do bicarbonato é de aproximadamente 2 mmol/L para cada 10 mm de Hg de pCO_2 . Por exemplo, se a pCO_2 se reduz a 25 mm de Hg, o bicarbonato aumentará a 21 mmol/L e o pH elevado a 7,55. O mecanismo de tamponamento é bastante ineficiente, já que com um conteúdo de bicarbonato inalterado, o pH se elevaria a um valor não superior a 7,60.

Na hipercapnia persistente, sobrevêm uma compensação renal em forma de redução de excreção urinária de H^+ e de amônia além de aumento da eliminação de bicarbonato. Neste caso, uma redução da pCO_2 de 10 mm de Hg reduzirá o bicarbonato plasmático em 5 mmol/L, com um bom efeito compensatório, sobre o pH sanguíneo.

As situações que produzem alcalose respiratória são apresentadas a seguir:

Mecanismo pulmonar

- Enfermidades pulmonares: pneumonia, asma, embolia pulmonar, atelectasia, fibrose etc.
- Edema pulmonar.
- Cianose de etiologia cardíaca.
- Compensação respiratória após correção de acidose metabólica.

Estímulo não-cerebral do centro respiratório.

- Enfermidades cerebrais: tumores, encefalites e meningites.

- Hemorragia subaracnoidea.
- Hiperventilação de origem psicológica, ansiedade e histeria.
- Estados febris.
- Intoxicação por salicilatos, catecolaminas e progesterona.
- Septicemia Gram-negativa.
- Encefalopatia metabólica (ex.: enfermidade hepática).
- Acidentes cerebrovasculares.
- Gravidez, principalmente no terceiro trimestre.
- Hipertireoidismo.
- Cirurgia intracraniana.
- Hipóxia como na anemia severa e grande altitude (baixo teor de O_2 no ar).

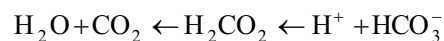
Outras;

- Hiperventilação induzida por ventilador.

COMPENSAÇÃO NA ALCALOSE RESPIRATÓRIA

A resposta compensatória da redução da pCO_2 é uma diminuição do bicarbonato plasmático que ocorre em duas fases:

Fase aguda. Nos primeiros 10 minutos da diminuição da pCO_2 , há uma queda de 2-4 mmol/L do bicarbonato plasmático devido ao deslocamento da seguinte reação para a esquerda:



Como no caso da reação na acidose respiratória, (v. acima) esta também ocorre, principalmente, nos eritrócitos. A concentração do bicarbonato pode cair a 18 mmol/L mas *raramente* abaixo deste valor.

Fase crônica. Após a queda aguda na concentração do bicarbonato o valor do pH é mantido pela retenção dos íons hidrogênio pelo rim (a regeneração do bicarbonato é mais lenta que nos estados normais). Se esta condição persistir por sete ou mais dias, o nível de bicarbonato pode cair o suficiente para o pH retornar ao normal, ou seja, pode ocorrer a completa compensação. O teor de bicarbonato plasmático pode *descer* até 12-14 mmol/L, na alcalose respiratória não-complicada.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O quadro característico consiste em redução da $p\text{CO}_2$ que tende a elevar o pH sangüíneo até a alcalemia. Como na acidose respiratória, a compensação renal (em forma de redução do conteúdo de bicarbonato plasmático) é mais completa na forma crônica que na aguda.

CONSEQÜÊNCIAS DA ALCALOSE RESPIRATÓRIA

Metabolismo do cálcio. A principal característica da alcalose respiratória é a tetania (espasmo carpopedal), devido à redução do cálcio ionizado plasmático (a alcalemia causa aumento da ligação dos íons cálcio às proteínas).

Potássio. Inicialmente pode ser notada uma hipocalcemia moderada, devido ao aumento da captação celular (troca com o H^+ celular) mas, em geral, o potássio sérico permanece normal.

Fosfato. Não é rara uma hipofosfatemia transitória, pela captação celular de fosfato induzida pela alcalemia (estímulo da fosfofrutoquinase).

Metabolismo da glicose. A baixa concentração intracelular de H^+ , estimula a atividade da fosfofrutoquinase, e portanto, a glicólise. Isto leva ao incremento, na produção de lactato.

Cérebro. A hipocapnia induz à vasoconstrição, com sonolência e torpor moderado.

TRATAMENTO

O tratamento se dirige fundamentalmente a correção da causa pré-existente, com o emprego adequado de antibióticos, cardiotônicos, vasodilatores, antipiréticos, sedantes etc. Nas formas mais graves de insuficiência respiratória, pode administrar-se ventilação mecânica.

