

**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
DA UNIVERSIDADE DO PORTO**

***O EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE
E A ACIDOSE METABÓLICA
DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA***

**SARA ISABEL OLIVEIRA DE CASTRO E ANDRADE
1998/99**

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
1. O EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE	2
1.1. Produção de ácidos e de bases	3
1.1.1. O metabolismo completo dos glicídios, das gorduras e das proteínas	3
1.1.2. A perda de bases nas fezes	4
1.1.3. O metabolismo incompleto dos glicídios, das gorduras e das proteínas	5
1.1.4. Intoxicação por substractos exógenos	6
1.2. Sistemas de controle do pH	6
1.2.1. Tamponamento extracelular, intracelular e ósseo	7
1.2.2. Compensação respiratória	10
1.2.3. Excreção renal de ácido	11
1.2.3.1. Reabsorção do bicarbonato	12
1.2.3.2. Excreção renal de ácido e regeneração de bicarbonato	14
1.2.3.2.1. Transporte dos iões hidrogénio na urina pelo tampão fosfato	16
1.2.3.2.2. Transporte dos iões hidrogénio na urina pelo tampão amoníaco	16
1.2.3.3. Excreção real de ácido	19
1.2.3.4. Regulação da excreção renal de H ⁺	20
1.2.3.5. Resumo da importância dos rins no equilíbrio ácido-base	20
1.3. Distúrbios clínicos do metabolismo ácido-base	21
1.4. A acidose metabólica e o “anion gap”	22
2. A ACIDOSE METABÓLICA DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA	25
2.1. Factores patogénicos	25
2.1.1. Decréscimo da excreção de tampões	26
2.1.1.1. Redução da produção tubular de NH ₃	26
2.1.1.2. Redução da excreção da acidez titulável	27
2.1.2. Aumento da excreção de bicarbonato	28
2.1.2.1. Acidose Tubular Renal tipo I ou distal	30
2.1.2.2. Acidose Tubular Renal tipo II ou proximal	31
2.1.2.3. Acidose Tubular Renal tipo IV ou hipercalémica distal	31
2.1.3. Diminuição da secreção distal de protões	31



2.1.4. Aumento das perdas extrarrenais de bicarbonato	32
2.1.5. Aumento da formação de ácido	32
2.2. “Anion Gap” na IRC	32
2.3. Mecanismos de adaptação renais e extrarrenais	33
2.3.1. Mecanismos de adaptação renais	33
2.3.2. Mecanismos de adaptação extrarrenais	34
2.3.2.1. Tamponamento ósseo	34
2.3.2.2. Compensação respiratória crónica	35
2.3.2.3. Trocas intracelulares de H ⁺	36
2.4. As consequências da acidose metabólica severa	36
2.4.1. Efeitos a nível cardiovascular	36
2.4.2. Efeitos a nível cerebral	36
2.4.3. Efeitos a nível do metabolismo proteico	37
2.4.4. Efeitos a nível do metabolismo dos glícidos	38
2.5. O papel da alimentação	38
2.6. Terapêutica	39
CONCLUSÃO	42
ANEXOS	
BIBLIOGRAFIA	



INTRODUÇÃO

O organismo mantém num equilíbrio dinâmico a composição e o volume de todos os compartimentos líquidos corporais, apesar de não bebermos sempre a mesma quantidade de líquidos e de não comermos sempre os mesmos alimentos. Mantém um equilíbrio entre as entradas e as saídas e, quando percebe que algo está mal, age, por intermédio dos seus órgãos sintonizados num integrado mecanismo de regulação, sem que sequer nos apercebamos. Mas quando o organismo fica doente, quando há algo que altera os, ou um dos seus mecanismos de regulação, a capacidade de adaptação do organismo a um tão variado ambiente, já não é tão ampla. Vai haver uma diminuição dos limites entre os quais podem variar, por exemplo, a ingestão de alimentos e de água, e nós já sentimos que algo não corre bem.

O equilíbrio ácido-base é um dos excepcionais processos de homeostasia do organismo, conseguido por intermédio de interacções complexas entre os seus órgãos e, a acidose metabólica uma das situações que resultam da sua ruptura.

Esta monografia aborda os mecanismos de regulação do organismo para a manutenção do balanço ácido-base, e as alterações responsáveis pelo desenvolvimento da acidose metabólica na insuficiência renal crónica, focando o papel de uma das mais importantes variáveis do meio externo, a alimentação!

1. O EQUILÍBRIO ÁCIDO - BASE

A manutenção do equilíbrio ácido-base é essencial para um crescimento e desenvolvimento normais. Alterações desta homeostasia estão associadas a vários estados patológicos e podem pôr em risco a vida porque, todos os processos fisiológicos, para exercerem adequadamente as suas funções, exigem uma regulação precisa do ambiente ácido-base em que se integram. ^(6, 28, 45)

A importância desta homeostasia reside no próton hidrogénio (H^+). Devido à elevada reactividade, relacionada por sua vez com um pequeno tamanho, estes iões são capazes de se unirem com avidéz às porções com carga negativa das moléculas, em particular das proteínas. Assim, alterações da concentração do H^+ podem resultar em modificações da distribuição de cargas, de configurações moleculares e funções proteicas, em indução ou depressão da velocidade de reacções bioquímicas, entre outras, podendo, desta maneira, pôr em causa o bom funcionamento dos órgãos. ^(6, 14, 39)

A regulação da concentração de H^+ é, então, determinante para o normal funcionamento de todos os sistemas enzimáticos e para um perfeito desenrolar das reacções bioquímicas e funções fisiológicas, pelo organismo, constituindo, assim, um dos aspectos mais importantes da homeostasia ácido-base.

Em condições fisiológicas, a concentração de H^+ mantém-se em níveis compatíveis com a vida. Estes níveis são muito estreitos. No líquido extracelular, os valores normais da concentração de H^+ variam entre 36 e 44 nanoEq/l, ou seja de 36×10^{-6} mEq/l a 44×10^{-6} mEq/l e, no líquido intracelular são de 100 nanoEq (100×10^{-6} mEq/l) aproximadamente. Estes valores são extremamente pequenos, cerca de 1 milhão de milimoles da concentração de outros iões, como o sódio (Na^+), o potássio (K^+), o cloro (Cl^-) e o bicarbonato (HCO_3^-). ^(6, 29, 39)

A dificuldade em monitorizar continuamente valores tão pequenos, levou o fisico dinamarquês, Sorensen, a converter estes números nos seus logaritmos negativos, isto é, no pH.

$$pH = - \log [H^+]$$

O pH permite expressar, de maneira simples, as pequeníssimas variações da concentração de H^+ ($[H^+]$) que ocorrem no nosso organismo.

Sabemos que o pH do nosso sangue arterial, em condições fisiológicas, não é neutro, mas sim ligeiramente alcalino, oscilando entre 7.36 e 7.44. ^(6, 29, 50)

É importante ter sempre presente a relação entre o pH e a concentração de H^+ . Uma vez que o pH é o logaritmo negativo da $[H^+]$, a relação entre eles é inversa, isto é, um aumento do pH traduz uma diminuição da $[H^+]$ e, uma diminuição do pH representa um aumento da $[H^+]$ e, sendo esta relação não linear mas sim logarítmica, uma alteração relativamente grande do número de H^+ , produz uma variação muito pequena, em sentido inverso, do pH. Por exemplo, uma diminuição da $[H^+]$ para metade do seu valor normal, aumenta o pH em apenas 0.3 unidades. ⁽⁶⁾

Acidémia e alcalémia são os termos usados para descrever as alterações do pH sanguíneo. O sufixo *-emia* refere-se ao sangue e, neste caso, ao pH do sangue. Existe acidémia quando a concentração de H^+ aumenta para valores superiores a 44 nanoEq/l, correspondentes a um pH inferior a 7.36 e, existe alcalémia, quando a concentração de H^+ diminui para valores inferiores a 36 nanoEq/l, correspondentes a um pH superior a 7.44.

Por outro lado, o sufixo *-ose*, refere-se ao processo patológico que provoca a acumulação de ácido ou de base nos fluidos corporais. Assim, a acidose está associada à acumulação de ácidos fixos e/ou à diminuição da depuração pulmonar do ácido carbónico e, a alcalose está associada à acumulação de bases e/ou a um aumento da depuração pulmonar do ácido carbónico. Pode, então existir acidose ou alcalose, sem haver acidémia ou alcalémia, ou seja, sem que haja verdadeiramente acidificação ou alcalinização do sangue. Por sua vez, a acidémia e a alcalémia traduzem sempre a existência de uma acidose e alcalose, respectivamente. ^(28, 29)

Os fluidos corporais são diariamente “atacados” por ácidos e bases, provenientes quer de fontes endógenas, quer de fontes exógenas.

1.1. PRODUÇÃO DE ÁCIDOS E DE BASES

Ácidos e, em menor proporção, bases, são continuamente adicionados ao organismo. Apesar de nem todas as reacções responsáveis estarem identificadas, sabe-se que os processos que conduzem à sua produção incluem:

- O metabolismo completo dos glícidos, das gorduras e das proteínas;
- A perda de bases nas fezes;
- O metabolismo incompleto dos glícidos, das gorduras e das proteínas;
- A intoxicação por substractos exógenos.

1.1.1. O metabolismo completo dos glícidos, das gorduras e das proteínas

O metabolismo dos glícidos e das gorduras provenientes da alimentação, resulta na produção de 15 a 20 moles de dióxido de carbono (CO_2) por dia. Apesar do CO_2 não ser um ácido, combina-se com a H_2O para formar ácido carbónico (H_2CO_3). Assim, haveria acumulação progressiva de ácido e, desenvolver-se-ia uma acidémia severa, se o CO_2 produzido endogenamente não fosse excretado na totalidade pelos pulmões. A produção de ácido carbónico, também designado por ácido volátil, não significa, então, uma sobrecarga para o equilíbrio ácido-base, na medida em que a sua volatilização iguala a sua produção. ^(6, 17, 37)

Por outro lado, o metabolismo das proteínas provenientes da alimentação, resulta na formação de bases e de ácidos não carbônicos, denominados também por ácidos fixos, por não sofrerem eliminação pelos pulmões.

Os iões H^+ derivam, na sua maior parte, da oxidação dos aminoácidos neutros que contêm enxofre (metionina e cisteína) e, em menor quantidade, dos aminoácidos catiónicos (arginina e lisina) e da hidrólise dos constituintes da alimentação que possuam fosfatos, sob a forma de dihidrogenofosfato ($H_2PO_4^-$) (ex: ácidos nucleicos e fosfoproteínas). No **Quadro 1** estão exemplificadas algumas reacções que conduzem à formação de H^+ .

Quadro 1	
1.	Metionina \rightarrow Glicose + Ureia + SO_4^{2-} + $2H^+$
2.	Arginina \rightarrow Glicose (ou CO_2) + Ureia + H^+
3.	R- $H_2PO_4^-$ + $H_2O \rightarrow ROH + 0.8HPO_4^{2-} / 0.2H_2PO_4^- + 1.8H^+$

As principais fontes de bases, são o metabolismo dos aminoácidos aniônicos (glutamato e aspartato) e a oxidação ou utilização para a gliconeogénese de aniões orgânicos, tais como o citrato e o lactato, provenientes da alimentação, especialmente sob a forma de sais de potássio (por exemplo, citrato de potássio existente nos frutos e vegetais). No **Quadro 2** estão exemplificadas algumas reacções que conduzem à formação de base.

Quadro 2	
4.	Glutamato $^-$ + H^+ \rightarrow Glicose + Ureia
5.	Citrato $^-$ + $4.5O_2 \rightarrow 5CO_2 + 3H_2O + HCO_3^-$
6.	2Lactato $^-$ + $2H^+ \rightarrow$ Glicose + CO_2

Note-se que o consumo de iões H^+ (como o que acontece nas reacções 4 e 6), é equivalente à geração de base (novos iões HCO_3^-) no organismo. ^(39, 42)

1.1.2. A perda de bases nas fezes

O pâncreas e o intestino delgado segregam HCO_3^- para neutralizar o ácido proveniente do estômago. Parte deste HCO_3^- é absorvido no íleo e cólon, sendo o restante perdido nas fezes.

A nossa alimentação também nos fornece bases e seus potenciais, ou seja, substâncias cujo metabolismo origina iões HCO_3^- , tais como sais de potássio de bases orgânicas metabolizáveis (por exemplo, o citrato de potássio) e outros sais inorgânicos de ácidos gordos de cadeia curta (por exemplo, o acetato e o propionato de potássio). A maior parte destas bases também é perdida nas fezes.

Geralmente, cerca de 20 a 30 mEq/dia de bicarbonato ou outras bases equivalentes, são perdidas nas fezes, o que equivale à adição de ácido aos fluidos corporais.

As situações patológicas que interfiram com a normal absorção e excreção intestinais de bicarbonato, podem provocar alterações do equilíbrio ácido-base. Como exemplo temos a diarreia e o íleo paralítico que podem resultar em graves acidoses metabólicas. (5, 17, 35, 50)

1.1.3. O metabolismo incompleto dos glícidos, das gorduras e das proteínas

O metabolismo incompleto dos glícidos, das gorduras e das proteínas, resulta na produção de ácidos orgânicos que não são oxidados a CO_2 e H_2O .

O metabolismo incompleto dos hidratos de carbono está associado à acumulação de H^+ e de lactato. Em algumas situações patológicas, quando a produção de H^+ e lactato é excessiva, os principais órgãos capazes de utilizarem o lactato para oxidação ou gliconeogénese (fígado e rim), consumindo assim H^+ (ver reacção 6), não conseguem acompanhar a sua taxa de produção. Há um desequilíbrio entre a produção de lactato e H^+ e sua utilização, desenvolvendo-se uma acidose metabólica, denominada nestes casos por acidose láctica. Isto pode acontecer, por exemplo, em situações de exercício severo, de isquemia, de anemia severa, de deficiências enzimáticas, defeitos na fosforilação oxidativa, interrupção do Ciclo de Cori, alcoolismo, entre outras.

O metabolismo incompleto das gorduras resulta, por sua vez, na produção dos ácidos acetoacético e β -hidroxibutírico, cuja acumulação pode provocar uma cetoacidose severa, quando, como no caso do ácido láctico, a produção destes cetoácidos atinge um nível superior ao da sua utilização pelos tecidos periféricos, nomeadamente rim e cérebro. É isto que ocorre, por exemplo, na diabetes, em que pelo facto de existir uma deficiência de insulina e consequentemente uma utilização inadequada da glicose, o organismo vai produzir ácido acetoacético e β -hidroxibutírico na tentativa de obter energia, havendo, no entanto, uma acumulação destes cetoácidos devido a uma incapacidade de oxidação pelos tecidos periféricos. O jejum prolongado e o alcoolismo são outros exemplos de situações em que ocorre um aumento destes cetoácidos.

Da mesma maneira, um metabolismo incompleto das proteínas pode originar H^+ . Isto também pode ocorrer no jejum prolongado e numa série de doenças catabólicas, em que devido a estímulos básicos, como por exemplo, uma diminuição da disponibilidade de hidratos de carbono para obtenção de energia e, pela regulação de uma série de hormonas, as hormonas de contrarregulação, vai haver um catabolismo das proteínas, para a entrada dos seus esqueletos carbonados no processo de gliconeogénese. São, então, produzidos os mesmos metabolitos intermediários, formados durante o catabolismo dos hidratos de carbono e gorduras, havendo libertação, para a corrente sanguínea, de ureia, ácido úrico, creatinina e amónia que, quando em grandes quantidades poderão contribuir para um desequilíbrio do pH sistémico.

Estes metabolismos incompletos são normalmente responsáveis pela produção diária de 20 a 30 mEq de ácidos orgânicos. Claro que em alguns estados patológicos a produção pode aumentar.

1.1.4. Intoxicação por substractos exógenos

Temos ainda, situações em que a produção de ácido pode estar aumentada. É exemplo a intoxicação do organismo por substâncias como o metanol, o etilenoglicol, os salicilatos (existentes por exemplo, na aspirina) e, como já atrás referido, o etanol. A intoxicação com estes substractos exógenos vai provocar uma produção acelerada dos ácidos orgânicos: fórmico do metanol, oxálico do etilenoglicol, salicílico dos salicilatos e, para além do láctico, o acético do etanol. ^(5, 17, 21, 34, 37, 41)

Portanto, a produção diária normal de ácido pode estar aumentada em certos estados patológicos por interrupção das vias metabólicas normais, por algumas influências hormonais, ou por intoxicação com substractos exógenos.

