

ALCALOSES¹

Introdução

O organismo é responsável por manter em equilíbrio o pH dos fluidos corpóreos presentes nos espaços extracelulares e intracelular através de diversos sistemas e mecanismos compensatórios que controlam o equilíbrio ácido-básico. Esses sistemas são denominados de tamponantes e são responsáveis por reduzir as variações no pH das soluções em que podem ocorrer mudanças na concentração de ácidos ou de bases, sendo importantes para os processos biológicos, como a atividade enzimática, a regulação de concentrações minerais e adequada conformação e função das proteínas. Os mecanismos compensatórios, que agem complementarmente ao sistema tampão, são os eventos equilibradores em nível pulmonar, mediante a troca gasosa de oxigênio (O₂) e gás carbônico (CO₂), e em nível renal, através da excreção de íons hidrogênio (H⁺) e reabsorção de bicarbonato (HCO₃⁻). Além desses, outros órgãos, como o fígado e o estômago, também interferem no equilíbrio acidobásico.

Os tampões mais relevantes do fluido intracelular são os fosfatos orgânicos e inorgânicos e as proteínas, que constituem o tampão mais numeroso do organismo. O sistema tampão fosfato opera com os fosfatos monobásico (H₂PO₄²⁻) e dibásico (HPO₄²⁻), sendo o primeiro o ácido fraco e o segundo a base conjugada do tampão. Já no meio extracelular, o par conjugado bicarbonato-ácido carbônico (demonstrado pela equação $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$) é o sistema de tamponamento mais importante. Esse tampão tem como característica que o ácido carbônico (H₂CO₃) é formado a partir do CO₂ produzido nos tecidos e H₂O, numa reação reversível pela ação da enzima anidrase carbônica, que se encontra praticamente em todas as células do organismo: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. Sendo assim, considera-se o CO₂ como o componente ácido do sistema tampão no meio extracelular, enquanto o íon bicarbonato corresponde à base conjugada.

O sistema respiratório atua como um mecanismo compensatório, de forma complementar ao sistema tampão bicarbonato, exercendo grande influência no mecanismo de controle do pH. Esse sistema responde rapidamente às modificações do pH, alterando a taxa de remoção de CO₂ do sangue e, conseqüentemente, da taxa de H₂CO₃.

Basicamente, a concentração plasmática de CO₂ depende da frequência e da intensidade da respiração, que é regulada pelo centro respiratório (sistema nervoso central), e também por outros centros dos grandes vasos (corpos aórtico e carotídeo), que são sensíveis às variações no

¹ Seminário apresentado pela aluna NAILA CRISTINA BLATT DUDA na disciplina TRANSTORNOS METABÓLICOS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2012. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

pH sanguíneo e na pressão de CO_2 arterial (pCO_2). Quando o pH tende a diminuir, ocasionando uma acidose, ocorre um estímulo respiratório, diminuindo a pressão alveolar de CO_2 e consequentemente, diminuindo a concentração de H_2CO_3 extracelular. O inverso ocorre na alcalose, onde se observa uma diminuição da frequência respiratória, com consequente aumento da pCO_2 alveolar e da concentração de H_2CO_3 extracelular. Além disso, o sistema tampão bicarbonato melhora sua eficiência em manter o pH sanguíneo constante através da presença dos eritrócitos, pois o H_2CO_3 pode entrar nessas células e reagir com a hemoglobina (Hb) na forma desoxigenada, conforme a seguinte reação: $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{Hb} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{HbH}^+$.

O sistema renal também atua na manutenção do equilíbrio ácido-base, sendo responsável pela reabsorção dos íons bicarbonato presentes na ultrafiltrado glomerular, associado à excreção de íons H^+ , além da excreção de ácido e de amônia (NH_4^+). Esses mecanismos estão inter-relacionados e envolvem três compartimentos: o sangue, a célula tubular renal e a luz tubular.