TRANSTORNOS MISTOS DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

Não é raro, que um paciente sofra simultaneamente dois ou mais transtornos primários do equilíbrio ácido-base. Os efeitos sobre o pH do sangue podem ser somatórios, como na acidose metabólica e respiratória associada, ou a inversa, na alcalose metabólica e respiratória associada. Em outros casos, os efeitos de transtornos coexistentes, podem empurrar o pH em direções opostas para efetuar uma neutralização parcial ou completa, como na acidose metabólica associada a alcalose metabólica ou respiratória e, outra vez a inversa, na alcalose metabólica associada com a acidose respiratória e metabólica.

Uma compreensão correta da compensação renal e respiratória, em termos de suas magnitudes respectivas proporciona o diagnóstico exato de transtornos complexos do equilíbrio ácido-base.

Os transtornos mistos do equilíbrio ácido-base, podem ser produzidos de várias formas, já que qualquer das possíveis causas de acidose metabólica, podem ser induzidas conjuntamente com qualquer causa de alcalose respiratória e acidose ou alcalose respiratória

AVALIAÇÃO DAS DESORDENS ÁCIDO-BASE

Do ponto de vista laboratorial os distúrbios ácido-base apresentam anormalidades em um ou mais dos seguintes testes:

- Resultados dos gases sangüíneos.

- Aníons indeterminados no soro.
- Bicarbonato sérico.

É possível, mas infrequente, existir uma severa desordem ácido-base em um paciente e os valores dos parâmetros acima, apresentarem-se normais. Esta ocorrência é proporcionada em alguns casos de distúrbios mistos de acidose e alcalose metabólica, onde a acidose metabólica apresenta íons indeterminados normais, como por exemplo, no vômito severo (aumento do bicarbonato plasmático) em pacientes com acidose tubular renal não tratada (redução do bicarbonato plasmático sem elevação dos aníons indeterminados). Obviamente, estas ocorrências são raras, mas possibilitam enfatizar a importância do cuidadoso exame de todas as condições do paciente com distúrbios ácido-base.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DA ANÁLISE DOS GASES E PH

A interpretação dos resultados de gases sanguíneos é facilitado pelo conhecimento dos aspectos clínicos implicados. Mesmo assim, a interpretação pode tornar-se difícil, mesmo para um clínico experimentado. Isto se deve, não só as complexas interrelações metabólicas e respiratórias, como também, à necessidade do emprego de equações difíceis, normogramas elaborados e parâmetros derivados, nem sempre definidos rigorosamente.

Normalmente as avaliações dos transtornos ácido-base são realizadas sobre as medidas realizadas diretamente, tais como o pH, a $p\text{CO}_2$ e a $p\text{O}_2$. Pode que, esta abordagem simplificada, não ofereça uma percepção completa da questão, mas apresenta grande utilidade para fins didáticos.

A interpretação dos dados da análise dos gases tem lugar desde a avaliação da ventilação e do estado ácido-base, até a exploração da hipoxemia e a oxigenação tissular.

AValiação DA VENTILAÇÃO E DO ESTADO ÁCIDO-BASE

$p\text{CO}_2$ (arterial: 33-45 mm de Hg)

O primeiro parâmetro a ser avaliado na análise dos gases sanguíneos é a $p\text{CO}_2$: um parâmetro direto e sensível que expressa se a ventilação alveolar está correta em vista das demandas metabólicas atuais.

Como a $p\text{CO}_2$ é uma expressão da ventilação, pode-se afirmar que:

- Com uma $p\text{CO}_2 < 30$ mm de Hg existe hiperventilação alveolar.
- Com uma $p\text{CO}_2$ entre 30 e 45 mm de Hg existe uma ventilação normal.
- Com uma $p\text{CO}_2 > 45$ mm de Hg existe insuficiência ventilatória.

Assim, o valor da $p\text{CO}_2$ oferece uma informação clara, acerca da ventilação pulmonar do paciente.

pH (arterial: 7,36 a 7,42)

Para diagnosticar qualquer transtorno do equilíbrio ácido-base é necessária a determinação do pH. A medição do pH do sangue informa se o paciente está normoacidêmico ou se sofre uma *acidemia* ($\text{pH} < 7,36$) ou *alcalemia* ($\text{pH} > 7,42$). No entanto, as medições do pH não permitem a expressão quantitativa dos transtornos metabólicos, pois a presença dos sistemas tampões impede uma relação direta entre o transtorno primário e as leituras de pH. Sendo assim, a simples medição do pH não trará as informações acerca da natureza da causa primária responsável pelo transtorno observado. Por outro lado, a avaliação simultânea do pH e da $p\text{CO}_2$ informarão se os transtornos primários são de natureza ventilatória ou metabólica.