Um indivíduo saudável, com uma alimentação normal (e, entenda-se por normal saudável), produz diariamente 50 a 100 mEq de H⁺, aproximadamente 1 mEq/Kg de peso corporal /dia. ^(39, 42)

A quantidade de ácido produzida diariamente é proporcional ao teor proteico da alimentação, já que a maior proporção da produção de ácido provém do metabolismo proteico. Alguns estudos já demonstraram que adultos saudáveis com uma alimentação tipo ocidental, podem desenvolver lenta e progressivamente uma acidose metabólica crónica. Esta ocorre, porque o metabolismo dos nutrientes duma alimentação deste tipo (caracterizada fundamentalmente pela abundância de proteínas de origem animal em detrimento das de origem vegetal) liberta para a circulação grandes quantidades de ácidos não carbónicos (essencialmente ácido sulfúrico, proveniente do metabolismo das proteínas), quantidades essas, que excedem amplamente as de bases (bicarbonato, proveniente essencialmente do metabolismo de sais de potássio de aniões orgânicos, existentes essencialmente nos frutos e vegetais). Com o avançar da idade esta acidose dependente da alimentação é amplificada, pois a taxa de filtração glomerular (TFG) vai diminuindo e, conseqüentemente, a quantidade de ácido que pode ser excretada pelo rim. Esta acidose metabólica pode ter graves conseqüências, tais como a osteoporose e a perda de massa muscular, que podem ser, em parte, revertidas por uma adequada terapêutica alcalina. ⁽¹⁰⁾

1.2. SISTEMAS DE CONTROLE DO pH

O organismo mantém uma concentração plasmática de H⁺ de 40 nanoEq/l, apesar da produção diária de 50 a 100 mEq de ácido. A manutenção de um pH relativamente constante no organismo, deve-se à actuação de três sistemas de controle sucessivos no tempo:

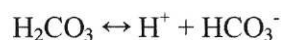
- Tamponamento extracelular, intracelular e ósseo;
- Compensação respiratória;
- Excreção renal de ácido.

1.2.1. Tamponamento extracelular, intracelular e ósseo

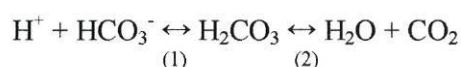
Os sistemas tampão constituem a primeira linha de defesa contra modificações abruptas do pH sanguíneo.

⇒ Tamponamento extracelular

O principal sistema tampão do fluido extracelular é o sistema bicarbonato/ácido carbónico ($\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$). Como todos os tampões, é constituído por um ácido (ácido carbónico), que é capaz de ceder um protão, e por uma base (bicarbonato), que é capaz de o aceitar.



O ácido carbónico hidroliza-se espontaneamente a CO_2 e H_2O , de forma que o tampão $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ pode-se descrever, para todos os efeitos, como o par $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$.



À formação de CO_2 , neste processo, segue-se a sua eliminação alveolar. Em certos tecidos, tais como no epitélio renal tubular, nos pulmões e nos glóbulos vermelhos, a reacção (2) é catalizada pela enzima anidrase carbónica (ac), que desempenha um papel muito importante nas acções fisiológicas deste sistema tampão. Enquanto que a dissociação do ácido carbónico para formar H^+ e HCO_3^- , ocorre instantaneamente, estando, por isso, sempre em equilíbrio, a hidratação do CO_2 para formar H_2CO_3 e, a desidratação do H_2CO_3 para formar CO_2 , não estão sempre em equilíbrio. Se estas reacções não fossem catalizadas, a reacção de desidratação do H_2CO_3 seria 400 vezes mais rápida que a reacção de hidratação do CO_2 . A enzima anidrase carbónica vai acelerar igualmente, quer a reacção de hidratação, quer a reacção de desidratação, fazendo, assim, com que o sistema esteja sempre em equilíbrio.

Como representado na reacção (1) ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$), o ácido carbónico dissocia-se espontaneamente em H^+ e HCO_3^- . Esta reacção está sempre em equilíbrio, daí poder ser expressa pela

Equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \right)$$

(pka é uma constante de dissociação do ácido carbónico)

O ácido carbónico não é medido directamente. A sua concentração no plasma pode ser calculada pela tensão de CO_2 (pCO_2) e pelo coeficiente de solubilidade do CO_2 (α). Como a anidrase carbónica está ausente no plasma, a maior parte do H_2CO_3 está dissociado em CO_2 e H_2O . Assim, $[\text{H}_2\text{CO}_3] = \alpha \text{pCO}_2$, e a reacção de equilíbrio pode ser descrita por:

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \text{pCO}_2} \right)$$

A equação demonstra que o pH do sangue é determinado quer pela concentração de bicarbonato no sangue, quer pela tensão de dióxido de carbono. A concentração plasmática de HCO_3^- é regulada pelos rins e, a tensão de CO_2 , pelos pulmões.

Por esta razão, este sistema tampão é um sistema aberto. O CO_2 pode entrar ou sair do sistema, permitindo, assim, a entrada ou saída do ácido carbónico.

Quando iões H^+ são adicionados ao organismo, o H^+ combina-se com o HCO_3^- , formando H_2CO_3 o qual, por sua vez, origina CO_2 que vai ser removido pelos pulmões. O bicarbonato gasto neste processo deverá ser regenerado pelo rim. Desta maneira, alterações da concentração de iões H^+ livres são minimizadas.*

O sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ é realmente o mais importante do organismo, não só devido à sua maior concentração em relação aos outros tampões extracelulares, mas especialmente, porque a concentração de cada um dos dois componentes deste sistema, pode ser regulada independentemente por dois órgãos: o CO_2 pelo sistema respiratório, e o ião HCO_3^- pelos rins. (6, 28, 37, 39, 45)

Existem outros tampões quantitativamente menos importantes que o par $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, no fluido extracelular. São eles os fosfatos inorgânicos e as proteínas plasmáticas.

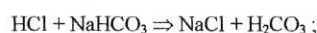
Os fosfatos inorgânicos podem gerar ou consumir protões (a um pH fisiológico) pela seguinte reacção:



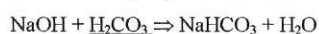
Ao contrário do sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, este sistema ($\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$) é fechado, isto é, as concentrações de ácido e de base são constantes e, se uma molécula de ácido for removida, forma-se uma molécula de base. Por este motivo, o efeito deste tampão vai depender do seu pk. Quanto mais o pk se distanciar do pH, menor será a capacidade tampão. Contrariamente, os sistemas tampões abertos, são sempre eficazes, mesmo quando o pk se distancia em muitas unidades do pH.

* Os tampões são constituídos por duas substâncias numa solução: um ácido fraco e o sal da sua base conjugada. No sistema $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$, o ácido fraco é o H_2CO_3 e a base conjugada é o NaHCO_3 ($\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$).

Se adicionarmos um ácido forte, por exemplo, ácido clorídrico (HCl), a uma solução que contenha o referido tampão, resultará da sua acção, um ácido fraco - H_2CO_3 , e um sal neutro - NaCl:



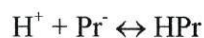
Pelo contrário, se juntarmos a esta solução uma base forte (ex: hidróxido de sódio), teremos:



Isto é, um sal fraco e água.

O pk do tampão fosfato é de 6,8, logo este sistema é eficaz a um pH fisiológico. No entanto, a contribuição deste tampão é limitada pela sua baixa concentração plasmática (≈ 1 mmol/l vs ≈ 24 mmol/l de HCO_3^-).

As proteínas plasmáticas (Pr^-) (ex: albuminas e globulinas) são sistemas tampões fechados que também contribuem para o tamponamento extracelular.



A sua contribuição também é, no entanto, relativamente fraca, devido ao pk relativamente baixo que apresentam.

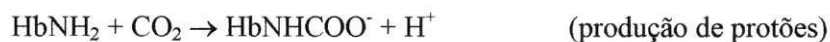
Os tampões extracelulares são capazes de neutralizar de modo quase instantâneo (em minutos) 40% duma sobrecarga ácida. (28, 37, 45)

⇒ Tamponamento intracelular e ósseo

Os mais importantes tampões intracelulares são as proteínas, o par $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$, e a hemoglobina.

O tampão fosfato é muito importante nos líquidos intracelulares, visto a sua concentração ser muitas vezes maior no meio intracelular que no extracelular e, pelo facto do pH do líquido intracelular estar geralmente mais próximo do pk do sistema tampão fosfato, do que o pH do líquido extracelular. Este sistema tampão também é muito importante nos líquidos tubulares renais pois a sua capacidade de tamponamento está muito aumentada, em primeiro lugar, porque o tampão fosfato nestes líquidos está geralmente muito concentrado e, em segundo lugar, porque o líquido tubular é geralmente mais ácido do que o líquido extracelular, fazendo com que o pH fique mais próximo do pk deste sistema.

A hemoglobina é o sistema tampão intracelular mais importante devido à sua elevada concentração em relação à dos outros tampões intracelulares. A hemoglobina é capaz de tamponar iões H^+ nos sítios aniónicos dos resíduos de histidina (localizados nas suas 4 cadeias α). A magnitude do seu potencial de tamponamento está, no entanto, um pouco limitada pela formação simultânea de carbaminohemoglobina, já que esta é acompanhada pela produção de H^+ :



(14, 28, 37, 45)

O osso também representa um importante local de tamponamento de sobrecargas ácidas. O principal mecanismo deste tipo de tamponamento é a dissolução dos minerais ósseos. Isto resulta na libertação dos compostos tampão, NaHCO_3 , KHCO_3 , inicialmente e, posteriormente, CaCO_3 e CaHPO_4 para o fluido extracelular, provavelmente induzida quer pela queda de bicarbonato, quer pela consequente diminuição do pH.

O tamponamento ósseo tem como principal consequência a perda de massa mineral óssea, que não é só provocada pela perda de cálcio ósseo, mas também pelo aumento da função osteoclástica e diminuição da função osteoblástica.

Há estudos que sugerem que a hormona paratiroideia (HPT) tem um efeito permissivo (isto é, facilitador) do tamponamento ósseo na acidose metabólica, apesar da sua importância fisiológica permanecer incerta.

Os tampões intracelulares e ósseos também protegem o pH contra sobrecargas alcalinas. Alguns estudos já demonstraram haver uma deposição de bicarbonato no osso, após administração de NaHCO_3 e, haver uma libertação de H^+ pelas proteínas e pela hemoglobina, de modo a aumentar a concentração de H^+ para valores normais.

O tamponamento intracelular e ósseo é capaz de neutralizar 60% duma sobrecarga ácida num prazo de minutos a poucas horas. ^(18, 39)

1.2.2. Compensação respiratória

Como já foi referido, o sistema tampão $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ tem um papel muito importante no controle ácido-base, em parte porque o CO_2 está sujeito ao controle respiratório. O CO_2 é continuamente formado como produto final do metabolismo tecidual. Nos tecidos, a tensão de CO_2 é maior que no plasma arterial, o que faz com que o CO_2 se difunda para o plasma, onde vai ser essencialmente transportado pelos eritrócitos. O CO_2 penetra, então, livremente nas membranas celulares e entra nos glóbulos vermelhos, onde, em contacto com a enzima anidrase carbónica, é hidratado formando H_2CO_3 que, por sua vez, é imediatamente ionizado a H^+ e HCO_3^- . O H^+ é tamponado pela hemoglobina do eritrócito, que acaba de chegar dos capilares tecidulares livre de oxigénio por ter deixado nos tecidos grande quantidade deste gás. Simultaneamente, o HCO_3^- sai do eritrócito para se associar ao Na^+ plasmático. A fim de se manter a neutralidade eléctrica, uma vez que sai um ião negativo do eritrócito, entra um anião, o Cl^- . Esta transferência de Cl^- do plasma para o eritrócito, em troca pelo HCO_3^- , é designada por “Fenómeno do desvio do cloro” ou “Fenómeno de Hamburger”.*

É de referir que o CO_2 também pode ser transportado através da formação de compostos carbamínicos com a hemoglobina; como vimos anteriormente, este processo forma H^+ , que, por sua vez é tamponado pela hemoglobina. Esta forma de transporte do CO_2 representa, em condições fisiológicas, apenas 12% do CO_2 transportado no plasma.

Chegado aos pulmões, como a sua tensão intersticial neste tecido é muito baixa, o CO_2 passa do sangue para os alvéolos, revertendo-se todos os processos acima mencionados: o CO_2 é libertado para o alvéolo em simultâneo com a reentrada do HCO_3^- para o eritrócito e por troca com o Cl^- , que volta a sair para o plasma a fim de se combinar com o Na^+ . A inversão destas reacções é favorecida pelo facto da hemoglobina ter que se libertar do H^+ que levava tamponado, para poder captar o

* Por ter sido Hamburger, o cientista que descreveu este fenómeno pela primeira vez.

oxigénio que lhe é oferecido pelo pulmão. Deste modo, a expulsão de uma molécula de CO_2 , supõe sempre a eliminação ou neutralização de um ião H^+ . (28, 29, 37)

Assim, alterações da ventilação alveolar determinam variações recíprocas da concentração de iões H^+ , ou seja, não só a ventilação alveolar afecta a concentração de iões H^+ , como também a concentração de iões H^+ afecta a ventilação alveolar. Isto resulta da estimulação directa dos iões H^+ sobre o centro respiratório. Devido à capacidade do centro respiratório responder à concentração de iões H^+ e, considerando o facto de que as variações na ventilação alveolar alteram, por sua vez, a concentração de iões H^+ dos líquidos corporais, o sistema respiratório actua como um controlador típico da concentração de iões H^+ , por feedback. Isto é, toda a vez que a concentração de iões H^+ estiver elevada, o sistema respiratório também fica mais activo, e a ventilação alveolar aumenta, provocando uma diminuição da concentração de CO_2 nos líquidos extracelulares e uma consequente redução da concentração de iões H^+ para o seu valor normal. Por outro lado, se a concentração de iões H^+ cair para níveis muito baixos, o centro respiratório fica deprimido e a ventilação alveolar diminui, com elevação da concentração de iões H^+ até a sua faixa normal de valores.

A capacidade de tamponamento global do sistema respiratório é uma a duas vezes maior que a de todos os tampões químicos combinados. Isto significa que uma a duas vezes mais ácido ou base podem ser tamponados por este mecanismo em relação ao mecanismo de tamponamento químico.

A resposta pulmonar completa é relativamente lenta, demorando cerca de algumas horas. (6, 14, 45)

1.2.3. Excreção renal de ácido

Enquanto que os sistemas tampão e a respiração respondem temporariamente a sobrecargas ácidas ou básicas, a última responsabilidade para restaurar o equilíbrio ácido-base reside no rim.

Em condições normais a estabilidade ácido-base é preservada porque a excreção renal de H^+ varia directamente com a taxa de produção de H^+ . Se, por exemplo, a geração de ácido aumenta, algum do excesso de H^+ é inicialmente retido, o que, por sua vez, resulta numa pequena redução da concentração plasmática de HCO_3^- e do pH sistémico. Isto faz parte do estímulo para aumentar a excreção renal de ácido para um nível similar ao aumento da taxa de produção de ácido.

Consequentemente a concentração plasmática de H^+ e o pH são mantidos dentro dos limites normais.

Os valores normais destes parâmetros são os seguintes:

	pH	$[\text{H}^+]$, nanoEq/l	pCO_2 , mmHg	$[\text{HCO}_3^-]$, mEq/l
Sangue arterial	7.36 – 7.44	36 - 44	36 - 44	22 – 26
Sangue venoso	7.32 – 7.38	42 - 48	42 - 50	23 - 27

Note-se que o sangue venoso tem uma concentração de H^+ maior e, conseqüentemente, um pH mais baixo que o sangue arterial. Isto, porque o sangue venoso vem carregado do CO_2 que foi metabolicamente produzido pelos tecidos. (5,42)

Mecanismos de excreção renal de ácido

Os rins regulam a excreção de H^+ de maneira a que a concentração plasmática de HCO_3^- se mantenha dentro dos limites apropriados. Os mecanismos envolvidos são os seguintes:

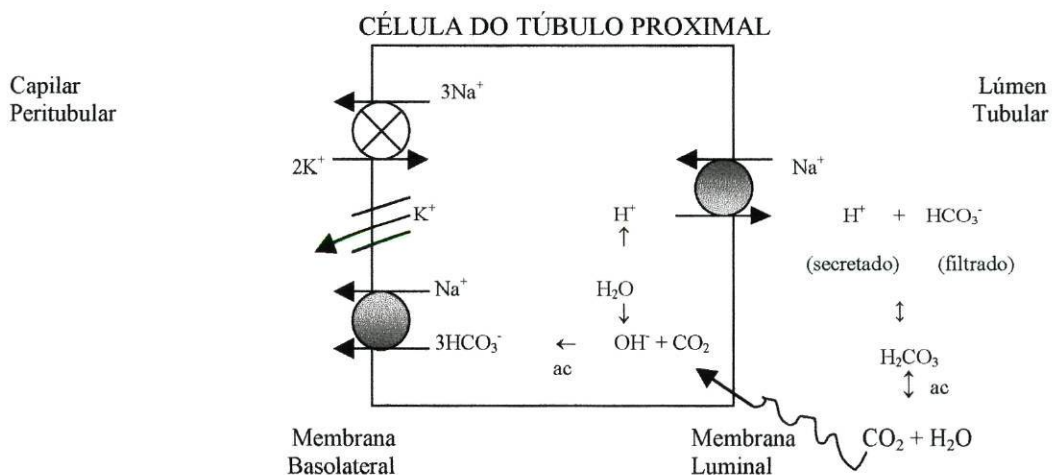
- ⇒ Reabsorção do bicarbonato do ultrafiltrado glomerular;
- ⇒ Regeneração do bicarbonato consumido nas reacções de tamponamento dos ácidos, através da excreção dos 50 a 100 mEq de ácidos produzidos diariamente.