A reabsorção de bicarbonato envolve a formação de H^+ e HCO_3^- a partir de CO_2 e H_2O nas células tubulares, pela ação da anidrase carbônica. O H^+ é excretado na luz tubular, de forma passiva por gradiente eletroquímico e de forma ativa na troca pelo íon Na^+ (sistema *antiport*), enquanto o bicarbonato segue para o espaço intersticial e para o sangue (Figura 1).

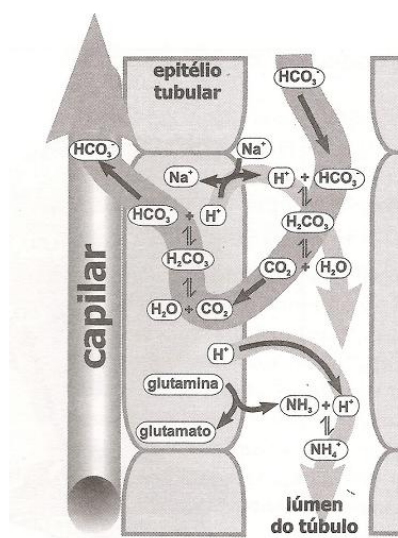


Figura 1. Esquema geral da reabsorção de bicarbonato e excreção de H^+ nos túbulos renais. A rota de reabsorção de bicarbonato e de excreção de H^+ estão representadas pelas setas espessas. Fonte: González & Silva (2006).

O íon H^+ presente no fluido tubular pode reagir sob três maneiras: com o bicarbonato para formar o H_2CO_3 , que é convertido em CO_2 e H_2O ; com o HPO_4^{2-} para formar o H_2PO_4^- , que é excretado sob a forma de ácido titulável; ou com o amônio (NH_3) proveniente da desaminação da glutamina na célula tubular, formando amônia (NH_4), que é excretada pela urina.

Como princípio geral da compensação ácido-básica deve-se considerar que na alteração de um dos termos da relação $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, o organismo causa uma alteração compensatória em outro termo. A compensação não visa o restabelecimento das concentrações normais, mas sim a manutenção de uma relação constante, atuando de forma secundária para equilibrar a alteração primária.

O fígado é responsável por remover um ácido orgânico da circulação e convertê-lo numa substância neutra (glicose) através do ciclo de Cori, durante uma situação de exercício extenuante onde ocorre acidificação sanguínea e em períodos de jejum, quando o metabolismo hepático está direcionado para a gliconeogênese. Durante o exercício extenuante, a necessidade de produção de energia pelas células musculares é maior que o aporte de oxigênio, o que não permite que toda a glicose seja metabolizada no Ciclo de Krebs, sendo assim, parte da energia necessária é produzida pela metabolização anaeróbica de glicose, com consequente produção de lactato. O excesso de lactato produzido nos músculos ou o lactato produzido permanentemente pelas hemácias é transportado pelo sistema circulatório até o fígado, onde será utilizado para gliconeogênese (síntese de glicose). Através disso a glicose resultante poderá ser estocada sob a forma de glicogênio hepático ou ser disponibilizada novamente para a circulação para ser captada pelo tecido muscular. No músculo, a glicose poderá ser estocada sob a forma de glicogênio ou ser metabolizada para suprir a demanda energética. Esta interconversão cíclica de lactato em glicose é chamada de ciclo de Cori.

O ácido clorídrico, secretado pelas células parietais da mucosa gástrica, é responsável pelo pH ácido do suco gástrico, que normalmente é inferior a 2,0. O ácido é composto pelos íons H^+ e Cl^- que são transportados por processo diferenciados para a cavidade estomacal, onde o Cl^- difunde-se passivamente no interior da célula parietal e é ativamente transportado do fluido intersticial por dois mecanismos: troca pelo íon bicarbonato (sistema *antiport*) e entrada acoplada junto com o sódio. Durante o processo de formação do suco gástrico, ocorre uma alcalinização associada do plasma sanguíneo pelo bicarbonato, chamada *vaga alcalina*, que sucede as refeições.

