

# EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

*Renato G. G. Terzi*

O conhecimento dos princípios fisiológicos e bioquímicos do equilíbrio ácido-base são absolutamente indispensáveis para a interpretação da gasometria arterial, do intercâmbio gasoso pulmonar e dos mecanismos de preservação das bases no sangue. Este conhecimento permitirá tomar as condutas mais adequadas para o tratamento de pacientes graves. Neste capítulo serão revistos estes princípios, são apresentados os quadros clínicos de estados ácido-base patológicos e são feitas considerações sobre o seu tratamento destes desequilíbrios.

## O GÁS CARBÔNICO

A combustão dos alimentos termina na via terminal comum, conhecida como ciclo tricarbólico ou ciclo de Krebs. Este sistema produz a energia necessária para manter órgãos e sistemas ativos, permitindo a normalidade das funções vitais. O produto final da combustão aeróbica é água e gás carbônico. A água resultante deste processo é chamada água endógena e corresponde a aproximadamente meio litro nas 24 horas. Em indivíduos adultos e em condições basais, a produção de gás carbônico é de aproximadamente 200 ml por minuto. Em condições de exercício este volume pode ser dez vezes maior. É um gás muito difusível e facilmente solúvel em líquidos orgânicos. O gás carbônico produzido nos tecidos é eliminado pelos pulmões pelos movimentos do fole respiratório. A maior parte do gás carbônico é transportada dos tecidos ao pulmão pelo sangue venoso, na forma de bicarbonato. A fração que permanece em solução física é chamada CO<sub>2</sub> livre ou CO<sub>2</sub> molecular. O CO<sub>2</sub> livre não hidratado permeia rápida e facilmente por membranas e tecidos orgânicos, obedecendo sempre aos gradientes de pressão existentes. Em cada líquido orgânico, a quantidade de CO<sub>2</sub> livre é linearmente proporcional a sua pressão parcial.

$$\begin{aligned}[\text{CO}_2 \text{ livre}] &= \alpha \times \text{PCO}_2 \\ [\text{CO}_2 \text{ livre}] &= 0,031 \times \text{PCO}_2 \\ 1,2 \text{ mM/L} &= 0,03 \times 40 \text{ mm Hg}\end{aligned}$$

A constante  $\alpha$  é igual a 0,031 e é denominada coeficiente de proporcionalidade do gás a 38°C.

Visto que o CO<sub>2</sub> é facilmente solúvel nos tecidos orgânicos, sua difusão não é o fator limitante à sua passagem do sangue venoso para os alvéolos. O único fator limitante é a ventilação alveolar, responsável pela redução da concentração de CO<sub>2</sub> e, conseqüentemente, da sua pressão parcial no ar alveolar (PaCO<sub>2</sub>).

O complexo alvéolo-capilar é um sistema essencialmente aberto, permitindo troca de calor e de matéria. O pleno equilíbrio das pressões parciais de CO<sub>2</sub> nos alvéolos e no sangue arterial só seria possível num sistema fechado. No entanto, o equilíbrio das pressões parciais de CO<sub>2</sub> é mantido estável graças ao grande poder de difusão do CO<sub>2</sub>.

O conceito de sistema aberto é essencial para a compreensão do equilíbrio ácido-básico. Cada tecido do organismo é um sistema aberto. O  $\text{CO}_2$  produzido tem uma tendência a escapar para o sangue, daí para o alvéolo e, finalmente, para a atmosfera. Apesar da produção e do escape pulmonar de mais de 20.000mmM de  $\text{CO}_2$  por dia, a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  é mantida praticamente constante em cada tecido e no sangue.

O controle da pressão é feito pelo centro respiratório, que percebe a  $\text{PCO}_2$  e atua por um mecanismo quimiotático negativo de realimentação (*feedback*). Se a pressão parcial de  $\text{CO}_2$  aumenta, o centro respiratório é diretamente estimulado pelo próprio gás, aumentando a ventilação alveolar. Se, por outro motivo, a ventilação aumenta, cessa o estímulo ventilatório do sistema nervoso central. Este mecanismo é muito importante e explica as respostas respiratórias, mesmo com pequenas variações de  $\text{PCO}_2$  arterial.