1.2.3.1. Reabsorção do bicarbonato

Todo o HCO_3^- filtrado deve ser reabsorvido para que o excesso de H^+ seja excretado.*

Um indivíduo normal, com uma taxa de filtração glomerular (TFG) de aproximadamente 180l/dia (= 125ml/minuto), e uma concentração plasmática de HCO_3^- de 24 mEq/l, filtra e deverá reabsorver cerca de 4300 mEq a 4500 mEq de HCO_3^- por dia. Dos 4300 a 4500 mEq de HCO_3^- filtrados diariamente, 80 a 90% são reabsorvidos no túbulo contornado proximal (nos primeiros 1 a 2 mm deste segmento); os mecanismos responsáveis pela reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal estão representados na **Figura 1**. Os restantes 10 a 20% do bicarbonato filtrado são reabsorvidos na porção espessa do ramo ascendente da ansa de Henle e nos túbulos colectores medulares externos.

Figura 1



Os mecanismos representados na Figura 1 designam-se por mecanismos de acidificação proximal.

Como se pode verificar na figura, o passo principal da acidificação proximal é o contratransporte $Na^+ - H^+$, por intermédio de uma proteína transportadora localizada na membrana luminal, que é

responsável pela secreção de H^+ para o lúmen tubular e pela reabsorção de Na^+ para o interior da célula.* Os iões H^+ secretados combinam-se com os iões HCO_3^- filtrados, para formarem H_2CO_3 e, em última instância CO_2 e H_2O que podem ser reabsorvidos passivamente.

A desidratação do ácido carbónico é facilitada pela presença da enzima anidrase carbónica (ac) luminal, que existe na primeira porção (primeiros 1 a 2 mm) do túbulo contornado proximal. A actividade desta enzima é importantíssima, pois permite uma maior rapidez nas taxas de reabsorção de bicarbonato.

No interior da célula tubular proximal a H_2O desdobra-se em H^+ e OH^- (ião hidróxido). Este último combina-se com o CO_2 (proveniente do desdobramento do H_2CO_3 formado no lúmen) para formar HCO_3^- , reacção essa catalizada pela anidrase carbónica intracelular. O HCO_3^- retorna à circulação sistémica essencialmente através dum mecanismo de cotransporte $Na^+ - 3HCO_3^-$, mediado por uma proteína transportadora existente na membrana basolateral

Assim, o resultado do processo de acidificação proximal é a reabsorção de HCO_3^- , apesar dos iões que retornam à circulação sistémica não serem os mesmos que os que são filtrados.

Do bicarbonato filtrado que não é reabsorvido no túbulo proximal, cerca de 5 a 10% são reabsorvidos na ansa de Henle, pelos mesmos mecanismos do túbulo proximal. O nefrónio distal reabsorve o restante, ou seja, o que escapou quer ao túbulo proximal, quer à ansa de Henle. Note-se que a capacidade do túbulo proximal para reabsorver o bicarbonato é saturável (o HCO_3^- tem um limiar de reabsorção tubular de 26 a 28 mEq/l). Se a concentração plasmática de HCO_3^- aumentar para valores acima dos normais, não há aumento da reabsorção proximal de HCO_3^- . O que acontece é que o excesso de HCO_3^- filtrado é excretado, já que a capacidade do nefrónio distal para reabsorver o HCO_3^- é baixa. Desta maneira, o túbulo proximal protege normalmente o organismo de aumentos da concentração plasmática de HCO_3^- . (5, 15, 42, 45)

O contratransporte $Na^+ - H^+$ é um transporte activo secundário cuja energia provém indirectamente do transporte activo primário, levado a cabo pela bomba $Na^+ - K^+$ ATPase, situada na membrana basolateral. Esta bomba, para além de ser responsável pela reabsorção de Na^+ para o capilar peritubular, tem dois efeitos importantes: mantém a concentração intracelular de Na^+ em níveis relativamente baixos (10 a 30 mEq/l) e, gera um potencial eléctrico negativo no interior da célula tubular. O potencial negativo é induzido pela perda de catiões pela célula, devido quer à estequiometria da bomba ($3Na^+ : 2K^+$), quer à difusão de iões K^+ para fora da célula (de volta à circulação sistémica), através de canais existentes na membrana basolateral, para este ião. Desta maneira, a baixa concentração celular de Na^+ gera um gradiente favorável à difusão do Na^+ luminal para dentro da célula, que é suficiente para que haja secreção activa de H^+ para fora da célula, através da permuta $Na^+ - H^+$.

* É essencial perceber que a perda urinária de HCO_3^- filtrado equivale à adição de H^+ ao organismo.

♦ Há evidências de que uma bomba $H^+ - ATPase$, semelhante à do túbulo distal, também está presente, mas é quantitativamente muito menos importante.

A energia para o cotransporte $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$, também provém do potencial eléctrico negativo no interior da célula, criado pela bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase. (5, 15, 42)

1.2.3.2. Excreção renal de ácido e regeneração de bicarbonato

Enquanto que a maior parte do bicarbonato filtrado é reabsorvido no túbulo proximal, o processo pelo qual o bicarbonato é regenerado tem lugar no nefrónio distal (túbulo contornado distal, túbulos colectores corticais e medulares), através dum processo designado por acidificação distal; os mecanismos estão representados na **Figura 2** e na **Figura 3**

Figura 2
CÉLULA DO TÚBULO COLECTOR CORTICAL
(Célula intercalada tipo A)

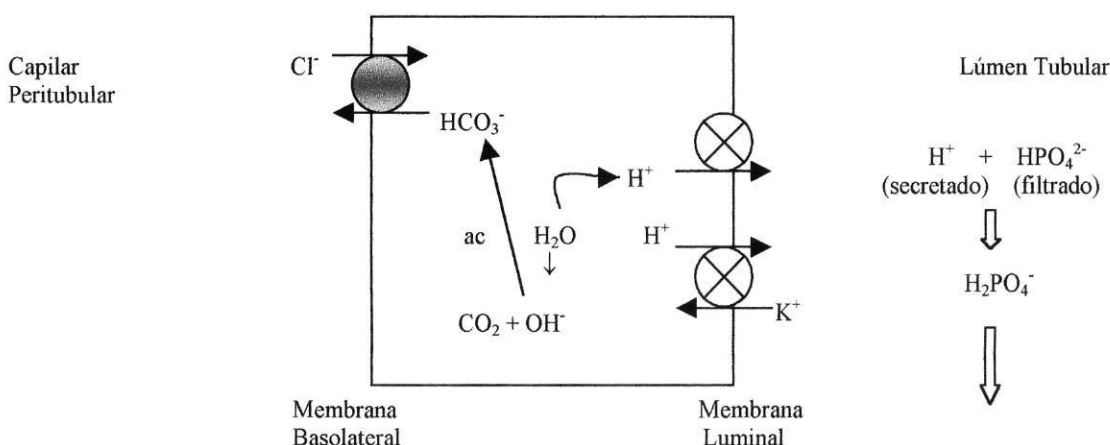
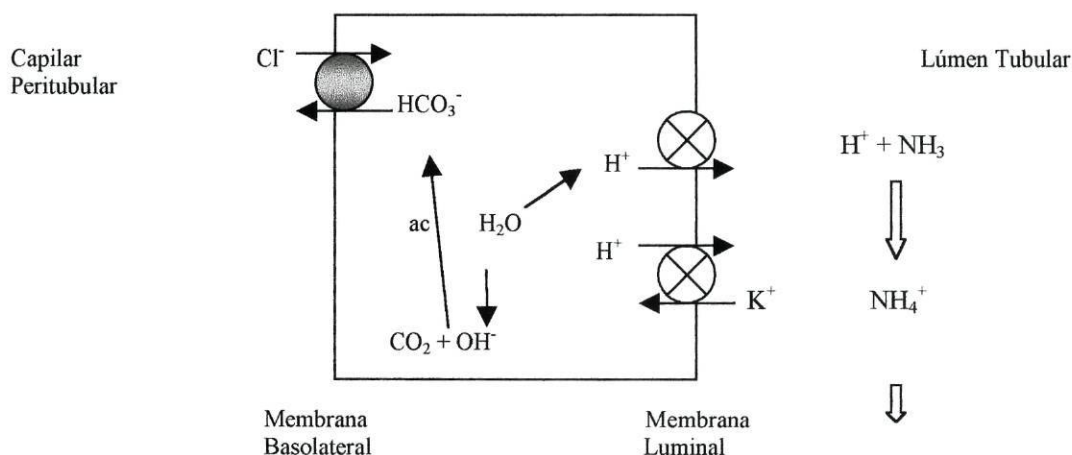


Figura 3
CÉLULA DO TÚBULO COLECTOR
(Célula intercalada tipo A)



O nefrónio distal secreta o H^+ formado para o lúmen, mas não por troca directa com o Na^+ , como acontece no túbulo proximal. O mecanismo de secreção de H^+ no nefrónio distal é um mecanismo de transporte activo primário, levado a cabo essencialmente, pela bomba $H^+ - ATPase$. Este mecanismo ocorre essencialmente nas células dos túbulos colectores medulares e nas células intercaladas tipo A do túbulo colector cortical; o túbulo distal também pode contribuir, mas a sua contribuição parece ser quantitativamente menos importante.

Da comparação das Figuras 1, 2 e 3 podemos verificar que há três características principais que diferem a acidificação proximal da acidificação distal:

→ A secreção de H^+ é mediada por bombas secretoras activas existentes na membrana luminal: $H^+ - ATPase$ e, em menor número $H^+ - K^+ - ATPase$. Esta última é uma bomba permutadora, responsável pela secreção de H^+ e pela reabsorção de K^+ . A sua principal função é minimizar as perdas de K^+ durante a hipocalémia e não a regulação do balanço ácido-base.

A actividade destas bombas é directa e indirectamente estimulada pela aldosterona. Apesar disto, não há evidências de que alterações no balanço ácido-base provoquem alterações na secreção de aldosterona.

Recentemente (1998) foi descrito um novo mecanismo de regulação da $H^+ - ATPase$ por hipotonicidade. A hipotonicidade aumenta a actividade da $H^+ - ATPase$ e, conseqüentemente pode ser responsável por um aumento da reabsorção de HCO_3^- e pela a manutenção da homeostasia ácido-base em condições hiposmolares. (2, 14, 40, 42)

→ As células secretoras de H^+ do nefrónio distal não transportam Na^+ , por não possuírem canais para o transporte deste ião na membrana luminal. No entanto, a secreção distal de H^+ é indirectamente influenciada pela reabsorção de Na^+ que ocorre noutra tipo de células, as células principais do túbulo colector cortical. O transporte deste catião nas células principais através de canais existentes na membrana luminal, faz com que o fluido tubular fique relativamente electronegativo. Este gradiente eléctrico afecta o manuseamento dos ácidos de duas maneiras: promove a acumulação de H^+ no lúmen, ou seja, a secreção de H^+ e, facilita a reabsorção passiva de HCO_3^- .

A aldosterona desempenha um papel muito importante na reabsorção de Na^+ nas células principais, pois tem a capacidade de aumentar o número de canais para a reabsorção deste catião. Por este motivo a $H^+ - ATPase$ e a $H^+ - K^+ - ATPase$ podem ser indirectamente estimuladas pela aldosterona. Estudos já demonstraram que em estados de hipoaldosteronismo, a capacidade da $H^+ - ATPase$ para secretar H^+ está diminuída.

→ A saída do bicarbonato é mediada por um permutador $Cl^- - HCO_3^-$ existente na membrana basolateral, que é responsável pelo retorno de bicarbonato à circulação sistémica. A energia para este processo provém essencialmente do gradiente favorável para a entrada de Cl^- dentro da célula, já que a sua concentração intracelular é relativamente baixa.

Há um outro tipo de células intercaladas nos túbulos colectores corticais, as células intercaladas tipo B. Nestas células, as bombas H^+ - ATPase, em situações de alcalose metabólica, fundem-se com a membrana basolateral, enquanto que os transportadores $Cl^- - HCO_3^-$ fundem-se com a membrana luminal, de modo que, nestas situações o HCO_3^- possa ser secretado e não reabsorvido e o H^+ possa ser reabsorvido e não secretado. A identidade do transportador $Cl^- - HCO_3^-$ é, no entanto incerta. Sabe-se que é electroneutro e que é dependente da concentração luminal de Cl^- , mas parece não representar o mesmo permutador $Cl^- - HCO_3^-$ que está presente na membrana basolateral das células intercaladas tipo A. ^(14, 42)

Como se pode verificar na Fig. 2 e 3, o transporte dos iões H^+ na urina é efectuado pela combinação com dois sistemas tampão muito importantes:

→ o tampão fosfato ($HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$), num processo denominado por acidez titulável. Este processo é denominado por acidez titulável, porque o tamponamento de H^+ com o fosfato é medido pela quantidade de base forte que deve ser adicionada a uma colheita de urina de 24 horas, para que o pH da urina seja semelhante ao do plasma (cerca de 7.40 em indivíduos saudáveis), isto é, para titular o pH da urina para o valor do pH plasmático. Existem outros sistemas tampão que contribuem para o processo de acidez titulável, tais como o urato, o citrato e a creatinina mas, o sistema tampão fosfato é sem dúvida o mais importante.

→ o tampão amoníaco, constituído pelo par amoníaco/amónia (NH_3/NH_4^+).

Estes tampões urinários são muito importantes porque apenas uma pequena parte dos iões H^+ , pode ser transportada na forma livre pelo líquido tubular. Isto, porque o pH mínimo que pode ocorrer no sistema tubular é de 4.5; um pH inferior lesaria as células renais.

1.2.3.2.1. Transporte dos iões hidrogénio na urina pelo tampão fosfato

O tampão fosfato é constituído pelo par $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$. Como já foi referido, este trata-se de um tampão muito potente no líquido tubular. A Fig. 2 ilustra o modo como os iões H^+ livres são tamponados pelo tampão fosfato. Verifique-se que para cada ião H^+ ligado pelo tampão fosfato, é formado um novo ião HCO_3^- pela célula tubular, que é reabsorvido para o sangue.

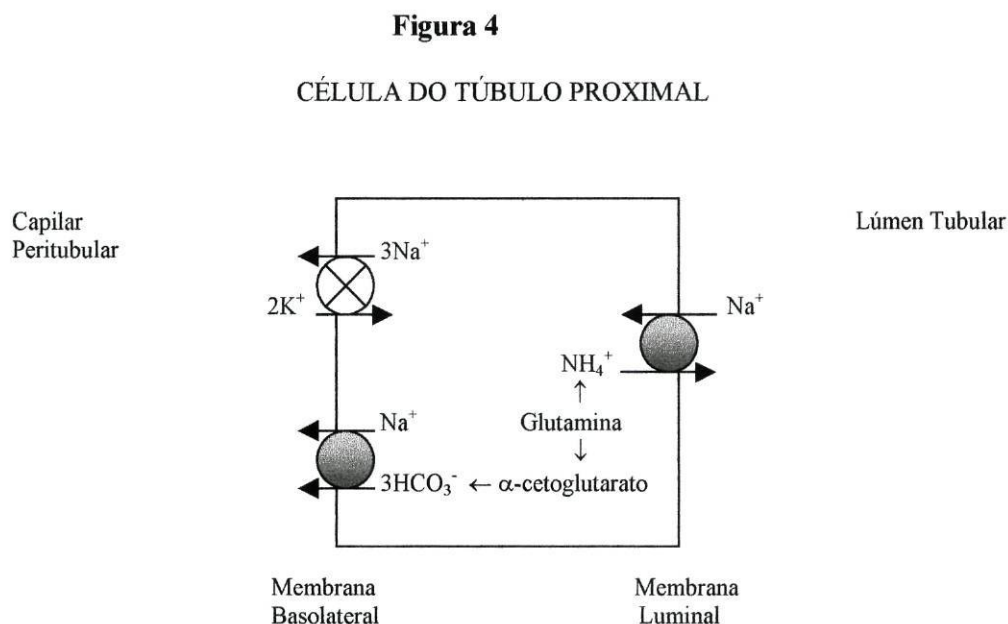
Este processo é, em parte, limitado pela disponibilidade de fosfato na urina, o que geralmente não constitui um problema para um indivíduo saudável com uma alimentação saudável, pois esta garante o aporte do fosfato necessário. ^(28, 42, 44)

1.2.3.2.2. Transporte dos iões hidrogénio na urina pelo tampão amoníaco

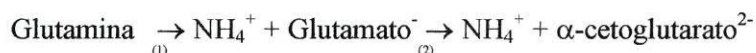
A Fig. 3 ilustra o modo como os iões H^+ livres são tamponados pelo tampão amoníaco.

Este sistema tampão formado pelo par NH_3/NH_4^+ é ainda mais importante que o anterior, porque confere um certo grau de flexibilidade à regulação renal ácido-base. Isto deve-se ao facto de a taxa de produção e excreção de NH_4^+ poder variar de acordo com as necessidades fisiológicas.

Na **Figura 4** está representado o mecanismo de produção de NH_4^+ pelas células tubulares proximais.



O NH_4^+ é produzido essencialmente pelas células do túbulo proximal inicial (primeiros 1 a 2 mm deste túbulo). A maior parte da amônia é sintetizada a partir da glutamina, que é activamente captada por estas células. Vários estudos sugerem que a mitocôndria é o principal sítio da síntese da amônia. As reacções envolvidas são as seguintes:



A reacção (1) é catalizada pela glutaminase fosfatodependente e a reacção (2) pela desidrogenase do glutamato. O metabolismo subsequente do α -cetoglutarato resulta na geração de dois iões HCO_3^- , que retornam à circulação sistémica pelo cotransporte $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$. Verifique-se que ,mais uma vez, o efeito final destas reacções é o aumento do HCO_3^- no líquido extracelular, recuperando-se ,assim, todo o HCO_3^- perdido diariamente no tamponamento.