Interpretação do pH com $p\text{CO}_2$ inferior a 30 mm de Hg (hiperventilação alveolar). Com a $p\text{CO}_2$ inferior a 30 mm de Hg pode-se avaliar as seguintes situações com respeito ao pH:

- $\text{pH} > 7,50$: hiperventilação alveolar aguda. As variações do pH são secundárias a uma alteração da ventilação. Não houve compensação renal e o início da hiperventilação provavelmente é recente.

- *pH entre 7,40 e 7,50*: hiperventilação alveolar crônica. É muito provável que tenha lugar uma compensação renal; a hiperventilação deve ter iniciado em menos de 24 horas.
- *pH entre 7,30 e 7,40*: acidose metabólica compensada. Em presença de acidose metabólica primária, o sistema ventilatório normalizou o pH do sangue criando uma situação de alcalose respiratória. É pouco provável que este quadro represente uma hiperventilação alveolar primária pois o rim teria hipercompensado - uma situação pouco freqüente, na realidade; de modo similar, a compensação excessiva pelo aparelho respiratório é rara.
- *pH < 7,30*: acidose metabólica parcialmente compensada, que representa um transtorno de acidemia metabólica, ante a qual, o sistema ventilatório respondeu com hiperventilação alveolar - que demonstra ser ineficiente.

Interpretação do pH com $p\text{CO}_2$ entre 30 e 45 mm de Hg (ventilação normal). Com valores de $p\text{CO}_2$ dentro dos limites da normalidade devem ser considerados as seguintes situações do pH:

- *pH > 7,50*: alcalose metabólica primária não compensada eficazmente pelo sistema ventilatório.
- *pH entre 7,30 e 7,50*: estados ventilatórios e ácido-base compatíveis.
- *pH < 7,30*: acidose metabólica não compensada pelo sistema ventilatório.

Interpretação do pH com $p\text{CO}_2$ superior a 45 mm de Hg (insuficiência ventilatória). Com valores de $p\text{CO}_2$ superiores a 45 mm de Hg pode-se postular os seguintes transtornos do pH:

- *pH > 7,50*: alcalose metabólica parcialmente compensada. Representa uma alcalose primária, incompletamente compensada pela hiperventilação alveolar. Nos pacientes conscientes e sem lesões do SNC, raramente se observam

valores de $p\text{CO}_2$ superiores a 60 mm de Hg, em resposta a uma alcalose metabólica.

- *pH < 7,30*: insuficiência ventilatória aguda. Uma ventilação inadequada, com um pH reduzido no sangue arterial, reflete com grande segurança um transtorno agudo da ventilação.

ANORMALIDADES DA PO_2

A caracterização da composição de oxigênio no sangue requer a medida de $p\text{O}_2$, concentração da hemoglobina e a percentagem de saturação do oxigênio. As anormalidades nestes constituintes podem ser devidas a:

- Redução (ou aumento) na $p\text{O}_2$ inspirada.
- Hipoventilação.
- Doença pulmonar.

A medida de $p\text{O}_2$ no sangue arterial (valores de referência: 80-110 mm de Hg) é de grande valor na avaliação da respiração e na eficiência da terapia pelo oxigênio. Resultados das medidas de $p\text{O}_2$ estão alteradas quando a capacidade de transporte do oxigênio no sangue é afetada pela anemia, envenenamento pelo monóxido de carbono e em presença de derivados de hemoglobinas (ex.: metahemoglobina).

A hipoxemia deve ser avaliada após uma exploração adequada da ventilação e do estado ácido-base do paciente. A medição direta da $p\text{O}_2$ arterial só informa se existe ou não hipoxemia arterial. Indica a presença de hipoxemia tissular, mas não necessariamente a demonstra. É igualmente importante o fato de que a hipoxemia, por si mesma, pode produzir transtornos ventilatórios e ácido-base diversificados.

A hipoxemia arterial se define como a presença de valores de $p\text{O}_2$ inferiores aos limites aceitáveis. Os graus de hipoxemia em pacientes abaixo de 60 anos e que respiram sem equipamentos são:

- *Leve*, com leituras de $p\text{O}_2$ entre 80 e 60 mm de Hg.

- *Moderada*, com leituras de pO_2 entre 60 e 40 mm de Hg.
- *Intensa*, com leituras de pO_2 inferiores a 40 mm de Hg.

A saturação de oxigênio indica a quantidade de oxigênio ligado à hemoglobina e é determinada para avaliar a respiração ou a oxigênio terapia.

Em geral, o diagnóstico de hipoxemia é realizada em pacientes que respiram ar ambiente, mas também pode ser detectada em indivíduos que respiram ar enriquecido com oxigênio. A oxigenoterapia deve se ajustada com informações adequadas, sobre o grau de oxigênio tissular.