Em condições normais, a  $\text{PaCO}_2$  é mantida ao redor de 40mm Hg em indivíduos vivendo ao nível do mar. Em elevadas altitudes a  $\text{PaCO}_2$  fica abaixo de 40mm Hg.

A 2.000 metros de altitude, por exemplo, a  $\text{PaCO}_2$  é aproximadamente 35mmHg. Nestas elevações, a alcalose respiratória é considerada fisiológica, não sendo ditada por uma necessidade maior de excreção de  $\text{CO}_2$ , mas por outros mecanismos envolvendo o sistema nervoso central, a medula óssea e a função renal, como resposta ao estímulo hipóxico. Mesmo assim, a normalidade do pH do plasma é mantida.

Em condições patológicas, o aumento da  $\text{PCO}_2$  arterial ocorre quase que exclusivamente por dificuldade de eliminação pulmonar, visto que um sistema ventilatório, em condições normais, raramente não consegue eliminar uma produção aumentada do gás. Em casos de retenção de gás carbônico em pacientes com comprometimento agudo da ventilação, o aumento de  $\text{CO}_2$  se acompanha de uma redução do pH, causando uma acidose respiratória, chamada *não compensada*. Nos casos de doença pulmonar obstrutiva crônica, quando a retenção do gás carbônico se estabelece insidiosamente, há uma compensação renal pela retenção do bicarbonato, a atividade renal corrige parcialmente a acidemia da acidose respiratória. Nestes casos, a acidose respiratória é denominada *compensada*, embora raramente um pH normal seja alcançado. Nos casos em que a redução da ventilação alveolar ocorre por processo obstrutivo, um segundo fator agravante se estabelece. Buscando vencer o aumento da resistência das vias aéreas (como é o caso de um paroxismo asmático que força o ar por brônquios com luz estreitada), os músculos respiratórios desenvolvem um maior trabalho resistivo, consumindo mais oxigênio e produzindo mais gás carbônico. Certamente, pode ser atingido um ponto em que o esforço de eliminar  $\text{CO}_2$  ventilando pulmões obstruídos seja tão dispendioso em termos de trabalho resistivo, que é mais vantajoso tolerar um aumento de  $\text{PCO}_2$  em vez de mantê-lo normal às custas de um esforço impossível (por exemplo, casos extremos de crise de asma).

Fatos experimentais e clínicos demonstram que indivíduos com obstrução respiratória e com excessivo trabalho resistivo “escolhem” um menor volume de ventilação do que seria necessário para manter uma  $\text{PaCO}_2$  normal. Isto explica por que pacientes obstruídos mantêm níveis da  $\text{PCO}_2$  regulados em níveis ótimos (mas não necessariamente normais) determinados mais pela demanda tecidual de oxigênio do que pela manutenção da normalidade do equilíbrio ácido-básico. Esta importante observação levanta uma questão de grande importância clínica: quando deve se interferir para normalizar uma  $\text{PaCO}_2$  anormalmente elevada?

## O BICARBONATO PLASMÁTICO

O íon bicarbonato representa a forma fixa ou combinada do  $\text{CO}_2$  plasmático, em contraste com a forma livre ou molecular de  $\text{CO}_2$ . A quantidade total de  $\text{CO}_2$  é, pois a soma do bicarbonato e do  $\text{CO}_2$  livre ( $\alpha \times \text{PCO}_2$ ) e dos íons bicarbonato.

O bicarbonato, ao contrário do  $\text{CO}_2$  livre, é um íon complexo e com duas funções importantes e bem definidas:

1) É parte integrante do sistema de transporte de  $\text{CO}_2$ .

Ao nível do capilar tecidual, a enzima anidrase carbônica intra-eritrocitária responde pela formação do ácido carbônico e, conseqüentemente, dos íons  $\text{H}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$  dentro das hemácias.