Como se pode verificar na Fig. 4, a amônia produzida é secretada para o lúmen por um processo de contratransporte $\text{Na}^+ - \text{NH}_4^+$. Na porção espessa do ramo ascendente da ansa de Henle, o NH_4^+ é reabsorvido (o NH_4^+ substitui o K^+ no transportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ existente na membrana luminal), dissociando-se, de seguida, em H^+ e NH_3 . O H^+ volta a ser secretado por um contratransporte $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, enquanto que o NH_3 difunde-se livremente pelas membranas celulares e passa para o interstício medular renal, onde é reciclado até atingir altas concentrações que vão permitir a sua difusão para o lúmen daqueles segmentos tubulares que têm um pH e uma concentração de NH_3 mais baixos (essencialmente para os túbulos colectores medulares). Já no lúmen o NH_3 combina-se com o H^+

secretado, para formar NH_4^+ (ver Fig. 3), que é então excretado na urina, em combinação com iões Cl^- e, em menor quantidade, com outros aniões tubulares. ^(28, 42)

Este mecanismo de transporte dos iões H^+ na urina pelo tampão amoníaco é especialmente importante por duas razões:

> Sempre que uma molécula de NH_3 se combina com o ião H^+ para formar o ião NH_4^+ , a concentração de NH_3 no líquido tubular diminui, o que funciona como um estímulo para um aumento da difusão de NH_3 para o lúmen tubular. Por conseguinte, a velocidade de secreção de NH_3 no líquido tubular é, realmente, controlada pelo excesso de iões H^+ . Daí este mecanismo de tamponamento pelo amoníaco variar com as necessidades fisiológicas: quanto mais iões H^+ livres houver no líquido tubular, maior será a difusão do NH_3 e, conseqüentemente maior o tamponamento dos iões H^+ em excesso.

Por outro lado, a excreção de NH_4^+ também pode ser aumentada através dum aumento da captação renal de glutamina, com conseqüente aumento da produção proximal de NH_4^+ . ⁽⁴²⁾

Assim, quando há, por exemplo, uma sobrecarga ácida, a urina torna-se mais ácida, o que, por um lado estimula a difusão de NH_3 para os túbulos colectores e, por outro aumenta a capacidade das células renais para captarem a glutamina. As proteínas exógenas e endógenas, durante a acidose, vão servir de fontes rápidas de glutamina. Alguns estudos já demonstraram que o aumento da captação renal da glutamina provoca uma redução inicial dos níveis de glutamina na circulação. A isto segue-se um aumento da libertação de glutamina pelo músculo esquelético. Não se sabe muito bem como é que isto ocorre, mas o sinal deve derivar em parte do rim porque, estudos com animais nefrectomizados, demonstraram que a libertação de glutamina pelo músculo esquelético, após uma sobrecarga ácida, pode estar diminuída. ^(30, 42, 47)

A administração de glutamina já foi proposta como um suplemento em doenças catabólicas, em parte para ir de encontro às necessidades da acidose metabólica. Como na acidose o aporte de glutamina aos rins está aumentado de modo a aumentar a geração quer de HCO_3^- , quer de NH_3 , a sua administração exógena poderá prevenir a depleção muscular de glutamina. ⁽⁴⁸⁾

Desconhece-se, em parte, porque é que o metabolismo proximal da glutamina é dependente do pH. Muitos são os factores que poderão desempenhar um papel importante. Acredita-se que esta resposta de adaptação se deva parcialmente a uma indução das enzimas envolvidas na produção de NH_4^+ (glutaminase fosfatodependente e desidrogenase do glutamato). O metabolismo proximal da glutamina também responde a alterações do pH celular, paralelas às do pH extracelular, daí que uma alteração no gradiente do pH entre o citosol e a mitocôndria, também pode constituir o sinal para alterar a taxa de produção de NH_4^+ . Um outro factor que também poderá contribuir é libertação de glicocorticóides.

Apesar de ainda não se conhecer exactamente os mecanismos envolvidos, o efeito é que a excreção de NH_4^+ pode aumentar do seu valor normal de 30 a 40 mEq/dia para cerca de 300 mEq/dia, na presença duma acidose metabólica severa. ^(16, 30, 47, 48)

Tal como o sistema tampão $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, o sistema $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ também é um sistema aberto, constituindo por isso, o principal tampão urinário. O tampão fosfato, por ser um sistema fechado, uma vez o HPO_4^{2-} ter sido convertido em H_2PO_4^- , é perdida a capacidade de tamponamento.

> Os iões Cl^- constituem a maior parte dos aniões do líquido tubular. Apenas alguns iões H^+ poderiam ser transportados na urina em combinação directa com o Cl^- , porque o HCl (ácido clorídrico), por ser um ácido muito forte, iria provocar uma queda rápida do pH tubular para além do valor mínimo de 4.5, abaixo do qual cessaria a secreção adicional de iões H^+ . Ora, quando os iões H^+ se combinam com o amoníaco e, os iões amónia resultantes combinam-se com o cloreto, o pH não cai de modo significativo, pois o cloreto de amónia (NH_4Cl) tem fracas propriedades ácidas. ⁽⁴²⁾

Em geral, 10 a 40 mEq de H^+ são excretados diariamente como acidez titulável e 30 a 60 mEq/dia como NH_4^+ . ⁽⁴¹⁾

1.2.3.3. EXCREÇÃO REAL DE ÁCIDO

O pH do fluido tubular diminui 0.6 unidades no túbulo proximal (de 7.40 na porção inicial do túbulo, para 6.80 na poção terminal do túbulo), é relativamente estável na ansa de Henle e no túbulo distal, que têm um papel pouco significativo na acidificação urinária e, cai para os seus níveis mais baixos nos túbulos colectores medulares, onde pode atingir valores mínimos de 4.5 a 5.0.

Como a concentração urinária de H^+ livre é negligível, a quantidade real de H^+ excretada na urina é igual à soma da quantidade de H^+ excretada como acidez titulável e da excretada como NH_4^+ , menos a perda urinária de HCO_3^- (que equivale à adição de H^+ ao organismo):

$$\text{Excreção real de ácido} = \text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^- \text{ urinário}$$

No estado estável, a quantidade real de H^+ excretada é igual a 50≈100 mEq/dia, a quantidade de ácidos produzida diariamente. Assim, é mantida a homeostasia!

Os valores habituais são:

$$70 \text{ mEq/dia} = 25 \text{ mEq/dia de acidez titulável} + 45 \text{ mEq/dia de } \text{NH}_4^+ - 0 \text{ mEq/dia de } \text{HCO}_3^-$$

^(5, 14, 28, 42, 45)

1.2.3.4. REGULAÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE H^+

Existem vários factores que influenciam os mecanismos de acidificação descritos anteriormente. Alguns destes factores regulam a quantidade e o ritmo de acidificação, enquanto que outros apenas alteram estes mecanismos.

A excreção renal de ácido varia inversamente com o pH extracelular. A acidémia está associada a um aumento quer da acidificação proximal, quer da distal, enquanto que a alcalémia está associada a uma diminuição destes mecanismos. ⁽⁴²⁾

Como a maior parte da secreção de H^+ no túbulo proximal é proveniente da troca $Na^+ - H^+$, factores que regulam a reabsorção de Na^+ afectarão a secreção de H^+ neste segmento do nefrónio. Obviamente, estes factores afectarão também a reabsorção de HCO_3^- no túbulo proximal. Talvez o mais importante seja o volume do fluido extracelular (VFE). Quando o VFE se expande há uma diminuição da reabsorção proximal de HCO_3^- , e quando há uma depleção do VFE, a reabsorção proximal aumenta. ^(42, 45)

A pCO_2 também influencia a excreção renal de H^+ . Quando há uma retenção de CO_2 , como este difunde-se livremente pelas membranas celulares, a pCO_2 no interior da célula tubular vai aumentar o que estimula a secreção de H^+ para o lúmen tubular. Este efeito é independente do pH extracelular, ou seja, ocorre mesmo quando o pH sistémico é mantido constante. ⁽³⁷⁾

A concentração plasmática de K^+ também pode afectar a excreção renal de H^+ porque, alterações no balanço de K^+ provocam trocas catiónicas transcelulares que afectam a concentração intracelular de H^+ . Por exemplo, na hipocalémia, o K^+ intracelular move-se para o fluido extracelular através dum gradiente de concentração favorável, de modo a repor as reservas extracelulares. Para manter a electroneutralidade, o H^+ entra nas células, o que resulta numa diminuição do pH intracelular. Nas células tubulares renais, este aumento na concentração de H^+ , vai ser responsável por um aumento da excreção renal de H^+ . Por outro lado, a hipercalemia tem o efeito oposto, isto é, reduz a excreção renal de H^+ . O facto do K^+ competir com o NH_4^+ para a reabsorção na ansa de Henle na bomba $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$, também pode contribuir para a diminuição da excreção renal de H^+ . ^(42, 45)

Várias hormonas também alteram a secreção de H^+ no nefrónio. Não se sabe se estes efeitos hormonais funcionam para regular a acidificação urinária ou se eles simplesmente alteram a secreção de H^+ . As hormonas que têm sido mais estudadas são a aldosterona e a hormona paratiroideia (HPT).

A aldosterona estimula a secreção de H^+ no túbulo colector através de diferentes mecanismos. Um deles é através da estimulação da reabsorção de Na^+ nas células principais. Este é um mecanismo indirecto de indução da secreção de H^+ , pela aldosterona. Há também evidências de que a aldosterona estimula directamente a secreção de H^+ nas células intercaladas tipo A, como consequência dum aumento da actividade ou da síntese da $H^+ - ATPase$. Um outro mecanismo pelo qual a aldosterona altera a acidificação urinária tem a ver com o aumento da secreção de K^+ nas células principais. Este estímulo pode conduzir à hipocalémia, que, por sua vez, aumenta a produção de amónia e consequentemente a secreção de H^+ . ^(28, 42, 45)

As influências da hormona paratiroideia (HPT) sobre a acidificação urinária permanecem complexas e controversas. Sabe-se que a HPT promove a acidificação distal, apesar do seu efeito na acidificação proximal não estar bem estabelecido. Aumentos agudos da HPT diminuem a reabsorção proximal de HCO_3^- , enquanto que aumentos crônicos aumentam a sua reabsorção proximal. Por outro lado, a hipercalcémia estimula a reabsorção proximal de HCO_3^- e possivelmente a acidificação distal, e a hipocalcémia inibe a acidificação proximal, aparentemente sem participação da HPT. ^(28, 37, 45)

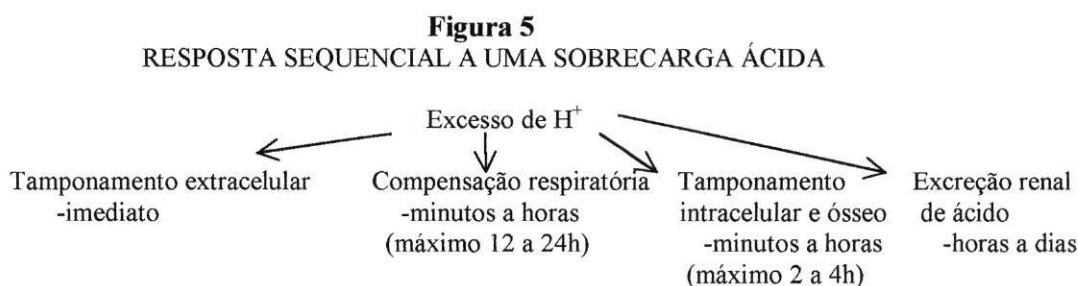
Outras hormonas, as quais já foram demonstradas aumentarem a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- , incluem os glicocorticóides, a hormona de crescimento e a angiotensina II. Isto é apenas uma pequena lista de efeitos hormonais sobre a acidificação urinária, e certamente devem haver muitos outros a serem descobertos. ^(48, 49)

1.2.3.5. RESUMO DA IMPORTÂNCIA DOS RINS NO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

O mecanismo renal de regulação do equilíbrio ácido-base é incapaz de reajustar o pH dentro de segundos, com o fazem os sistemas tampão do líquido extracelular, ou dentro da horas, como ocorre com o mecanismo respiratório compensador. (ver **Figura 5**). No entanto, difere destes dois outros mecanismos, pela sua capacidade de continuar a funcionar durante horas ou dias, até trazer o pH quase exactamente ao seu valor normal. Noutras palavras, a sua capacidade final de regular o pH dos líquidos corporais, apesar de ser de acção lenta, é infinitamente mais potente que a dos outro dois mecanismos reguladores.

O verdadeiro valor do mecanismo renal na regulação da concentração de iões H^+ , não é, então, a rapidez da sua acção, mas sim a capacidade de neutralizar por completo qualquer excesso de ácido ou de base que penetre nos líquidos corporais, a não ser quando o excesso persiste.

Em geral, os rins podem remover até 500 mmol de ácido ou de base por dia. Quando quantidades maiores de ácido ocorrem nos líquidos do organismo, os rins tornam-se incapazes de lidar com essa carga adicional e, desenvolve-se uma acidose ou uma alcalose grave. ^(5, 37)



1.3. DISTÚRBIOS CLÍNICOS DO METABOLISMO ÁCIDO-BASE

Duma análise da equação de Henderson-Hasselbalch (pag 7), podemos verificar que 4 distúrbios primários do equilíbrio ácido-base podem ocorrer:

- 1) Acidose metabólica: quando a concentração plasmática de HCO_3^- diminui ou quando a de H^+ aumenta;
- 2) Alcalose metabólica: quando a concentração plasmática de HCO_3^- aumenta ou a de H^+ diminui;
- 3) Acidose respiratória: quando ocorre um aumento da pCO_2 ;
- 4) Alcalose respiratória: quando ocorre uma diminuição da pCO_2 .

Pode parecer que o diagnóstico dum anormalidade metabólica do equilíbrio ácido-base, pode ser feito conhecendo-se o HCO_3^- plasmático e que, uma alteração da pCO_2 indica uma anormalidade respiratória. Na realidade, isto não é possível, porque cada distúrbio primário do equilíbrio ácido-base pode provocar uma reacção de compensação secundária. Esta reacção secundária, pode alterar a pCO_2 , no caso de um distúrbio metabólico primário, ou o HCO_3^- plasmático, no caso de um distúrbio respiratório.

Assim, um diagnóstico correcto implica o conhecimento da concentração plasmática de HCO_3^- , uma determinação do pH e da pCO_2 e, uma análise criteriosa e sistemática da situação clínica. Uma vez obtidos os valores do pH, da pCO_2 e da $[\text{HCO}_3^-]$, a consulta de um mapa ácido-base, ajuda a diagnosticar o tipo de distúrbio clínico. (Anexo 1) ^(5, 37)

1.4. A ACIDOSE METABÓLICA E O “ANION GAP”

A acidose metabólica é um distúrbio clínico do equilíbrio ácido-base, caracterizado por um pH arterial baixo (ou uma concentração de H^+ elevada), por uma redução da concentração plasmática de HCO_3^- e por uma hiperventilação compensadora que resulta numa diminuição da pCO_2 .

De tudo o que foi anteriormente exposto, podemos concluir que uma acidose metabólica pode ser induzida por dois mecanismos básicos:

- ❖ Uma incapacidade do rim para excretar o H^+ , proveniente diariamente da alimentação;
- ❖ Um aumento da formação de H^+ , ou um aumento das perdas de HCO_3^- . ⁽⁴¹⁾

Felizmente, o rim, sempre atento a tudo o que se passa à sua volta, reabsorve o bicarbonato filtrado e, através da excreção dos ácidos fixos produzidos diariamente, ressintetiza as bases perdidas no tamponamento desses mesmos ácidos, impedindo assim, o desenvolvimento de uma acidose.

E se o rim deixasse de funcionar?!

Perante uma insuficiência renal crónica, o organismo não se consegue livrar das sobrecargas ácidas que diariamente nos são “impostas” pela alimentação e, não consegue enfrentar com tanta precisão certos estados patológicos que exigem do rim um perfeito desempenho do seu papel na homeostasia ácido-base.

Antes de aprofundar os mecanismos responsáveis pelas alterações da homeostasia ácido-base e pelo desenvolvimento de uma acidose metabólica na insuficiência renal, achei importante fazer uma revisão do “anion gap”, de modo a possibilitar uma mais fácil compreensão dos diferentes tipos de acidose metabólica que se podem desenvolver no decorrer da doença renal.

□ O “ANION GAP”

A diminuição da excreção de H^+ produz uma acidose, pois vai havendo uma retenção dos 50 a 100 mEq de H^+ produzidos diariamente. Aumentos agudos de H^+ , que ultrapassem a capacidade excretora do rim, ou perdas severas de HCO_3^- , também podem provocar uma acidose.

É importante diferenciar estes tipos de acidose e diagnosticá-las correctamente, pois o diagnóstico e o tratamento correcto de uma acidose pode determinar a diferença entre a vida e a morte. Para um correcto diagnóstico duma acidose metabólica, é importante calcular o “anion gap”.