Transtornos do equilíbrio ácido-básico

Diversas enfermidades que cursam com desidratação comprometem a homeostase do organismo e podem causar alterações no equilíbrio ácido-base, como diarreias, hemoparasitoses, broncopneumonias, deslocamento de abomaso, endotoxemia, retenção de anexos fetais, entre outras.

As desordens do equilíbrio ácido-básicos do sangue podem ser devidas a um de quatro possíveis estados: acidose respiratória, acidose metabólica, alcalose respiratória e alcalose

metabólica, além de alterações mistas, cujos parâmetros alterados e respostas compensatórias estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Desequilíbrios ácido-básicos e respostas compensatórias.

Parâmetro	Valor normal	ACIDOSE				ALCALOSE			
		Metabólica		Respiratória		Metabólica		Respiratória	
		NC	C	NC	C	NC	C	NC	C
pH	7,4	↓	=	↓	=	↑	=	↑	=
[HCO ₃]/[CO ₂]	20	↓	=	↓	=	↑	=	↑	=
[HCO ₃ ⁻] (mEq/L)	24 - 27	↓	↓	=	↑	↑	↑	=	↓
pCO ₂ (mmHg)	40	=	↓	↑	↑	=	↑	↓	↓

Legenda: As setas menores indicam aumento (↑) ou diminuição (↓) nos respectivos parâmetros e o sinal de igual (=) indica que não há alteração dos parâmetros. As setas preenchidas correspondem aos parâmetros alterados pela causa primária do transtorno acidobásico e as demais setas correspondem às respostas compensatórias. As siglas NC, indicam estado não compensado e C, compensado. Fonte: González e Silva (2006).

Para adequada caracterização dos desequilíbrios hidroeletrolíticos e ácido-base são requeridos a avaliação eletrolítica completa, dosagem da concentração de albumina e proteína séricas, dosagem de glicose sanguínea e análise de sangue arterial (hemogasometria), devido à inter-relação entre os eletrólitos (íons fortes), proteínas (ácidos fracos) e desordens ácido-básicas. Os ácidos fracos são caracterizados pela albumina, globulinas e fosfatos inorgânicos, enquanto os íons fortes mais importantes no plasma que podem ser quantificados são o Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, lactato, β-hidroxibutirato, acetoacetato e SO₄²⁻. A hemogasometria avalia diversos parâmetros como pH, pCO₂, [HCO₃⁻], EB (excesso de base), *anion gap* e pO₂, cujos valores normais para as diferentes espécies animais estão mostrados na tabela 2.

Tabela 2. Valores de referência de gasometria para diferentes espécies animais.

Parâmetro	Bovinos	Caninos	Felinos	Equinos	Ovinos
pH	7,29 – 7,40	7,35 – 7,46	7,31 – 7,46	7,32 – 7,44	7,28 – 7,40
[HCO ₃ ⁻] (mmol/L)	20 – 29	19 – 26	14 – 22	24 – 30	19 – 25
EB (mm/L)	-2,3 – 3,7	-3,0 – 2,0			-4,0 – 2,0
pCO ₂ (mmHg)	35 – 44	31 – 43	25 – 37	38 – 46	37 – 46
pO ₂ (mmHg)	80 – 102	81 – 103	95 – 118		83 - 95
Anion gap (mmol/L)	13,9 – 20,2	15 - 25	15 – 25	6,6 – 14,7	

Fonte: Johnson (2008) e Correa *et al.* (2010).

A janela aniônica, ou *anion gap*, é a diferença entre cátions (Na^+ , K^+) e ânions (Cl^- , HCO_3^-) medidos no sangue, sendo utilizado na classificação dos desequilíbrios como acidose metabólica devido à perda de HCO_3^- ou ao excesso de ácidos orgânicos, alcalose metabólica ou transtornos ácido-básicos mistos.