Os íons  $\text{H}^+$  são tamponados pela hemoglobina reduzida, enquanto que o íon bicarbonato migra para o plasma, sendo daí transportado para os pulmões.

No capilar pulmonar ocorre o processo inverso. O íon  $\text{HCO}_3^-$  migra para dentro da hemácia e reage com o  $\text{H}^+$  liberado pela hemoglobina oxigenada, formando ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), que por sua vez se desidrata, formando  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$ . O gás carbônico migra para fora da hemácia e, por gradiente de pressão parcial, para fora do capilar no alvéolo pulmonar, de onde é removido pela ventilação pulmonar.

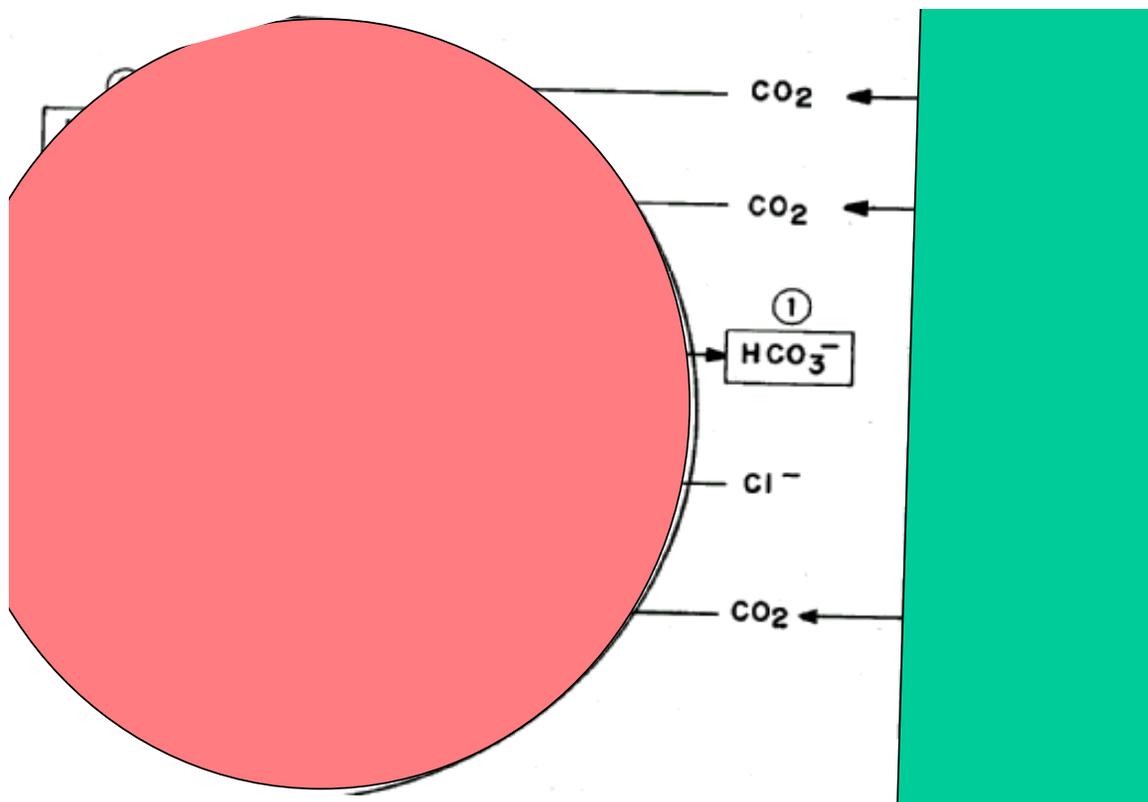
2) O íon bicarbonato é parte integrante, também, do sistema de controle do equilíbrio ácido-básico.