O “anion gap” é igual à diferença entre a concentração plasmática dos principais cationes e a concentração plasmática dos principais aniões:

$$\text{“Anion gap”} = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$$

$$\text{ou “Anion gap”} = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$$

Como a concentração plasmática de K^+ é mais ou menos constante, a 2ª fórmula é a mais utilizada.

Pelo princípio da neutralidade eléctrica, sabemos que a concentração de cationes no plasma, deve ser igual à concentração de aniões. Então, o “anion gap”, representa a concentração de aniões existentes no plasma, que não podem ser facilmente medidos no laboratório (cargas negativas das proteínas, fosfatos, sulfatos e aniões orgânicos).

Considerando-se como valores normais as concentrações plasmáticas dos electrólitos, o valor normal do “anion gap”, anda em torno dos 12 mEq/l (8 a 16 mEq/l) (ver **Figura 6**).^(6, 37)

Figura 6

“ANION GAP” (AG)

	AG 12
	HCO_3^- 26
Na^+ 140	Cl^- 102

Assim, por exemplo, se há uma redução da concentração de HCO_3^- , a concentração de Cl^- aumenta na mesma proporção, obedecendo à lei da neutralidade eléctrica. Isto explica porque razão a alcalose metabólica e a acidose respiratória compensada (por aumento do HCO_3^-), apresentam-se quase sempre associadas a hipoclorémia

A acidose metabólica pode ser consequência de uma diminuição primária do bicarbonato ou pode ser causada por uma acumulação de ácidos fixos no organismo. Assim, percebe-se que a acidose

metabólica originada por perda de bicarbonato é quase sempre uma acidose hiperclorêmica, e o “anion gap”, neste caso é normal. Por outro lado, na acidose metabólica provocada por acumulação de ácidos fixos, a par da diminuição do bicarbonato, existe sempre um aumento do “anion gap” (ex: acidose láctica, cetoacidose diabética, etc). A concentração de bicarbonato diminui por ter de amortizar a queda do pH (efeito tampão), mas a acumulação de ácidos fixos (ex: láctico, sulfúrico, fosfórico, etc) faz aumentar no plasma, os aniões não mensuráveis por rotina (ex: lactato, sulfato, fosfato, etc), o que resulta num aumento do “anion gap”. Neste caso o anião cloro não costuma sofrer alteração significativa (ver **Figura 7**).⁽⁶⁾

Figura 7

ACIDOSE METABÓLICA COM “ANION GAP” NORMAL E COM “ANION GAP” AUMENTADO

AG normal		AG aumentado	
Na ⁺ 140	AG 12 HCO ₃ ⁻ 20	Na ⁺ 140	AG 27 HCO ₃ ⁻ 10
	Cl ⁻ 108		Cl ⁻ 103

No **Quadro 3**, são apresentadas as causas mais frequentes da acidose metabólica com “anion gap” normal e, com “anion gap” aumentado.

Quadro 3

Causas mais frequentes da acidose metabólica com “anion gap” normal e hiperclorêmica:

- Acidose por insuficiência renal tubular (Acidoses tubulares renais)
- Acidose por drenagem entérica pós-cirúrgica
- Acidose por diarreias
- Acidose por administração de inibidores da anidrase carbónica (ex: acetazolamida)
- Acidose por fístulas biliares ou pancreáticas

Causas mais frequentes da acidose metabólica com “anion gap” aumentado, normo ou hipoclorêmicas:

- Acidose metabólica por insuficiência renal crónica
- Cetoacidose (ex: Diabetes mellitus, jejum prolongado, alcoolismo crónico, etc)
- Acidose láctica (ex: Hipóxia)
- Acidose tóxica (ex: Intoxicação com aspirina, etilenoglicol, etc)

⁽⁶⁾

2. A ACIDOSE METABÓLICA DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

O rim é o principal sítio de excreção de todos os ácidos não voláteis provenientes da alimentação e do catabolismo endógeno. Na presença de uma insuficiência renal crónica (IRC), obviamente que o papel do rim na homeostasia ácido-base fica comprometido. O rim vai-se tornando incapaz de monitorizar com precisão a concentração plasmática de bicarbonato, porque não consegue excretar todos os ácidos produzidos diariamente.⁽³⁰⁾

De um modo geral, todas as nefropatias caracterizam-se por uma acidose metabólica urémica, quando a taxa de filtração glomerular (TFG) cai para menos de 20 a 30 ml/minuto e, conseqüentemente a ureia e a creatinina plasmática excedem 40 e 4mg/dl, respectivamente. Daí esta acidose ser denominada por acidose urémica.^(31,44)

No entanto, pensa-se que as doenças renais que “atacam” preferencialmente os túbulos e o interstício, provocam uma acidose metabólica mais precoce e mais severa, no decurso duma IRC.⁽³¹⁾

Note-se que a lesão tubular vai resultar em retenção de ácido e numa conseqüente hipobicarbonatémia mas, enquanto a função glomerular permanecer normal, o rim consegue eliminar os ácidos fixos (sulfúrico, fosfórico, etc) e respectivos aniões (sulfato, fosfato, etc). A acidose metabólica resultante é então hiperclorémica e com um “anion gap” normal, porque o rim retém cloro, de modo a que este substitua o bicarbonato perdido.

Mas, na insuficiência renal avançada, as lesões tubulares e glomerulares avançam na mesma proporção, e o rim vai-se tornando incapaz de excretar os aniões provenientes dos ácidos fixos e, são esses mesmos aniões (essencialmente sulfato e fosfato) que substituem o bicarbonato no plasma. Isto vai resultar na clássica acidose urémica da IRC, com um “anion gap” aumentado.^(30,31)

2.1. FACTORES PATOGÉNICOS

Os factores envolvidos na acidose metabólica da IRC estão descritos na **Quadro 4**.

Quadro 4 – Factores envolvidos na Acidose Metabólica da Insuficiência Renal Crónica

- Decréscimo da excreção de tampões
 - ↳ Redução da produção tubular de NH_3
 - ↳ Redução da excreção da acidez titulável

- Aumento da excreção de HCO_3^-
 - ↳ Efeito da hormona paratiroideia
 - ↳ Efeito da natriurese
 - ↳ Acidoses tubulares renais

- Diminuição da secreção distal de protões

- Aumento das perdas extrarrenais de HCO_3^-
 - ↳ Fístula biliar ou pancreática
 - ↳ Comunicações entre o tracto urinário e o intestinal
 - ↳ Diarreia

- Aumento da geração de ácido
 - ↳ Aumento do catabolismo
 - ↳ Aumento da ingestão proteica

(46)

2.1.1. DECRÉSCIMO DA EXCREÇÃO DE TAMPÕES

O fosfato e o amoníaco constituem os dois principais tampões urinários. A diminuição de apenas um ou dos dois tampões vai resultar numa diminuição da excreção de ácido, que contribui para o desenvolvimento da acidose metabólica. ⁽³¹⁾

2.1.1.1. Redução da produção tubular de NH_3

A produção de amoníaco é uma função renal intrínseca importantíssima, que depende da massa de células epiteliais tubulares renais funcionante. ⁽⁴⁶⁾

Nas primeiras fases duma IRC, quando a TFG começa a decair, o balanço de H^+ é mantido por um aumento da excreção de NH_3 pelos nefrónios ainda funcionantes. No entanto, com a progressão da IRC, quando a TFG é já inferior a 40 – 50 ml/min., a excreção total de NH_3 começa a diminuir, porque, apesar do número de nefrónios intactos ainda funcionantes apresentarem uma superprodução máxima de NH_3 , esta não é suficiente, pois a massa renal funcionante já está bastante reduzida. ^(20, 42, 44)

Muitos estudos vieram, de facto, demonstrar, que a diminuição na produção de NH_3 e a consequente diminuição da excreção total de NH_4^+ deve-se a uma redução crítica da massa renal funcionante e não a uma redução específica na síntese de NH_3 pois, nos nefrónios intactos, a produção de NH_3 já se processa a uma taxa máxima.

Wellbourne, Weber e Bank concretizaram estudos em indivíduos urémicos, que demonstraram que não é a indisponibilidade da glutamina que limita a produção de amoníaco, pois quando uma maior quantidade de glutamina é fornecida ao rim a taxa de produção deste tampão não é alterada. ⁽³¹⁾

Há outros factores que, apesar de ainda não estarem comprovados, acredita-se que contribuam para a diminuição da produção de NH_3 . Sabe-se, por exemplo, que a capacidade para excretar NH_3 na urina depende também da capacidade para concentrar esta molécula no interstício medular. À medida que a IRC progride a capacidade para concentrar o NH_3 diminui, porque a integridade do interstício medular é danificada. Logo, este é também um factor que poderá contribuir para uma diminuição da excreção de NH_3 .

Acredita-se que a produção de amoníaco também pode estar diminuída devido às lesões tubulares, a uma inibição metabólica por toxinas urémicas não identificadas e a uma alteração da disponibilidade dos substratos para a produção do NH_3 .

O aminoácido glutamina é geralmente o principal substrato para a síntese renal de NH_3 . A concentração plasmática deste aminoácido é tão elevada que, normalmente, não há um valor limite para a produção de NH_3 . Mas, se houver um aumento do valor sérico de outros aminoácidos, a preferência renal pela glutamina simplesmente diminui, pela acção das massas. Assim, o aporte de glutamina ao rim pode diminuir pela presença competitiva de outra fonte de nitrogénio e, a produção renal de NH_3 diminui mais, do que se o único substrato para a sua produção fosse a glutamina. Isto pode acontecer no caso de estar presente um catabolismo proteico, ou simplesmente se a ingestão proteica for elevada, pois estes factores proporcionam os aminoácidos necessários para competirem com a glutamina. ⁽³⁸⁾

A hipercalémia também inibe de forma reversível a síntese de NH_3 . Por este motivo, aquelas doenças, nas quais o aparelho justaglomerular é precocemente danificado, resultando numa diminuição da secreção de renina e num hipoaldosteronismo (ex: nefropatia diabética), podem antecipar o aparecimento da acidose metabólica.

As prostaglandinas também são inibidores naturais da síntese de NH_3 . No decurso duma IRC a excreção de prostaglandinas aumenta, o que também irá contribuir para a diminuição da produção de NH_3 . ⁽³⁸⁾

Assim, à medida que a IRC progride, a síntese de NH_3 e, conseqüentemente a excreção de NH_4^+ diminuem. Desta maneira a excreção real de ácido diminui, tal como a regeneração de bicarbonato. O organismo fica em balanço de H^+ positivo, isto é, a quantidade de H^+ produzida é maior que a excretada, e desenvolve-se a acidose metabólica.

Actualmente sabe-se, que a diminuição da produção de amoníaco é o factor patogénico mais importante da acidose urémica. ⁽⁴⁴⁾

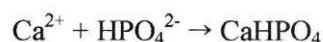
2.1.1.2. Redução da excreção da acidez titulável

Na IRC avançada ($\text{TFG} < 25 \text{ml/min.}$), a excreção de H^+ sob a forma de acidez titulável diminui, o que também vai contribuir para uma diminuição da excreção real de ácido e para o desenvolvimento da acidose metabólica.

Enquanto a IRC não atingir estadios avançados a excreção da acidez titulável é assegurada, em parte, pelo tecido renal que ainda está metabolicamente activo, e em parte, pelo hiperparatiroidismo secundário. ⁽²⁰⁾ Este hiperparatiroidismo secundário é explicado da seguinte maneira: à medida que a TFG decai, há uma diminuição da quantidade de fosfato filtrado e conseqüentemente uma diminuição da excreção de fosfato. Se o consumo de fosfato, na alimentação, permanecer constante, vai haver uma retenção de fosfato e um aumento da sua concentração plasmática, já que a sua excreção está diminuída. É esta ligeira retenção de fosfato que está intimamente relacionada com o

hiperparatiroidismo secundário, apesar do mecanismo pelo qual isto ocorre não ser completamente percebido.

Uma das hipóteses é de que um excesso de fosfato no sangue, conduziria a seguinte reacção para a direita:



, o que faria com que a concentração plasmática de cálcio diminuísse. Isto, por sua vez, seria um estímulo para a secreção da hormona da paratiroide, a qual seria responsável por um aumento da libertação de Ca^{2+} pelo osso e por aumento da excreção de fosfato pela urina. ⁽⁴⁰⁾

No entanto, muitas outras observações não são compatíveis com esta hipótese. Em particular o facto de que o grau de hiperfosfatémia é muito ligeiro, não sendo suficiente para provocar uma redução da concentração plasmática de Ca^{2+} , que estimule a secreção da HPT. Por outro lado, alguns estudos demonstraram que a manutenção da normocalcémia pela administração de cálcio, não previne o aparecimento do hiperparatiroidismo. Uma outra hipótese é que a retenção de fósforo diminui a produção renal de calcitriol, porque inibe a actividade da enzima renal 1- α hidroxilase, que converte a 25-(OH)D₃, no seu metabolito activo 1,25-(OH)₂D₃. Isto conduziria a um hiperparatiroidismo pela diminuição da concentração plasmática de cálcio e pela remoção do efeito inibitório do calcitriol na secreção da HPT. ⁽⁴⁰⁾

Apesar de ainda não estar bem esclarecido o mecanismo pelo qual ocorre o hiperparatiroidismo secundário, sabe-se que, enquanto a TFG não decair (TFG > 25ml/min.), a excreção da acidez titulável, é em parte mantida por ele.

No entanto, à medida que a doença renal avança, a excreção renal de fosfato diminui, devido, quer à diminuição do tecido renal metabolicamente activo, quer à restrição dietética e à utilização de quelantes do fósforo, utilizados de modo a diminuir a hiperfosfatémia e a prevenir o hiperparatiroidismo secundário. ^(40,41)

2.1.2. AUMENTO DA EXCREÇÃO DE BICARBONATO

Rins normais respondem à acidose metabólica através da excreção de uma urina ácida sem bicarbonato.

Com a progressão da IRC (TFG < 20-25ml/min.), as lesões glomerulares e tubulares contribuem para uma diminuição relativa ou absoluta da reabsorção de bicarbonato. ⁽³⁸⁾ Isto vai resultar em bicarbonatúria que complica a evolução da IRC, pois também contribui para a evolução da acidose metabólica crónica. Vários mecanismos explicam esta bicarbonatúria. À medida que o tecido renal metabolicamente activo diminui, o filtrado glomerular pode aumentar de forma adaptativa, aumentando desta maneira a carga filtrada de HCO_3^- por nefrónio. Como a carga filtrada é superior à quantidade de HCO_3^- que pode ser reabsorvida pelo túbulo proximal, uma maior quantidade de HCO_3^- escapa à reabsorção proximal e é eliminado pela urina. ⁽³⁸⁾

Este desequilíbrio glomerulotubular proveniente da depressão da reabsorção a nível proximal, pode ser explicado por vários factores inibidores que intervêm na IRC, tais como, a diurese osmótica, o hiperparatiroidismo secundário, a expansão do volume extracelular e as alterações na reabsorção de Na^+ .

A IRC progressiva caracteriza-se pela presença de uma população cada vez mais reduzida de nefrónios para a eliminação diária de uma mesma quantidade de solutos. Daqui deduz-se que os nefrónios ainda activos estão expostos a um volume crescente de solutos, o que vai resultar numa diurese osmótica. Muitos autores já comprovaram que esta diurese osmótica pode provocar bicarbonatúria. Assim, a incapacidade do túbulo proximal para reabsorver uma elevada carga filtrada de HCO_3^- , pode estar relacionada com esta eliminação fraccional aumentada de solutos.

A hormona paratiroideia (HPT), o cálcio e os metabolitos activos da vitamina D, também podem influenciar os valores séricos do HCO_3^- . O papel do hiperparatiroidismo secundário em mediar a bicarbonatúria é ainda muito controverso. Estudos *in vitro* demonstraram que a HPT diminui de forma aguda o ritmo máximo da troca $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ e atenua a sensibilidade do sistema ao pH intracelular. Isto corresponde à observação segundo a qual a infusão aguda de HPT em animais e no homem, provoca bicarbonatúria. Por outro lado, a exposição prolongada a um excesso de HPT não é acompanhada por bicarbonatúria e acidose e, neste caso, a HPT estimula a secreção distal de ácido, permitindo a reabsorção do HCO_3^- que não foi reabsorvido pelo túbulo proximal. Outra característica da acção da HPT que também compensa a bicarbonatúria é o seu efeito sobre o osso. A HPT permite que os carbonatos ósseos cedam ao líquido extracelular, de modo a tamponar o excesso de H^+ devido à bicarbonatúria. No entanto, este efeito vai trazer inúmeras desvantagens a nível ósseo (estas são explicadas mais à frente). Os metabolitos activos da vitamina D exercem um efeito semelhante ao da HPT. A hipercalcémia, por sua vez, estimula a reabsorção renal de HCO_3^- , e a hipocalcémia tem o efeito oposto. Os papéis da HPT e do cálcio na bicarbonatúria são ainda muito incertos. Apesar dos muitos estudos inconclusivos pensa-se que, provavelmente, quer o hiperparatiroidismo secundário quer a hipocalcémia da IRC, contribuem para diminuir significativamente a reabsorção de HCO_3^- .

A expansão e contração do volume do fluido extracelular, assim como o balanço de sódio, também influenciam a reabsorção do bicarbonato.