O excesso de base (EB) é um cálculo que se baseia na quantificação da proporção de bases no sangue, calculada sob condições padronizadas de pCO_2 (40 mmHg) e de temperatura (37°C). Pode ser definido apenas como a diferença entre o total de bases e ácidos tituláveis, sendo considerado como um importante subsídio para identificação de distúrbios metabólicos.

Em situações críticas, a hemogasometria é uma ferramenta fundamental para a avaliação do estado ácido-base, prognóstico do quadro clínico e para instituição adequada da terapia, visto que os distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-base podem levar o paciente a óbito. Uma interpretação rápida pode ser obtida através da análise dos valores de pH, pCO_2 e $[\text{HCO}_3^-]$, como mostrado no algoritmo da Figura 2.

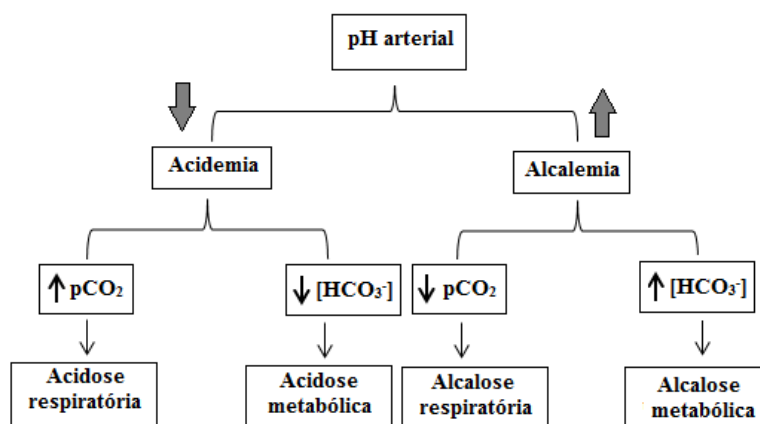


Figura 2. Algoritmo para avaliação das desordens acidobásicas. Fonte: Johnson (2008).

Alcalose metabólica

A alcalose metabólica é caracterizada pela elevação no pH sanguíneo e na concentração de bicarbonato, podendo ser ocasionada pelo excesso de retenção de HCO_3^- ou pela maior perda de íons H^+ pelo organismo.

Em cães e gatos possui rara ocorrência, ao contrário do que se observa na medicina humana, onde é responsável por mais da metade das desordens ácido-básicas em centros de terapia intensiva, sendo associada com alto grau de mortalidade. As causas comuns de alcalose

metabólica em pacientes críticos são subdivididas em: alcaloses hipoalbuminêmicas, ocasionadas por falha hepática, enteropatias e/ou nefropatias com perda proteica e vasculite; e alcaloses hipoclorêmicas, ocasionadas por distúrbios digestivos (vômito prolongado), após correção de acidose respiratória crônica e, ainda, por causas iatrogênicas, como administração excessiva de bicarbonato, terapia diurética e drenagem estomacal.

Em bovinos, uma importante causa de alcalose metabólica é a alcalose ruminal, que é uma disfunção digestiva originada por um desequilíbrio na dieta, que ocasiona um aumento na concentração de radicais NH_3 (amônio) no rúmen, elevação do pH ruminal e diminuição dos protozoários, e desencadeia uma alcalose sistêmica, com a consequente diminuição do cálcio ionizável no sangue. Dentre as causas dessa disfunção, cita-se o fornecimento de alimentos com alto conteúdo de substâncias nitrogenadas, como proteína e ureia; aporte deficiente de glicídeos e simultâneo fornecimento de substâncias nitrogenadas; alto conteúdo de nitratos e nitritos em algum componente da dieta; aplicação de grande quantidade de substâncias alcalinizantes, como bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e óxido de magnésio (MgO); consumo de alimentos contaminados com terra; e intoxicação por ureia.