O bicarbonato plasmático deve ser considerado como uma reserva de base disponível para o tamponamento de ácidos fixos que invadem o espaço extracelular. A quantidade de íon bicarbonato resultante da ionização do ácido carbônico é desprezível quando comparada com a quantidade de bicarbonato disponível como reserva de base.

Quando o sangue passa pelo capilar tecidual, o bicarbonato plasmático aumenta de 24 para 25mEq/L. Entretanto, este aumento de  $\text{HCO}_3^-$  gera 1mEq de  $\text{H}^+$  que deve ser tamponado pela hemoglobina. Isto demonstra o fato de que - embora a concentração de  $\text{H}^+$  seja tão baixa a ponto de sugerir que íon  $\text{H}^+$ , isoladamente, tenha pouca importância - uma grande quantidade de hidrogênio pode ser transferida entre sistemas ácido-básicos do sangue.

O sistema  $\text{PCO}_2$ /bicarbonato atua como mecanismo de defesa da invasão da corrente sangüínea por qualquer sobrecarga ácida ou alcalina. Se houver um excesso de ácido no plasma, a reserva de bicarbonato, por exemplo, se liga aos íons  $\text{H}^+$ , neutralizando-os. O íon bicarbonato pode ser consumido quase integralmente no processo de neutralização dos íons hidrogênio, pois o sistema  $\text{PCO}_2$ /bicarbonato é aberto e o ácido carbônico, um ácido volátil.

Ao contrário, os demais sistemas tampão do sangue (entre os quais a hemoglobina, as proteínas, os fosfatos, os sulfatos etc.) são agrupados em um único sistema fechado, no qual a soma  $\text{HBuf} + \text{Buf}^-$  permanece constante.



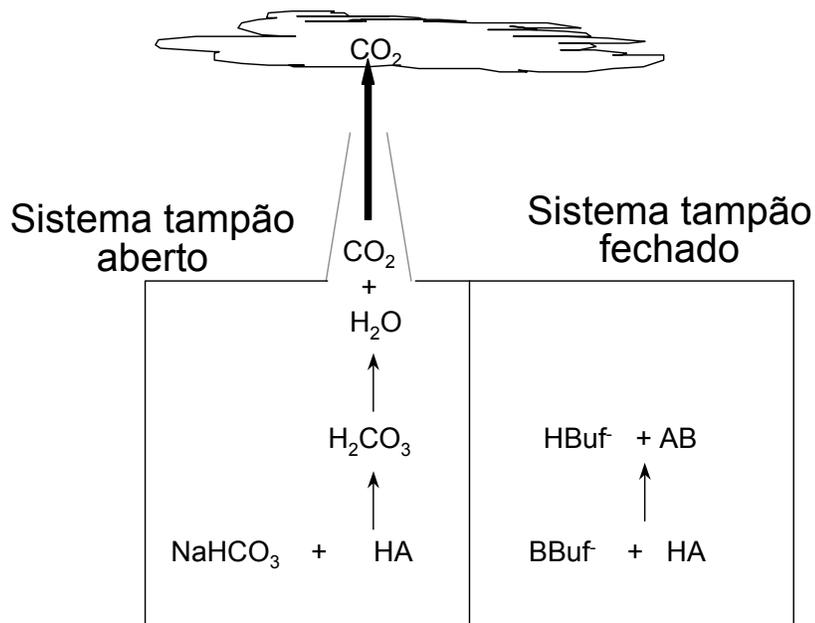
**FIG. 1** - O transporte de  $\text{CO}_2$  no sangue venoso se faz em sua maior parte sob a forma de bicarbonado (1) e sob a forma de carbomino-hemoglobina (2). Somente uma fração mínima é transportada com  $\text{CO}_2$  livre (3).

Ao contrário dos sistemas tampão não-bicarbonato nos quais a soma  $\text{HBuf} + \text{Buf}$  permanece constante, a quantidade total de  $\text{CO}_2$  ( $\text{TCO}_2$ ) do sistema  $\text{PCO}_2$ /bicarbonato se reduz, pois o sistema aberto permite a eliminação de  $\text{CO}_2$  pelo desvio da reação para a esquerda.