Como já foi referido na primeira parte do trabalho, a expansão de volume do fluido extracelular diminui a reabsorção de HCO_3^- , e a contração tem o efeito contrário.

No que diz respeito ao balanço do Na^+ , recordemos que o rim normal deverá recusar a reabsorção do Na^+ proveniente da alimentação, de modo a que a concentração sérica deste catião permaneça normal. Na IRC, para que o balanço sódico seja mantido, se a ingestão de Na^+ na alimentação permanecer constante, cada nefrónio terá que recusar a reabsorção de uma maior carga de Na^+ e, como consequência, de uma maior carga de HCO_3^- . Assim a natriurese resultante vai contribuir para um aumento da bicarbonatúria. Se, no entanto, for feita uma restrição alimentar de Na^+ , os níveis deste ião

no filtrado glomerular diminuem, a carga que cada nefrónio tem que recusar já não é tão grande e consequentemente há um aumento da reabsorção do HCO_3^- . (30, 38, 44, 46)

Geralmente o grau de bicarbonatúria na IRC é moderado, mas a sua presença torna a acidose metabólica e o seu respectivo tratamento mais problemático.

Note-se que quando o bicarbonato plasmático e consequentemente o bicarbonato filtrado chega a um nível que o túbulo proximal já consegue reabsorver (cerca de 12 a 15 mEq/l), a bicarbonatúria desaparece e só nesta altura é que a capacidade de acidificação da urina é mantida. (20)

As Acidoses Tubulares Renais (ATRs) são desordens que podem aparecer no decurso de uma IRC e que complicam-na ainda mais, pois contribuem para um agravamento da bicarbonatúria e para o aparecimento da acidose, mesmo quando o declínio da TFG não é severo. A TFG pode mesmo estar normal ou moderadamente reduzida nas ATRs, sendo este um dos principais factores que as distingue da acidose urémica típica da IRC. (45)

As ATRs constituem um grupo de desordens, nas quais há uma diminuição da capacidade da secreção de ácido, apesar da função glomerular estar bem preservada. Podem ocorrer como defeitos isolados - ATRs primárias ou hereditárias, ou associadas a doenças sistémicas (ex: mieloma múltiplo) - ATRs secundárias ou adquiridas. (20, 45)

As ATRs estão associadas clinicamente a uma redução da concentração plasmática de HCO_3^- , a uma hiperclorémia e a um “anion gap” normal. Os defeitos responsáveis pela diminuição da acidificação podem estar localizados quer a nível do túbulo proximal, quer a nível do nefrónio distal; esta localização é a base fisiológica para a subdivisão das acidoses tubulares renais em duas principais categorias, proximal e distal. (20)

Existem três tipos principais de ATRs:

- ✦ ATR tipo I ou distal ou clássica;
- ✦ ATR tipo II ou proximal;
- ✦ ATR tipo IV ou hiperclorémica distal. (44)

2.1.2.1. Acidose Tubular Renal tipo I ou distal

É caracterizada por uma redução da secreção distal de H^+ , com consequente incapacidade em diminuir o pH urinário abaixo de 5.5. Portanto, o pH urinário é inapropriadamente alto (>5.5) tanto na acidose discreta como na severa. Como a secreção de H^+ é defeituosa, a secreção de K^+ é acelerada à medida que o Na^+ vai sendo reabsorvido, o que resulta numa hipocalémia.

A etiologia é desconhecida. As características patológicas da ATR tipo I são consequência de uma taxa reduzida de secreção do ião H^+ no túbulo colector. Este distúrbio resulta de um ou mais de três mecanismos: (1) defeito secretor responsável pela taxa reduzida de secreção activa unidireccional de H^+ da célula para o lúmen; (2) defeito na permeabilidade que permite um elevado fluxo passivo retrógrado do ião H^+ secretado (do lúmen para a célula) ou ingresso luminal aumentado de HCO_3^- ou

OH⁻; (3) alteração no potencial de voltagem transepitelial que resulta numa diminuição da secreção de iões H⁺. (5, 38, 44)

2.1.2.2. Acidose Tubular Renal tipo II ou proximal

É caracterizada por uma redução da reabsorção proximal de bicarbonato e, conseqüentemente, por uma diminuição da capacidade de acidificação proximal. (44)

Mais de 15% do HCO₃⁻ filtrado é perdido na urina, porque o limiar de reabsorção renal do HCO₃⁻ está diminuído. Conseqüentemente o HCO₃⁻ diminui no sangue, tal como a quantidade que é filtrada no glomérulo. Chega uma altura que a quantidade de bicarbonato filtrada diminui para um nível que o túbulo proximal já consegue reabsorver (geralmente entre os 12 e os 15 mEq/l. Quando isto acontece, a bicarbonatúria desaparece e o pH volta ao normal.

O defeito isolado da acidificação pode ser o resultado de: (1) disfunção selectiva na troca Na⁺ - H⁺, responsável pela secreção proximal de H⁺; (2) defeito no cotransportador Na⁺ - 3HCO₃⁻; (3) atenuação do gradiente de concentração do Na⁺ do lúmen para a célula; (4) inibição, deficiência ou alteração da actividade da anidrase carbónica.

Em alguns doentes a depleção de volume extracelular é comum, levando a um estado de hiperaldosteronismo, que estimula a secreção de K⁺ pelo túbulo distal, o que por sua vez resulta em hipocalémia. (5, 32, 42, 44)

2.1.2.3. Acidose Tubular Renal tipo IV ou hipercalémica distal

A secreção de H⁺ e de K⁺ no nefrónio distal está diminuída. Neste caso a acidose hiperclorémica está associada a uma hipercalémia. Este tipo de ATR pode resultar de: (1) defeito na síntese de aldosterona; (2) defeito na secreção de aldosterona secundário à hiporeninémia; (3) lesão no nefrónio distal com conseqüente insensibilidade a elevados níveis de aldosterona.

O defeito na acidificação é exacerbado pela hipercalémia, porque esta suprime a síntese renal de NH₃. (2) (Anexo 2)

Quando as ATRs ocorrem no decurso duma IRC, as probabilidades de se desenvolver uma acidose metabólica severa, mais precocemente, são maiores. (44)

Note-se que, em contraste com o que acontece com a acidose urémica da IRC, na qual a filtração glomerular é insuficiente, nas ATRs a filtração glomerular pode ser normal, e, por isso, quando ocorrem sem serem associadas a uma IRC, não existe aumento de ureia, ou, se existe, é muito ligeiro, sendo a concentração de creatinina normal, tal como o “anion gap”. (44)

2.1.3. DIMINUIÇÃO DA SECREÇÃO DISTAL DE PROTÕES

A secreção distal de H⁺ diminui devido à diminuição do tecido renal metabólicamente activo, contribuindo para o agravamento da acidose metabólica.

Apesar disto, a secreção distal de H^+ persiste a uma taxa máxima nos nefrónios intactos, mesmo quando a função renal já está muito diminuída, desde que não haja bicarbonatúria. Isto demonstra que, tal como a produção do NH_3 , a capacidade de acidificação distal mantém-se mesmo na IRC severa. ⁽¹⁴⁾

2.1.4. AUMENTO DAS PERDAS EXTRARRENAIS DE BICARBONATO

Doentes com IRC e com um aumento das perdas de bicarbonato devido a diarreias, complicações das intervenções cirúrgicas que obriguem a drenagem entérica (ex.: fistulas biliares ou pancreáticas, ileostomia, jejunostomia, entre outras), indivíduos medicados com inibidores da anidrase carbónica e indivíduos com doenças tubulointersticiais (ex.: doença renal poliquística e nefrocalcinose), apresentam um maior risco para uma acidose metabólica mais antecipada e mais severa no decurso da IRC. ⁽⁴⁴⁾

2.1.5. AUMENTO DA GERAÇÃO DE ÁCIDO

A severidade da acidose metabólica na IRC, também é determinada pela taxa de produção de ácido. Como, normalmente, a excreção de mais de metade dos ácidos depende da produção de amoníaco e, como esta produção está diminuída na IRC, qualquer situação que provoque um aumento da produção de ácido torna-se um problema maior, especialmente quando o nível da função renal está diminuído em 25 a 30%.

Assim, doentes com taxas de catabolismo aumentadas devido a infecções, lesões tecidulares, etc., ou indivíduos com uma alimentação rica em proteínas, também estão em maior risco para uma acidose urémica mais severa. ⁽⁴⁴⁾

2.2. “ANION GAP” NA IRC

Geralmente a acidose, que ocorre na IRC avançada, apresenta um “anion gap” moderada ou severamente aumentado. ⁽²²⁾

A IRC moderada ($TFG > 25 \text{ml/min.}$) é acompanhada por uma hipobicarbonatémia ligeira que resulta numa acidose metabólica com um “anion gap” plasmático normal e hiperclorémica, pois o rim retém o cloro, de modo a que este substitua o bicarbonato perdido. Portanto, enquanto a função glomerular não estiver muito afectada, o rim consegue excretar os aniões sulfato e fosfato, provenientes do catabolismo das proteínas. Para isto também contribui o facto da excreção renal de fosfato nas fases iniciais da IRC ser mantida por mecanismos adaptativos do nefrónio, como foi explicado anteriormente.

À medida que a IRC progride (isto é, a $TFG < 25 \text{ml/min.}$), há retenção dos aniões sulfato e fosfato e, contínuas reduções da concentração plasmática de bicarbonato estão associadas a aumentos equivalentes das concentrações plasmáticas destes aniões não mensuráveis, enquanto que a

concentração de Cl^- , permanece nos níveis elevados atingidos durante os primeiros estádios da IRC. Assim, a acidose metabólica hiperclorémica é convertida num tipo de acidose mista em que o “anion gap” apresenta um valor intermédio entre o normal e o elevado.

Com o declínio progressivo da TFG, o “anion gap” vai ficando cada vez mais elevado, daí a acidose com “anion gap” elevado ser característica da IRC avançada. ^(20, 30) (Anexo 3)

2.3. MECANISMOS DE ADAPTAÇÃO RENAIIS E EXTRARRENAIS

Uma característica da acidose metabólica da IRC é ser relativamente ligeira e de natureza não progressiva. Caracteriza-se por concentrações séricas de HCO_3^- de 12 a 18 mEq/l e por um pH arterial de 7.25 a 7.35, a não ser que exista sepsis ou outro tipo de *stress* catabólico. ⁽³¹⁾

No decorrer da IRC, a concentração de HCO_3^- decresce, mas chega a um ponto em que estabiliza nos valores atrás mencionados, mesmo quando continua a haver deterioração das funções renais de excreção. ⁽³¹⁾

E como é que a concentração plasmática de bicarbonato estabiliza na insuficiência renal progressiva?

Isto é explicado pelos mecanismos de adaptação (essencialmente pelo tamponamento ósseo).

2.3.1. MECANISMOS DE ADAPTAÇÃO RENAIIS

As respostas renais adaptativas que caracterizam as acidoses metabólicas de origem não renal não são as mesmas que as que caracterizam a acidose metabólica da IRC.

Um rim normal, perante uma acidose metabólica, aumenta a produção de amoníaco e a secreção de ácido. Mas quando o rim desempenha as suas funções de um modo insuficiente, as respostas adaptativas renais são também insuficientes para prevenir o agravamento da acidose. ⁽⁴⁴⁾

Na insuficiência renal crónica, a aldosterona parece ter um papel na manutenção da acidificação distal e na produção de amoníaco, através do seu efeito na excreção de K^+ . Isto foi demonstrado em alguns estudos, nos quais indivíduos com deficiência de aldosterona, apresentavam uma diminuição da acidificação distal. No entanto, nunca foi demonstrado haver um aumento primário de aldosterona durante a IRC como resposta adaptativa do rim à acidose urémica. ⁽⁴⁴⁾

Uma outra possível resposta adaptativa à acidose crónica na insuficiência renal, é o aumento da excreção da acidez titulável, independentemente do consumo de fósforo na alimentação e do hiperparatiroidismo secundário. ⁽⁴⁴⁾

Infelizmente não há muitas outras respostas adaptativas renais que sejam vantajosas em promover o balanço ácido-base na IRC. Por exemplo, os mecanismos natriuréticos, que compensam a retenção de Na^+ e, o hiperparatiroidismo, que compensa a retenção de fósforo, podem reduzir a reabsorção proximal de bicarbonato. Ou seja, respostas adaptativas que compensem outros subsistemas de fluidos e electrólitos, nem sempre são benéficas, podendo mesmo contribuir para um agravamento da acidose.

2.3.2.MECANISMOS DE ADAPTAÇÃO EXTRARRENALIS

Estes mecanismos e as suas possíveis consequências estão representados no **Quadro 4**.

Quadro 4

Mecanismos de adaptação extrarrenais e possíveis consequências

1. Tamponamento ósseo
 - ⇒ desmineralização óssea
 - ⇒ hiperfosfatemia
 - ⇒ disfunção orgânica

2. Compensação respiratória crônica
 - ⇒ diminuição dos níveis circulantes do tampão bicarbonato
 - ⇒ diminuição da reserva cardiorespiratória

3. Trocas intracelulares de H^+
 - ⇒ libertação de potássio para o fluido extracelular
 - ⇒ disfunção intracelular metabólica

(44)

2.3.2.1. Tamponamento ósseo

Goodman, Lemann e Lennon, em 1965, demonstraram que indivíduos insuficientes renais crônicos com acidose metabólica encontravam-se em balanço ácido positivo, que provocava a retenção de cerca de 10 a 20 mEq de ácido por dia e, descobriram que, apesar desta retenção, o bicarbonato sérico de alguma forma escapava ao tamponamento.

Esta misteriosa sobrevivência do bicarbonato, que conferia um carácter não progressivo à acidose metabólica, só poderia ser explicada pela participação dum sistema de tamponamento não extracelular que absorvesse e tamponasse o ácido retido.

Estudos posteriores por Lemann, Litzow e Lennon demonstraram que o balanço de ácido positivo característico da acidose crônica, estava associado a um balanço de cálcio negativo. Sugeriu-se então que o osso serviria de tampão.

Desta maneira foi desvendado o mistério da estabilização da concentração sérica do HCO_3^- , apesar da retenção diária de ácido. Os carbonatos de cálcio do osso são capazes de tamponizar íões H^+ , estabilizando o HCO_3^- .

Mais recentemente, Coe, verificou que tanto a acidose aguda como a crónica, estimulam a secreção da hormona paratiroideia, permitindo uma mobilização ainda maior de tampões ósseos. No entanto, os mecanismos pelos quais a acidose crónica provoca a secreção da HPT, ainda não são muito claros.

Infelizmente o preço a pagar por este tamponamento ósseo não é baixo!

A libertação de cálcio, fosfato, carbonato, bicarbonato e outros minerais pelo osso resulta numa desmineralização óssea progressiva. ⁽³¹⁾

Foi estimado que a retenção e o tamponamento de uma quantidade de 10 a 15 mEq de H⁺ por dia, pode provocar uma perda de 50% ou mais das reservas minerais ósseas. ⁽⁴⁴⁾

Assim, para além do tamponamento ósseo crónico poder provocar hiperfosfatémia e hipercalcúria, as suas principais consequências são a desmineralização, o aumento da reabsorção e uma redução da formação de massa óssea, contribuindo, deste modo, para uma osteodistrofia de origem renal.

A tolerância do osso à acidose é especialmente baixa em crianças, nas quais a acidose crónica pode retardar o crescimento.

Foi demonstrado que a neutralização da acidose com bicarbonato exógeno, reduz as perdas de cálcio e restaura o crescimento normal em crianças com acidose renal, apesar da administração alcalina não ser capaz de reverter as lesões ósseas. ^(31, 44)

A evidência de que a acidose metabólica tem uma importante contribuição na libertação de cálcio ósseo na insuficiência renal crónica não está, no entanto, bem estabelecida. ⁽¹²⁾

2.3.2.2. Compensação respiratória crónica

O aumento da ventilação e do trabalho da respiração também é uma resposta de adaptação extrarrenal à acidose crónica da IRC.

Estudos em doentes com acidose metabólica revelaram que, em média, a pCO₂ diminui cerca de 1.0 a 1.3 mmHg por cada 1.0 mEq/l de redução da concentração plasmática de HCO₃⁻, até um pCO₂ mínimo de 10 a 15 mmHg. ^(41, 44)

No entanto, esta resposta acaba por não ser tão compensatória e tão adaptativa, porque a hipocapnia vai contribuir para a redução do limiar de reabsorção máximo do bicarbonato no túbulo proximal contribuindo para uma maior redução dos seus níveis plasmáticos. Foi estimado que, quando o bicarbonato sérico atinge valores inferiores a 18 mEq/l, esta resposta de compensação pode até piorar a acidose. ⁽⁴⁴⁾

Assim, o efeito protector da hiperventilação em minimizar o grau de acidémia, parece só durar alguns dias. O efeito final é que o pH arterial na acidose metabólica crónica é o mesmo quer haja ou não compensação respiratória.