As principais causas de *aumento* dos valores da pO_2 arterial são: (a) respiração com ar enriquecido com O_2 – a administração de 100% de O_2 , a pO_2 pode chegar a valores acima de 600 mm de Hg; (b) exercícios, tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes cardíacos, resultam em aumento dos valores existentes em repouso.

A *hipoxemia arterial* (redução da pO_2 arterial) é geralmente uma emergência médica. Mais de um mecanismo pode ocorrer simultaneamente. As principais causas são as seguintes:

- Diminuição da pO_2 no ar inspirado devido a baixa pressão em altas altitudes.
- Hipoventilação com aumento da pCO_2 e redução alveolar da pO_2 . Hipoventilação de *origem periférica* é causada por sufocação, submersão, anormalidades esqueléticas, ou trauma do tórax que dificulta a expansão completa, paralisia no nervo frênico, tétano, poliomielite aguda, síndrome de Pickwick. Hipoventilação de *origem central* é causada pela depressão do centro respiratório, por drogas como os barbitúricos ou morfina.
- Redução da capacidade de difusão pulmonar de O_2 , como na síndrome do sofrimento respiratório em adultos ou recém-nascidos, carcinoma-tose lifangítico, adenomatose pulmonar, sarcoidose, síndrome de Hamman-Rich, beriliose, hemossiderose pulmonar secundária a estenose mitral.
- Redução da área das membranas alvéolo capilares como resultado de ressecamento ou compressão pulmonar.
- Ventilação irregular e perfusão do sistema cardiopulmonar por bronquites, asma, enfisema, bronquiectasias, atelectasias, pneumococinosis, granulomas, noplasmias, infarto pulmonar, pneumonia, mucovicidose ou obstrução das vias aéreas por neoplasma, um corpo estranho ou secreções (ex.: difteria).
- Aumento do desvio do sangue do lado venoso para o lado arterial, em razão de enfermidades cardíacas congênitas, pneumonia, atelectase, edema pulmonar, choque.

AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO TISSULAR

Uma avaliação atenta da hipoxemia é fundamental para o manejo correto do paciente com medicação de apoio. Não é menos importante também a avaliação da oxigenação tissular. Esta se baseia fundamentalmente em critérios clínicos tais como a função cardíaca e a perfusão periférica, que são determinadas mediante o exame físico e a medição dos parâmetros vitais.

Existe outro componente diretamente relacionado com o mecanismo de transporte do oxigênio, que depende da pO_2 disponível, a afinidade pelo oxigênio da hemoglobina e o conteúdo de oxigênio no sangue; estes parâmetros podem ser avaliados experimentalmente.

DETERMINAÇÃO DO PH E GASES NO SANGUE

A gasometria arterial determina o oxigênio e o dióxido de carbono dissolvidos no sangue arterial, avalia o estado ácido-básico e o grau de transporte de oxigênio pelo corpo. O pH é a medida da concentração de íons hidrogênio livres no sangue circulante.

Paciente. Deve repousar durante 30 minutos antes da colheita da amostra.

Amostra. *Sangue arterial* sem a presença de coágulos e conservada em gelo desde a coleta. Processar a análise até 15 minutos após a coleta.

Interferências na determinação do pH. *Resultados falsamente elevados:* bicarbonato.

Interferências na determinação da $p\text{CO}_2$. *Resultados falsamente elevados:* ácido etacrínico, aldosterona, bicarbonato de sódio, metolazona, prednisona e tiazídicos. *Resultados falsamente reduzidos:* acetazolamina, dimercaprol, meticilina sódica, nitrofurantoína, tetraciclina e triantereno.

Bibliografia consultada

- ARIEFF, A. I., DeFRONZO, R. A.. **Fluid electrolyte and acid-base disorders**. 2. Ed., New York : Churchill Livingstone, 1995.
- KAPLAN, Alex, JACK, Rhona, OPHEIM, Kent E., TOIVOLA, Bert, LYON, Andrew W. **Clinical chemistry: interpretation and technques**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1995. 514 p.
- SHERWIN, J. E. "Acid-base control and acid-base disorders". In: KAPLAN, L. A., PESCE, A. **Clinical chemistry: theory, analysis, correlation**. St. Louis : Mosby, 1996. p. 464-83.
- SMITH, A. F., BECKETT, G. J., WALKER, S. W., ERA, P. W. H. **Clinical biochemistry**. 6 ed. London : Blackwell Science, 1998. p. 35-50.
- WALMSLEY, R. N., WHITE, G. H. Mixed acid-base disorders. **Clin. Chem.**, 31:321-5, 1985..