Ao contrário do que acontece com a molécula de  $\text{CO}_2$  livre que difunde-se facilmente pelos líquidos orgânicos e cuja ação sobre o centro respiratório é extremamente sensível, o íon bicarbonato é um íon pesado com carga negativa e que transita com dificuldade pelos tecidos orgânicos. Por outro lado, migra passivamente em permuta pelo cloro na membrana eritrocitária e move-se livremente entre o líquido extracelular e o líquido plasmático. O bicarbonato é gerado pela hidratação do  $\text{CO}_2$  e subsequente ionização do ácido carbônico.



Esta reação se processa em praticamente todas as células, mas principalmente naquelas ricas em anidrase carbônica (a . c.) como as hemácias, as células parietais do estômago e o tecido renal.



**FIG. 2** - O sistema tampão bicarbonato/ácido é um sistema aberto pelo controle de  $\text{PCO}_2$  pela ventilação pulmonar. Ao contrário, os demais sistemas tampão do sangue são sistemas fechados, sendo constante a soma de  $\text{Hbuf} + \text{Buf}^-$ .

Estima-se que a concentração de bicarbonato intracelular seja, em média, de 12 a 16mEq/L, pouco mais que a metade da concentração no plasma e no líquido intersticial.

A quantidade total de  $\text{HCO}_3^-$  disponível no organismo é de aproximadamente 1.000mEq e a quantidade imediatamente disponível de reserva de bicarbonato é de aproximadamente 450mEq em 15 litros de líquido extracelular. O bicarbonato plasmático é utilizado como índice de alterações metabólicas do equilíbrio ácido-básico, isto é, do acúmulo ou da perda de ácidos fixos pelo organismo como um todo.