O aumento do trabalho da respiração pode não ser sempre clinicamente óbvio, mas a redução da reserva pulmonar que ocorre com a hiperventilação pode se tornar num factor crítico, especialmente para aqueles doentes com IRC que apresentam doenças cardiopulmonares. ⁽⁴⁴⁾

Na acidose severa ($\text{pH} < 7.20$) o doente poderá apresentar hiperpneia e dispneia. Kussmaul em 1874, foi o primeiro a chamar a atenção a esta resposta pulmonar, daí este tipo de resposta ser denominada por “respiração de Kussmaul”.⁽³⁰⁾

2.3.2.3. Trocas intracelulares de H^+

Um terceiro mecanismo de adaptação extrarrenal é a captação intracelular do ião H^+ , apesar da sua maior importância para aumentos agudos de ácido. Esta captação intracelular de H^+ é acompanhada pela libertação de K^+ para o meio extracelular.

Sendo assim, este mecanismo pode resultar em hipercalemia e em disfunção intracelular, pois todo o ambiente electrolítico do fluido intracelular é afectado.⁽⁴⁴⁾

2.4. AS CONSEQUÊNCIAS DA ACIDOSE METABÓLICA SEVERA

Os sinais clínicos e os sintomas da acidose metabólica relacionam-se directamente com as alterações que esta proporciona no meio interno, e a sua intensidade varia de acordo com a taxa de declínio do pH. Uma acidose metabólica que se desenvolva rapidamente provoca sinais e sintomas mais dramáticos do que a que se desenvolve mais lentamente.

Na insuficiência renal crónica, a concentração sérica de bicarbonato e o pH sanguíneo declinam lentamente ao longo de meses ou anos, atingindo valores estáveis de 12 – 18mEq/l e cerca de 7.30, respectivamente. Os doentes geralmente não apresentam sintomas. No entanto, de um modo geral, quando o pH declina para valores inferiores a 7.20 (acidose severa), a maioria dos doentes é sintomática. Isto acontece na IRC avançada, quando há um mau controlo do equilíbrio ácido-base.

De seguida são apresentadas as principais consequências da acidose severa, tendo sido excluídas, por já terem sido referidas anteriormente, as consequências da acidose urémica devidas aos mecanismos de adaptação.⁽³⁰⁾

2.4.1. EFEITOS A NÍVEL CARDIOVASCULAR

Quando o pH sanguíneo cai progressivamente para valores inferiores a 7.20, há provavelmente uma depressão da resposta do miocárdio às catecolaminas, que resulta em diminuição da contracção cardíaca e em bradicardia.^(30, 45)

A diminuição da actividade da bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase nas células do miocárdio induzida pela acidose, também pode contribuir para a diminuição da contracção cardíaca.

A nível arterial a acidemia severa provoca vasodilatação, enquanto que a nível venoso vasoconstrição. A constrição das veias periféricas reduz a sua função de reservatório, o que resulta num aumento do volume sanguíneo na circulação central, que, por sua vez, aumenta o trabalho cardíaco. Isto prejudica ainda mais um coração cuja capacidade de contracção já está diminuída.^(30, 45)

2.4.2. EFEITOS A NÍVEL CEREBRAL

Na acidose severa há uma incapacidade para o cérebro desempenhar o seu normal metabolismo e para regular normalmente o volume das suas células. O agravamento destas alterações pode resultar em letargia e coma. Estes efeitos explicam-se por uma diminuição do pH no fluido cerebrospinal. ⁽¹⁾

2.4.3. EFEITOS A NÍVEL DO METABOLISMO PROTEICO

Numerosos estudos em animais e no homem vieram demonstrar que a acidose metabólica estimula o catabolismo músculo-esquelético. Pensa-se que esta é provavelmente uma resposta adaptativa à acidose, que tem como objectivo um aporte de substractos para a síntese de glutamina, o substracto necessário para a produção de amónia pelo rim. ^(12, 13)

A acidose metabólica estimula a degradação de aminoácidos de cadeia ramificada e o catabolismo proteico. Os mecanismos pelos quais isto ocorre requerem glicocorticóides e envolvem: um aumento da actividade da enzima desidrogenase dos cetoácidos de cadeia ramificada; uma activação da via proteolítica ubiquitina-proteossoma e um aumento da transcrição dos genes que codificam componentes desta enzima e desta via.

A primeira pista para entender estas alterações, foi a descoberta de que a acidose metabólica estimulava a descarboxilação irreversível dos aminoácidos de cadeia ramificada, no músculo de ratos normais, e que, esta descarboxilação estava relacionada com um aumento da actividade da desidrogenase dos cetoácidos de cadeia ramificada.

Subsequentemente, England demonstrou que a estimulação da actividade desta enzima no músculo, envolvia também um aumento das quantidades de RNAs mensageiros, codificadores de subunidades desta enzima.

Mais tarde veio-se a descobrir que estas respostas catabólicas à acidose requerem glicocorticóides. Foi Wang, que com os seus estudos demonstrou que quer os glicocorticóides, quer a acidose estimulam a actividade da desidrogenase dos cetoácidos de cadeia ramificada e que juntos, os dois estímulos têm um efeito mais potente na degradação dos aminoácidos ramificados, do que isolados.

Por outro lado, descobriu-se que a acidose metabólica activa a via proteolítica ubiquitina-proteossoma. Esta via é um processo multienzimático, através do qual a maior parte das proteínas celulares é degradada. As proteínas a serem degradadas conjugam-se com a ubiquitina, uma pequena proteína de 76 aminoácidos, sendo desta maneira como que marcadas para serem então degradadas pelo proteossoma 26S, um grande complexo proteolítico cuja função requer ATP. A acidose tem a capacidade de aumentar a conjugação das proteínas à ubiquitina e os RNAs mensageiros, codificadores quer da ubiquitina, quer das diferentes subunidades do proteossoma. A influência da acidose sobre esta via também requer glicocorticóides. ^(3, 7, 9, 23, 26, 36)

O catabolismo proteico induzido pela acidose metabólica é um dos principais factores responsáveis pela perda de massa magra e pela malnutrição na uremia. Por outro lado, como já foi anteriormente

referido, insuficientes renais crónicos que se encontrem em catabolismo proteico, estão em maior risco para uma acidose metabólica mais severa, pois o catabolismo proteico contribui para uma diminuição da excreção de amónia.

Alguns estudos também sugerem que o catabolismo proteico estimulado pela acidose danifica o rim pois promove a hipertensão glomerulocapilar, que, por sua vez, pode resultar em hipertrofia glomerular e esclerose renal.

Há ainda estudos que sugerem que o catabolismo proteico pode provocar um hipermetabolismo renal que resulta num aumento da produção de radicais livres de oxigénio que vão contribuir significativamente para a lesão tubulointersticial na insuficiência renal. Esta relação nunca foi, no entanto, comprovada, havendo ainda poucas evidências de que a oxidação renal de facto ocorre. ^(11, 12, 23, 26, 36)

2.4.4. EFEITOS A NÍVEL DO METABOLISMO DOS GLÍCIDOS

Uma intolerância aos hidratos de carbono, uma resistência à insulina e níveis elevados de insulina, glucagon e hormona de crescimento, estão presentes na maior parte dos doentes com insuficiência renal crónica.

A principal causa para a intolerância à glicose é o desenvolvimento de uma resistência periférica aos efeitos da insulina, que, por sua vez se deve a uma diminuição desta aos seus receptores específicos.

A acidose metabólica pode ser um potencial mediador da resistência à insulina na uremia, já que a indução da acidose crónica com cloreto da amónia (NH₄Cl) em indivíduos normais, provoca alterações similares às observadas na uremia, ou seja, uma intolerância à glicose devido a uma resistência periférica à insulina. ⁽²⁵⁾

A acidose severa também tem o efeito de inibir a glicólise anaeróbica, porque inibe a actividade da enzima 6-fosfofrutocínase. Este efeito pode ter graves consequências durante a hipóxia, pois, nesta situação, a glicólise anaeróbica torna-se a principal fonte de energia do organismo. A captação de lactato pelo fígado é inibida, e este órgão, em vez de ser o principal consumidor do lactato, passa a ser o seu principal produtor. ^(1, 4)

2.5. O PAPEL DA ALIMENTAÇÃO

Resultados de experiências em animais já demonstraram que uma dieta hipoproteica reduz a toxicidade urémica e retarda a progressão da insuficiência renal crónica.

A redução da ingestão proteica pode, no entanto, acarretar desnutrição, por isso o doente sujeito a uma dieta hipoproteica, deverá ser sempre bem acompanhado, de modo a que mantenha um balanço azotado positivo.

Giovannetti e Maggiore foram os primeiros a reduzir a ingestão proteica em indivíduos com IRC, e a manter o balanço azotado, desde que as proteínas fossem de alto valor biológico.

Actualmente é recomendada ao insuficiente renal crónico uma dieta com um teor proteico de 0.6 a 0.8 g/Kg peso corporal /dia. Destas proteínas, mais de 60% deverão ser de alto valor biológico. Aceita-se que o doente renal com uma dieta deste tipo, atinja facilmente o balanço azotado, desde que a ingestão calórica seja adequada ($>$ ou $=$ a 35 Kcal/Kg de peso corporal/dia) e, mais importante, que as preferências alimentares do doente sejam levadas em consideração ao se planificar a dieta. ^(23, 27)

No entanto, a acidose metabólica do insuficiente renal é um dos factores que, na uremia, contribui para uma má adaptação do doente à dieta com baixo teor proteico porque, uma adaptação normal, implica sempre uma degradação mínima dos aminoácidos de cadeia ramificada, o que, juntamente com o estímulo da acidose para o catabolismo proteico e para a degradação dos aminoácidos ramificados, pode resultar numa dificuldade para atingir o balanço azotado positivo. ⁽²⁶⁾

Sendo assim, a acidose metabólica é uma das complicações da IRC que aumenta as necessidades em aminoácidos ramificados e em proteínas. ⁽²²⁾

Para além disso, numa dieta hipoproteica, há sempre uma certa restrição de fósforo, o que vai contribuir para a diminuição da disponibilidade do tampão fosfato na urina e, conseqüentemente, para a diminuição da excreção real de ácido.

Mas, apesar destes factos, a maior parte dos investigadores acredita que uma dieta pobre em proteínas, diminui a severidade da acidose metabólica da IRC, e que pode até diminuir os efeitos catabólicos da acidose metabólica. ⁽²⁶⁾

A acidose metabólica foi corrigida em doentes urémicos crónicos com uma dieta pobre em proteínas e suplementada com aminoácidos e respectivos cetoanálogos. Isto pode ter a ver com o facto de que numa dieta com um baixo teor proteico, a produção de ácidos é muito menor e, conseqüentemente, a redução do bicarbonato sérico e a carga excretora imposta ao rim. ^(38, 46)

Por outro lado, a hipercalemia, como já anteriormente referido, reduz a reabsorção de bicarbonato e a produção de amoníaco. Maher demonstrou que a correcção da hipercalemia por restrição alimentar de potássio, pode resultar numa significativa melhoria da acidose metabólica em doentes com IRC. ⁽³⁰⁾

Assim, apesar de se saber que a acidose metabólica complica a adaptação do doente insuficiente renal à dieta hipoproteica, a maioria dos investigadores acredita que a restrição proteica atrasa a progressão da acidose metabólica, porque diminui quer a sua influência catabólica, quer a produção de ácido. Mas, uma coisa é certa: aos insuficientes renais recomenda-se uma dieta hipoproteica e uma cuidadosa e rigorosa monitorização do equilíbrio ácido-base, de modo, a que a acidose metabólica seja corrigida sempre que for verificado um balanço azotado negativo e perda de massa magra. O controle da acidose metabólica (com administração de bases) resulta numa diminuição do catabolismo proteico, com melhoria do balanço azotado e, conseqüentemente numa melhor adaptação do insuficiente renal à dieta hipoproteica. ^(23, 30)

2.6. TERAPÊUTICA

Como já foi referido anteriormente, a acidose metabólica que acompanha a IRC tem um carácter ligeiro e não progressivo, geralmente sem sintomas e sinais óbvios clinicamente. ^(30,31)

Por este motivo, não é hábito haver necessidade de se corrigir uma acidose metabólica muito rapidamente. ⁽³⁷⁾ . A maior parte dos nefrologistas concorda que, quando a concentração sérica de bicarbonato é inferior a 15-16 mEq/l a terapêutica alcalina deve ser instituída. ⁽¹²⁾

Existem muitas razões para a correcção da acidose metabólica do insuficiente renal. Uma das mais importantes é a prevenção da dissolução óssea. A acidose metabólica é um dos factores patogénicos implicados na osteodistrofia urémica. Os efeitos da acidose a nível ósseo manifestam-se mais em crianças cujo padrão de crescimento fica seriamente ameaçado. Assim, em crianças com acidose metabólica de origem renal a terapêutica alcalina é definitivamente indicada. ^(30,31)

Estudos que avaliem riscos e benefícios da terapêutica alcalina, em adultos são mais raros. Como a maior parte dos adultos é assintomática, e o crescimento não está em causa, a terapêutica alcalina não deve ser rotineiramente administrada. ⁽³⁰⁾

Estudos em ratos com IRC, demonstraram que a administração de bicarbonato reduz a taxa de descarboxilação oxidativa dos aminoácidos de cadeia ramificada e diminui a degradação proteica. ⁽³⁰⁾

Suplementos de bicarbonato de sódio administrados a doentes com IRC, aumentam o pH arterial e os níveis de bicarbonato, ao mesmo tempo que diminuem a ureia e os níveis plasmáticos de ácido úrico. Estes resultados sugerem uma redução do catabolismo muscular no homem. Assim, a correcção apropriada da acidose metabólica pode ser crucial para maximizar o balanço azotado positivo e manter a massa muscular magra. ⁽³⁰⁾

Outro benefício da terapêutica alcalina é a profilaxia contra o desenvolvimento severo da acidose ameaçadora da vida (pH<7.20), e dos seus sintomas. ⁽³¹⁾

Há múltiplas maneiras pelas quais a acidose metabólica pode, teoricamente, lesionar o rim do indivíduo que já apresenta insuficiência renal. No entanto, existem poucas evidências empíricas que suportam a correcção agressiva da acidose metabólica, como uma maneira de atrasar a progressão da IRC. ⁽³⁰⁾

Doentes com diarreia, sepsis ou com retenção de CO₂, estão sujeitos a uma mais dramática acidificação do sangue, pois o bicarbonato sérico e o pH destes doentes já é baixo. Assim, a administração alcalina, nestes doentes, de modo a manter uma concentração sérica de bicarbonato de 20 a 23 mEq/l, protege-os, pois fornece-lhes uma reserva extra de bicarbonato. ^(31,46)

No que diz respeito aos riscos da terapêutica alcalina, actualmente pouco se sabe devido a um número limitado de estudos. No entanto, se a dose de base administrada for a necessária para manter uma concentração plasmática de bicarbonato normal (cerca de 24 mEq/l), acredita-se que os riscos sejam mínimos. Geralmente 50 a 100 mEq de bicarbonato de sódio por dia, são suficientes para neutralizar os 50 a 100 mEq de ácido produzido diariamente. Se houver perda tubular de bicarbonato,

obviamente que as necessidades de base aumentam. Claro que os valores dos electrólitos séricos e os possíveis sinais clínicos devem ser regularmente acompanhados. ^(20, 44)

As bases podem ser administradas como bicarbonato de sódio, citrato de sódio ou carbonato de cálcio. ^(30, 46)

As soluções de citrato são geralmente melhor toleradas que o bicarbonato de sódio, pois este pode provocar inflamação abdominal, devido à produção de CO₂ no estômago. ⁽³⁴⁾

O citrato de sódio não deve, no entanto, ser simultaneamente utilizado com quelantes de fósforo que contenham alumínio, pois o citrato aumenta a solubilidade e a absorção gastrointestinal do alumínio. ⁽⁴⁶⁾

O carbonato de cálcio é também uma boa fonte de base e, para além disso, de cálcio, mas a obstipação pode ser uma consequência da sua utilização. ⁽³⁰⁾

Mas, de um modo geral, o que é mais utilizado é o bicarbonato de sódio, pois o efeito alcalinizante dos outros sais (essencialmente do citrato de sódio), depende de uma oxidação a bicarbonato e, este processo pode estar seriamente impedido em situações clínicas severas (ex.; na falência cardíaca que pode ocorrer com a acidémia severa). ⁽¹⁾

CONCLUSÃO

O equilíbrio ácido-base é fundamental para o bom desempenho de todas as funções orgânicas.

Diariamente o nosso organismo forma ácido como o resultado do metabolismo dos nutrientes que ingerimos com os alimentos, essencialmente das proteínas e, no entanto, não deixa que o equilíbrio se desfaça devido a interações complexas, mas harmoniosas, entre os seus órgãos.

Assim, à medida que os ácidos são formados, os tampões extracelulares, intracelulares, os pulmões e, em última instância, os rins, são essenciais para manter esta homeostasia e neutralizar por completo qualquer excesso de ácido ou base que penetre no organismo.

Do metabolismo dos hidratos de carbono e das gorduras resulta dióxido de carbono, que é removido pelos pulmões. Para chegar até os pulmões o CO_2 serve-se do mais importante tampão intracelular, a hemoglobina.

Do metabolismo das proteínas resulta a produção do ião hidrogénio, que é instantaneamente tamponado pelo bicarbonato, formando ácido carbónico que, por sua vez, origina dióxido de carbono que é removido pelos pulmões, mais uma vez com a cooperação da hemoglobina.