A administração excessiva de bicarbonato pode causar alcalose metabólica quando há déficit no volume efetivo circulante ou déficit de K^+ ou de Cl^- , situações nas quais o bicarbonato não poderá ser excretado normalmente pelo rim. Outras causas, como a terapia diurética e vômito intenso podem ocasionar a diminuição do volume efetivo circulante, favorecendo a manutenção da alcalose, já que na hipovolemia ocorre liberação de aldosterona, com consequente aumento da reabsorção de Na^+ como auxílio ao restabelecimento do volume plasmático normal. Para manutenção da eletroneutralidade é necessário que a reabsorção de Na^+ nos túbulos renais ocorra de forma associada com a secreção de um cátion, geralmente de íons H^+ ou, em menor quantidade, de K^+ . Como a excreção renal de H^+ está diretamente relacionada com a reabsorção de bicarbonato, não há possibilidade de eliminação do bicarbonato em excesso, então a alcalose tende a permanecer, enquanto a urina torna-se mais ácida pelo ganho de H^+ (*urina paradoxal*).

A hipocalcemia também contribui para a manutenção da alcalose metabólica, pois há o aumento na concentração intracelular de H^+ , que promove o aumento da excreção de H^+ e, consequentemente, a reabsorção de bicarbonato.

A elevação do pH sanguíneo observada na alcalose metabólica pode predispor a arritmias cardíacas, fraqueza, apatia, alterações de consciência, diminuição da oxigenação dos tecidos, tetania secundária à hipocalcemia, elevada produção de amônia pelos rins, e, em alguns casos, depressão da atividade respiratória.

A resposta compensatória é mediada pelo pulmão, que reduz a taxa de ventilação. Os quimiorreceptores do centro respiratório e dos carpos carotídeos captam o valor elevado de pH e reduzem a taxa de ventilação, resultando em aumento da pCO_2 (de 40 mmHg para 55 mmHg).

O tratamento visa a correção da causa primária, com o objetivo de evitar a descompensação da alcalose, sendo baseado em fluidoterapia com solução salina (NaCl 0,9%) na dose de 100 a 150 mL/kg, que auxilia na expansão do plasma e na diminuição do pH sanguíneo, podendo ser associado com cloreto de potássio (KCl) em casos de hipocalemia. Além disso, pode-se utilizar acetazolamida como terapia adjuvante em pacientes críticos.

Possui um prognóstico reservado, pois o organismo tem mecanismos compensatórios pouco eficientes para a auto-correção do distúrbio. Além disso, a terapia possui resultados incertos e pode provocar efeitos colaterais quando utilizada de forma demasiada.

Alcalose respiratória

A alcalose respiratória, também chamada de hipocapnéia, ocorre quando a ventilação alveolar excede o que é requerido para eliminar o dióxido de carbono produzido pelo organismo, sendo caracterizada pela elevação do pH sanguíneo e diminuição da $p\text{CO}_2$.

Pode ocorrer devido a uma hiperventilação pulmonar em casos de compensação respiratória devido à hipoxemia associada com doenças pulmonares (pneumonias, tromboembolismo pulmonar, fibrose pulmonar e edema pulmonar), falhas cardíacas ou em anemias severas; distúrbios psicogênicos ou neurológicos onde ocorre estímulo do centro respiratório; septicemia; intoxicação por agentes farmacológicos (salicilato, corticosteroides e xantinas); ventilação artificial exagerada; doença hepática; hiperadrenocorticismos; superaquecimento em cães, gatos e outros animais que utilizam a ventilação como forma de perder calor; anidrose em equinos; recuperação após acidose metabólica; diminuição da pressão atmosférica em locais de grandes altitudes; ansiedade, dor intensa ou estresse. Sendo essas últimas as mais importantes causas de alcalose respiratória em medicina de pequenos animais.