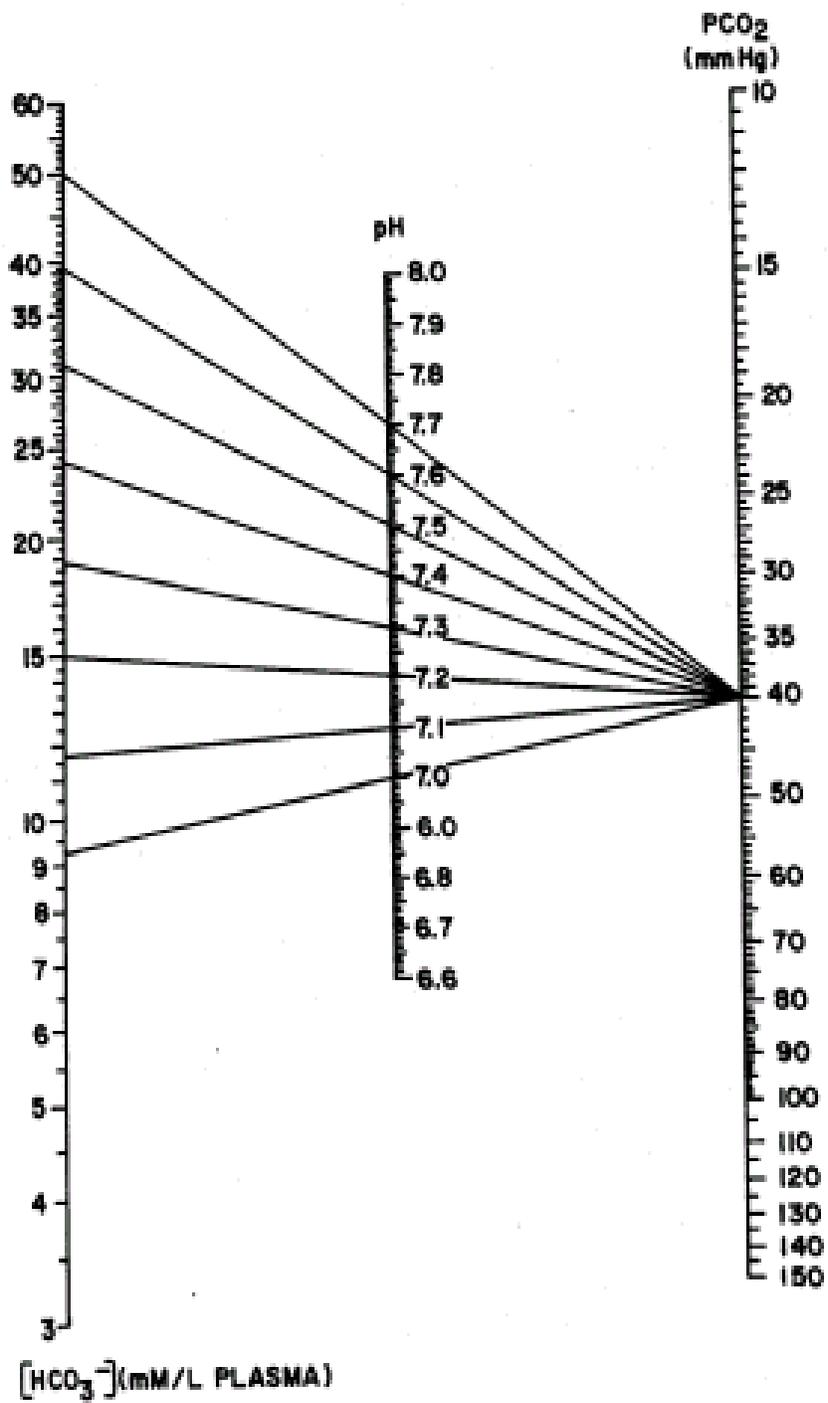


FIG. 3 - Nomograma de alinhamento de Siggaard-Andersen.

## CONCEITO DE DIFERENÇA DE BASE

O aumento ou a redução do bicarbonato plasmático expressa as variações que ocorrem no sistema tampão ácido carbônico/bicarbonato. Ocorre que este sistema tampão responde somente por 70% de todos os sistemas tampão do sangue, entre os quais figuram, entre outros, a hemoglobina, as proteínas, os fosfatos e os sulfatos. Portanto, a diferença entre o bicarbonato plasmático medido e o bicarbonato plasmático normal (24mEq/L) não expressa o excesso ou o déficit de base do sangue porque se limita ao resultado da variação das bases totais sobre um único sistema tampão (2,3).

Por este motivo, foi desenvolvido o conceito de diferença de base (DB), que expressa o valor total do excesso ou déficit de base no sangue. Do ponto de vista prático, a DB pode ser obtida pelo nomograma de alinhamento de Siggaard-Andersen (Fig. 3), que nada mais é do que a expressão gráfica da equação de Henderson-Hasselbalch acrescida da grade de diferença de base (DB)(11).

Neste nomograma, a partir do pH e da PCO<sub>2</sub> medidos no sangue, é possível calcular o CO<sub>2</sub> total (TCO<sub>2</sub>), o bicarbonato plasmático ([HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]) e a diferença de base (DB). Note-se que para cada conjunto de pH e PCO<sub>2</sub> a DB será variável dependendo da taxa de hemoglobina, o segundo mais importante sistema tampão do sangue. Observe-se que a anemia reduz a diferença de base mais significativamente na presença de acidose (pH<7,2).

## EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE NORMAL E A EQUAÇÃO DE HENDERSON-HSSELBALCH

$$PH = pK + \log \frac{BASE}{ÁCIDO}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{1,2}$$

$$pH = 6,1 + \log 20$$

$$pH = 6,1 + 1,3$$

$$pH = 7,4$$

## ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Denomina-se **acidemia** ao estado em que o pH do sangue é inferior a 7,35, e **basemia** ou **alcalemia** ao estado em que o pH do sangue é maior que 7,45. Pode-se observar pela equação de Henderson-Hasselbalch que a acidemia pode ocorrer por uma redução do  $[\text{HCO}_3^-]$ , o que caracteriza uma alteração metabólica, ou por um aumento da  $\text{PCO}_2$ , o que expressa uma alteração respiratória. Da mesma forma, um aumento do pH pode estar associado ou a um aumento do  $[\text{HCO}_3^-]$  ou a uma redução de  $\text{PCO}_2$  do sangue.