Nos rins reside a última responsabilidade para restaurar o equilíbrio ácido-base, pois este excreta todo o H^+ em excesso e regenera todo o HCO_3^- gasto no tamponamento desse excesso de ácido. Para excretar o H^+ serve-se do NH_3 , que tem a capacidade de produzir e, em menor quantidade do HPO_4^{2-} filtrado, formando NH_4^+ e H_2PO_4^- , respectivamente, caso contrário a concentração urinária de iões H^+ livres seria tão grande que poderia lesionar as células renais. Desta maneira a excreção renal real de ácido, equivale à produção diária de H^+ e, é mantida a homeostasia.

O equilíbrio ácido-base é ameaçado quando um dos órgãos responsáveis pela sua manutenção torna-se incapaz de desempenhar normalmente as suas funções.

No caso da insuficiência renal crónica, o organismo adopta uma série de mecanismos compensatórios e recorre aos tampões ósseos e aos pulmões, entre outras, numa tentativa de manter o equilíbrio, já que a capacidade para excretar o H^+ está muito limitada. Apesar das células renais ainda funcionantes trabalharem a uma taxa máxima, à medida que a insuficiência renal progride, o tecido renal metabolicamente activo torna-se insuficiente e vai-se desenvolvendo uma acidose metabólica, devido, essencialmente, à diminuição da produção de NH_3 . Apesar deste ser o principal motivo, muitos outros poderão contribuir, quer para o seu desenvolvimento, quer para o seu agravamento: a diminuição da excreção da acidez titulável, um aumento das perdas renais e extrarrenais de bicarbonato, diminuição da secreção de protões, entre outros.

Assim, lentamente desenvolve-se uma acidose metabólica que, enquanto a função glomerular não estiver muito afectada, é hiperclorémica com um "anion gap" normal, mas que, à medida que a taxa de filtração glomerular diminui, vai se caracterizando por um "anion gap" aumentado.

As principais consequências da acidose metabólica manifestam-se essencialmente a nível ósseo, sendo um dos factores que na IRC contribui para a osteodistrofia urémica, e a nível do metabolismo

proteico, sendo um dos principais factores que na uremia contribui para o catabolismo proteico e para a descarboxilação dos aminoácidos de cadeia ramificada e, desta forma, para a perda de massa magra e para a malnutrição.

Estas consequências constituem pois as principais razões para a necessidade de um adequado tratamento da acidose metabólica, através da administração de bicarbonato ou seus equivalentes.

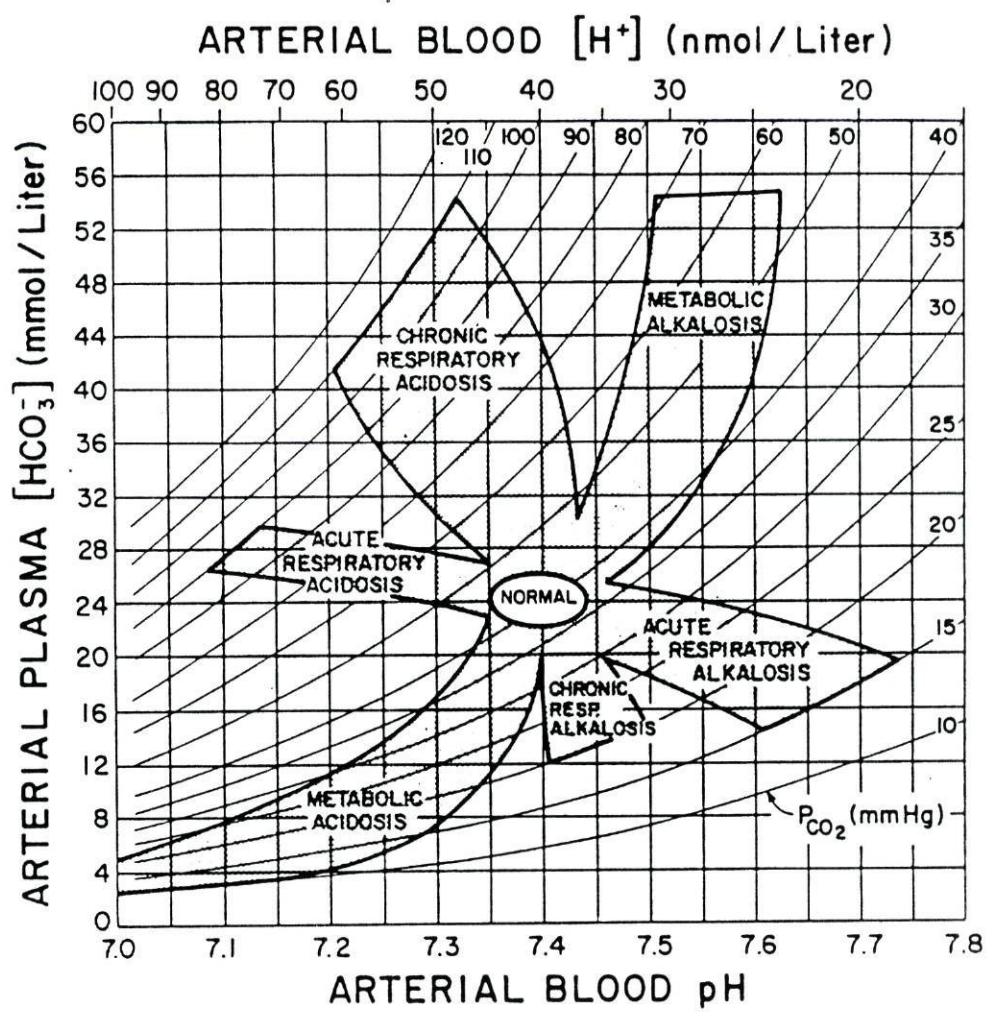
No que diz respeito à alimentação, não há nenhuma dieta específica para “tratar” a acidose metabólica. A sua melhoria baseia-se, fundamentalmente, numa adequada administração alcalina, nas quantidades certas e na altura certa.

No entanto, a dieta hipoproteica é vantajosa, pois, para além de “poupar” os nefrónios funcionantes, é capaz de produzir menos H^+ , contribuindo para uma melhoria do quadro clínico da IRC, nomeadamente da acidose metabólica. É fundamental que o insuficiente renal crónico, ao fazer este tipo de dieta, seja avaliado com regularidade relativamente ao equilíbrio ácido-base e ao balanço azotado, de modo a que, sempre que necessário, seja instituída a terapêutica alcalina mais adequada.

ANEXOS

ANEXO 1

MAPA ÁCIDO-BASE



ANEXO 2

ACIDOSES TUBULARES RENAIS

	DEFEITO RENAL	[K ⁺] plasmática	ACIDIFICAÇÃO PROXIMAL (Reabsorção de HCO ₃ ⁻)	ACIDIFICAÇÃO DISTAL (pH urinário mínimo / durante a acidose) / (Excreção real de ácido)
TIPO I ou distal	↓ da secreção distal de H ⁺	↓	Normal	>5.5 ↓
TIPO II ou proximal	↓ da acidificação proximal	↓	↓	<5.5 Normal
TIPO IV ou hipercalêmica distal	↓ da ação da aldosterona (deficiência ou resistência)	↑	Normal	<5.5 ↓

(5)

ANEXO 3

ELECTRÓLITOS NAS ACIDOSES RENAIS

	Ureia sérica (mg/dl)	Creatinina sérica (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	"Anion gap"
Normal	15	1.0	140	103	25	12
Acidose urémica pura	50	5.0	140	105	15	20
Acidose hiperclorémica pura	15	1.0	140	115	15	10
Acidose mista (urémica + hiperclorémica)	35	3.5	140	110	15	15

(30)

BIBLIOGRAFIA

1. Adrogué HJ, Madias NE. Management of Life – Threatening Acid-Base Disorders. *The New England Journal of Medicine* 1998 Jan.; 338: 26-34.
2. Amlal H, Goel A, Soleimani M. Activation of H⁺-ATPase by hipotonicity: a novel regulatory mechanism for H⁺ secretion in IMCD cells. *Am J Physiol* 1998 Oct.; 275 (4 Pt 2): F 487-501.
3. Bailey JL, Mitch WE. The search for the uremic toxin: the case for metabolic acidosis. *Wien Klin Wochenschr* 1997 Jan. 17; 109(1): 7-12.
4. Bevington A, Brown J, Pratt A, Messer J, Walls J. Impaired glycolysis and protein catabolism induced by acid in L6 rat muscle cells. *Eur J Clin Invest* 1998 Nov. ; 28 (11): 908-17.
5. Brenner B, Coe FL, Rector FC. Acid-Base Homeostasis. Cap 5 In: Brenner B, Coe FL, Rector FC (eds). *Renal Physiology in Health and Disease*. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hong Kong: W.B. Saunders Company, 1987: 112-131.
6. Couto A, Brum GF, Rodrigues V. Equilíbrio ácido-base. Cap 6 In: Couto A, Brum GF, Rodrigues V (eds). *Fluidos e eletrólitos do corpo humano – da Fisiologia à Clínica*. Lisboa, Porto, Coimbra: Lidel, 1996: 103-149.
7. Druml W. Nutritional Support in Acute Renal Failure. Cap 13 In: Mitch WE, Klahr S (eds). *Nutrition and the Kidney*. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1993: 314-339.
8. Emeis M, Sanntag J, William C, Straus, E, Wallea MM, Obladen M. Acidosis activates complement system in vitro. *Mediatious Inflamm* 1998 Feb; 7 (6): 417-20.
9. Feest TG. Renal tubular acidosis. Cap 13.3 In: Morgan SH, Grunfeld JP (eds). *Inherited Disorders of the Kidney*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press, 1998: 292-314.
10. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC, Sebastian A. Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am J Clin Nutr* 1998 Feb; 68: 576-83.
11. Garibotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *Nutrition* 1999 Feb; 15 (2): 145-55.
12. Gennani FG. Is Metabolic Acidosis a risk factor in the progressssion of Renal Insufficiency?. Cap 4 In: Koch KM, Stein GS (eds). *Pathogenetic and Therapeutic Aspects of Chronic Renal Failure*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dkker, Inc., 1997: 33-43.
13. Guarnierig G, Toigo G, Fiotti N et al. Mechanisms of malnutrition in uremia. *Kidney Int-Suppl.* 1997 Nov; 62: 541-4.
14. Guyton A.C. Regulação do Equilíbrio Ácido-Básico. Cap 30 In: Guyton AC (ed). *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro-trad: Guanabara Koogan, 1991: 288-299.

15. Halperin MI, Carlisle EJ, Donnelly S, Kamel KS, Vasuvattakul S. Renal Tubular Acidosis. Cap 27 In: Narins RG (ed). Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. New York, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London. Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, Inc., 1994: 875-885.
16. Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 263-278.
17. Kleinman JG, Lemann J. Acid Production. Cap 9 In: Narins RG (ed). Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, Inc., 1994: 187-203.
18. Lash JP, Bernardo AA, Cowell GR, Arruda JA. Clinical Disorders of Acid-Base Metabolism. Cap 2 In: Gonick HC (ed). *Current Nephrology*. St. Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Naples, New York, Philadelphia, Portland, London, Madrid, MexicoCity, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, Wiesbaden: Mosby, 1997: 49-100.
19. Llach F. Selected Fluid, Electrolyte, and Acid-base Disorders. Cap 16 In: Llach F (ed). *Papper's Clinical Nephrology*. Boston, New York, Toronto, London: Litle, Brown and Company, 1993: 445-517.
20. Madias NE, Perrone RD. Acid-Base Disorders in Association with Renal Disease. Cap 97 In: Schrier RW, Gottschalk CW (eds). *Diseases of the kidney*. Boston, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1993: 2669-2687.
21. Mahan LK, Escott-Stump S. Proteins. Cap 5 In: Mahan LK, Escott-Stump S (eds). *Krause's Food, Nutrition and Diet Theraphy*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders Company, 1996:63-76.
22. Marchi BJ. Requirements for Protein, Calories, and Fat in Predialysis Patient. Cap 8 In: Mitch WE, Klahr S (eds). *Nutricion and the Kidney*. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1993: 185-212.
23. Martins C, Cubas JA, Kiella MC. Manejo e Terapia Nutricional do Urêmico. Cap 46 In: Miella MC (ed). *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrolíticos: Guanabara Koogan*, 1996: 589-599.
24. May RC, Bailey JL, Mitch WE, Masud T, England BK. Glucocorticoids and acidosis stimulate protein and aminoacid catabolism invivo. *Kidney Int* 1996; 49: 679-683.
25. May RC. Effects of Renal Insufficiency on Nutrient Metabolism and Endocrine Function. Cap 2 In: Mitch WE, Klahr S (eds). *Nutrition and the Kidney*. Boston, New York, Toronto, London: Litle, Brown and Company, 1993:35-60.
26. Mitch WE. Mechanisms causing loss of lean body mass in Kidney disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 359-66.
27. Mitch WE. Restricted Diets and Slowing the Progression of Chronic Renal Insufficiency. Cap 10 In: Mitch WE, Klahr S (eds). *Nutrition and the Kidney*. Boston, New York, Toronto, London: Litle, Brown and Company, 1993: 243-262.
28. Moe OW, Rector FC, Alpern RJ. Renal regulation of acid-base metabolism. Cap 10 In: Narins RG (ed). Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte

Metabolism. New York, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico city, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, Inc., 1994: 203-235.

29. Narins TG. Acid-Base Disorders: definitions and introduction concepts. Cap 24 In: Narins RG (ed). Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. New York, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, Inc.,1994: 755-767.
30. Narins RG, Krishna GG, Yee J, Ikemiyashire D, Schmidt RJ. The Metabolic acidosis. Cap 25 In: Narins RG (ed). Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. New York, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, Inc., 1994: 769-816.
31. Narins RG. The renal acidosis. Cap2 In: Brenner BM, Stein JH (eds). Acid-base and Potassium Homeostasis. New York, Edinburg, London: Churchill Livingstone,1978: 31-61.
32. Owen OE, Salley KJ, Allesio DA, Mozzoli MA, Dawson EK. Protein, fat and carbohydrate requirements during starvation: anaplerosis and cataplerosis. Am J Clin Nutr 1998 Feb; 68: 12-34.
33. Price SR, Wang X, Bailey JL. Tissue-specific responses of branched-chain alpha-Ketoacid dehydrogenase activity in metabolic acidosis. J Am Soc Nephrol 1998 Oct; 9 (10): 1892-8.
34. Relman. AS. Lactic Acidosis. Cap 3 In: Brenner BM, Stein JH (eds). Acid-base and Potassium Homeostasis. New York, Edinburg, London: Churchill Livingstone,1978: 65-99.
35. Remer T, Manz F. Potencial renal acid load of foods and its influence on urine pH. J Am Diet Assoc 1995; 95: 791-97.
36. Riella MC. Insuficiência Renal Crônica – Fisiopatologia da uremia. Cap 36 In: Riella MC (ed). Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos: Guanabara Koogan, 1996: 456-475.
37. Riella MC. Metabolismo Ácido-Básico. Cap 11 In: Riella MC (ed). Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1996: 111-127.
38. Riley LJ, Carley M, Raja R, Narins RG. Trastornos ácidobásicos metabólicos que complican el curso y tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Cap 5 In: Llach F, Valderrábano F (eds). Insuficiencia renal crónica, Dialisis y trasplante renal. Madrid: Ediciones Norma, 1989: 75-81.
39. Rose BD. Acid-Base Physiology. Cap 10 In: Rose BD (eds). Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. New York. St Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill,Inc., 1994: 274-300.
40. Rose BD. Effects of Hormones on Renal Function. Cap 6 In: Rose BD (ed). Clinical Phisyology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. NewYork, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-ill, Inc., 1994: 150-219.

41. Rose BD. Metabolic Acidosis. Cap 19 In: Rose BD (ed). *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, Inc., 1994: 540-595.
42. Rose BD. Regulation of Acid-Base Balance. Cap 11 In: Rose BD (ed). *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. New York, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, , Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, Inc., 1994: 300-346.
43. Schreiber M, Richardson RM, Halperin ML. Metabolic Acidosis. Cap 12 In: Suki WN, Massry SG (eds). *Suki and Massry's therapy of Renal Diseases and related Disorders*. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers, 1998: 253-273.
44. Swartz RD. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Changes During Renal Failure. Cap 11 In: *Fluids and Electrolytes*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 1996: 487-520.
45. Toto RD, Alpern RJ. Metabolic Acid-Base Disorders. Cap 4 In: Kokko JP, Tannen RL (eds). *Fluids and Electrolytes*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company, 1996: 201-266.
46. Tubo PJ, Nissenson Ar, Danovitch GM. Electrolyte Disorders in Chronic Renal failure. Cap 39 In: Narins RG (ed). *Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York, St Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill, Inc., 1994: 1195-1208.
47. Walsh NP, Blannin AK, Robson PJ, Gleeson M. Glutamin, exercise and immune function. Links and possible mechanisms. *Sports Med* 1998 Sep; 26(3): 177-91.
48. Welbourne T, Claville W, Langford M. An oral glutamine load enhances renal acid secretion and function. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:660-3.
49. Wellbourne TC. Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load. *Am J Clin Nutr* 1995 Oct; 61: 1058-61.
50. Whitmine SJ. Water, Electrolytes, and Acid-Base Balance. Cap 8 In: Mahan LK, Escott-Stump S (eds). *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders Company.