A resposta compensatória inicial é realizada através do tamponamento pelo sistema bicarbonato, ocorrendo deslocamento de HCO_3^- para formação de CO_2 . O efeito compensatório posterior é feito pelo rim, que diminui a excreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- . A diminuição na concentração plasmática do bicarbonato é equilibrada pelo aumento na retenção de Cl^- , para manter a eletroneutralidade, levando a uma hiperclorêmia de compensação.

O tratamento consiste na correção da causa primária. Por exemplo, em casos de calor excessivo, deve-se reduzir a temperatura corporal do animal; em casos de lesão do sistema nervoso central, deve-se realizar oxigêniooterapia; em situações de ansiedade, estresse intenso e dor, recomenda-se a utilização de tranquilizantes e analgésicos. Além disso, quando o paciente apresenta hiperventilação, deve ser sedado para que ocorra diminuição da frequência respiratória, devendo ser mantido temporariamente em um ambiente fechado, rico em CO_2 , com pouca renovação de ar, para que ocorra aumento dos níveis desse gás na corrente sanguínea.

Referências bibliográficas

- ALMONSNY, N. Equilíbrio ácido-básico em medicina veterinária. In.: GONZÁLES, F. H. D.; CAMPOS, R. **Anais do I Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Porto Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003. p. 5-16.
- BATEMAN, S. W. Making sense of blood gas results. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 543-557, 2008.
- CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 454p.
- CARLSON, G. P. Fluid electrolyte and acid-base balance. In.: KANEKO, J. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5.ed. London: Academic, 1997, p. 485-515.
- DAY, T. K. Blood gas analysis. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 32, n. 5, p. 1031-1048, 2002.
- DAY, J.; PANDIT, J. J. Analysis of blood gases and acid-base balance. **Surgery**, v. 29, n. 3, p. 107-111, 2010.
- DEHKORDI, A. J.; DEHKORDI, Z. K. Occurrence of metabolic alkalosis in rumen lactic acidosis: a review article. **Comparative Clinical Pathology**, v. 20, n. 1, p. 1-3, 2011.
- FREITAS, M. D.; FERREIRA, M. G.; FERREIRA, P. M.; CARVALHO, A. U.; LAGE, A. P.; HEINEMANN, M. B.; FILHO, E. J. F. Equilíbrio eletrolítico e ácido-base em bovinos. **Ciência Rural**, v. 40, n. 12, p. 2608-2615, 2010.
- GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. da. **Introdução à bioquímica clínica**. 2.ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2006. 364p.
- HOUP, T. R. Equilíbrio ácido-básico. In.: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap .9, p. 147-160.
- JOHNSON, R. A. Respiratory alkalosis: a quick reference. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 427-430, 2008.
- KARET, F. E. Disorders of water and acid-base homeostasis. **Nephron Physiology**, v. 118, n. 1, p. 28-34, 2011.
- MORAIS, H. A. de.; BACH, J. F.; DiBARTOLA, S. P. Metabolic acid-base disorders in the critical care unit. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 38, p. 559-574, 2008.
- ORTOLANI, E. L. Diagnóstico e tratamento de alterações ácido-básicas em ruminantes. In.: GONZÁLEZ, F. H. D.; CAMPOS, R. **Anais do I Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003. p. 17-29.
- PROULX, J. Respiratory monitoring: arterial blood gas analysis, pulse oximetry, and end-tidal carbon dioxide analysis. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 14, n. 4, p. 227-230, 1999.
- QUIROZ-ROCHA, G.; BOUDA, J.; NUÑES, L. Determinação de transtornos ácido-básicos. In.: GONZÁLEZ, F. H. D.; BORGES, J. B.; CECIM, M. **Uso de provas de campo e de laboratório clínico em doenças metabólicas e ruminais dos bovinos**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000. p. 35-38.
- ROSE, D. B.; POST, T. W. **Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders**. 5.ed. New York: McGraw-Hill, 2001. 992 p.
- SMITH, A.; TAYLOR, C. Analysis of blood gases and acid-base balance. **Surgery**, v. 23, n. 6, p. 194-198, 2005.