### ACIDOSE METABÓLICA

Independentemente do tipo de ácido fixo acumulado no sangue (ácido láctico, ácido aceto-acético,  $\beta$ -hidroxibutírico, sulfúrico etc.), o que importa é o acúmulo de prótons (íons hidrogênio). Por isto, os íons lactato, acetato,  $\beta$ -hidroxibutirato etc. podem ser agrupados sob a denominação geral de Ânion ( $\text{A}^-$ ). Na acidose metabólica, há um aumento de  $\text{H}^+$  e  $\text{A}^-$ . A adição de um ácido forte ao sangue determina o seu tamponamento pelo sistema bicarbonato/ácido carbônico.

A reação do ácido forte com bicarbonato de sódio gera um sal inerte de sódio, que dependerá do tipo de ânion. Gera, ainda, ácido carbônico, que produz gás carbônico e água rapidamente eliminados pelos pulmões e pelo rim. É possível “apagar” o excesso de ácidos fortes anormalmente produzidos no organismo pelo consumo de bicarbonato. Este mecanismo traz, intrinsecamente, algum custo, diminuindo as reservas de base (bicarbonato). Na equação de Henderson-Hasselbalch haverá então uma redução do numerador do normal de 24mEq/L para algo, por exemplo, em torno de 12mEq/L/

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{BASE}}{\text{ÁCIDO}}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{12}{1,2}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log 10$$

$$\text{pH} = 6,1 + 1,0$$

$$\text{pH} = 7,1$$

Na acidose metabólica o pH está diminuído, mas muito menos intensamente do que se o ácido fixo tivesse sido adicionado a um sangue hipotético, desprovido de qualquer sistema tampão. A adição de 12mEq de um ácido forte a um litro de uma solução sem sistema tampão produziria um pH de 1,92, acidez incompatível com a vida.

A acidose metabólica é o mais freqüente desvio do equilíbrio ácido-básico encontrado na prática clínica. Os quadros mais freqüentes são:

1. Cetoacidose diabética
2. Acidose láctica
3. Acidose renal

Quadros menos intensos e clinicamente menos expressivos podem ocorrer em situações de febre ou jejum prolongado.

## **CETOACIDOSE DIABÉTICA**

Freqüentemente, intervenções cirúrgicas são realizadas em pacientes diabéticos. O estresse da cirurgia, o jejum prolongado, a interação medicamentosa e, às vezes, o inadequado controle do paciente no período pós-operatório podem induzir à cetoacidose ou a crises hipoglicêmicas.

No paciente diabético, em virtude da atuação ineficaz ou da ausência de insulina no metabolismo dos hidratos de carbono, a glicose não é adequadamente metabolizada pelo ciclo de Krebs. Com isso, não há produção suficiente de oxalacetato e, conseqüentemente, ocorre acúmulo da acetil-coenzima A, produto intermediário do metabolismo dos ácidos graxos.

O acúmulo de acetil-coenzima A causa a produção, no fígado, de elevadas quantidades de acetona, de aceto-acetato e de  $\beta$ -hidroxibutirato.

As três substâncias, aceto-acetato,  $\beta$ -hidroxibutirato e acetona, são conhecidas coletivamente como corpos cetônicos ou “cetonas”.

A concentração total de corpos cetônicos no sangue humano de indivíduos bem alimentados não passa normalmente de 1 mg/100ml. A perda urinária é inferior a 1mg em 24 horas. A presença de quantidades maiores de corpos cetônicos no sangue ou na urina é conhecida, respectivamente, por *cetonemia* (ou *hipercetonemia*) e *cetonúria*. A condição geral é chamada *cetose*. O corpo cetônico predominante na cetose é o  $\beta$ -hidroxibutirato. Os ácidos aceto-acético e  $\beta$ -hidroxibutírico são ácidos fortes que, quando presentes no sangue e nos tecidos, levam a um estado conhecido como ceto-acidose. No diabetes não controlado pode ser fatal.

O controle do paciente diabético no período pós-operatório é feito pela medida da glicosúria e/ou da glicemia à beira do leito de quatro em quatro horas. A quantidade de insulina simples administrada vai depender dos resultados de glicosúria e/ou de glicemia.

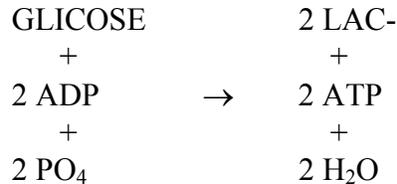
Procura-se evitar o uso de insulina NPH porque há um menor controle dos níveis de glicemia nas 24 horas. Procura-se também não administrar a insulina simples no soro simultaneamente com o soro glicosado, dada a possibilidade da interrupção da venóclise quando a glicose será metabolizada antes que cesse a ação da insulina, o que poderá induzir uma crise hipoglicêmica.

Na cetoacidose diabética, a hidratação do paciente e a administração da insulina são, geralmente, suficientes para corrigir o problema de base; havendo uma função renal adequada, a normalização do equilíbrio ácido-básico é a regra, sendo a administração de bicarbonato raramente necessária.

## **ACIDOSE LÁCTICA**

No metabolismo aeróbico dos hidratos de carbono (glicólise aeróbica) o piruvato é oxidado para  $\text{CO}_2$  e água no processo conhecido como fosforilação oxidativa pelo ciclo tricarboxílico, mais conhecido como ciclo de Krebs. A oxidação do piruvato neste ciclo determina a produção de 38 ligações fosfato de alta energia (ATP = adenosina-trifosfato), responsáveis por aproximadamente 290Kcal por mol de glicose oxidada nos tecidos.

Na ausência de oxigênio, o piruvato não tem condições de ingressar no ciclo tricarboxílico, e segue por uma via alternativa, o ciclo de Embden-Meyerhof, também conhecido com glicólise anaeróbica.



Todas as enzimas da via de Embden-Meyerhof são encontradas na fração extramitocondrial solúvel das células, ao contrário da fosforilação oxidativa, na qual o piruvato deve ser transferido para dentro da mitocôndria, onde se processa a combustão aeróbica do ciclo de Krebs. A glicólise anaeróbica produz somente duas ligações fosfato de alta energia (ATP) para cada molécula-grama de glicose metabolizada. Isto indica que a falta de oxigênio nos tecidos impede a adequada utilização do potencial energético de combustão de glicose, sendo esta via metabólica uma alternativa emergencial e precária.

A glicólise anaeróbica ocorre quando a pressão parcial de oxigênio nos tecidos é inferior a 20mm Hg. Esta hipóxia pode ocorrer por três mecanismos fundamentais.

1. Hipóxia por oxigenação adequada do sangue, mas fluxo tecidual insuficiente.

Esta situação pode ser encontrada em condições de baixo débito cardíaco, determinadas por falta de volume circulante (grandes hemorragias, desidratações extremas), ou por falência da bomba cardíaca (choque cardiogênico).

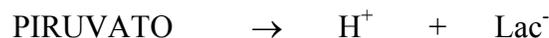
2. Hipóxia por fluxo tecidual adequado, mas conteúdo de oxigênio no sangue insuficiente.

Esta situação ocorre em pacientes com reduzido potencial de transporte de oxigênio, por perda de hemoglobina (anemias extremas) ou ainda em pacientes com concentração de hemoglobina normal, mas com acentuada dessaturação resultando em grave hipoxemia, freqüentemente encontrada nos casos em que o intercâmbio gasoso pulmonar está comprometido por pneumopatia grave.

3. Hipóxia por fluxo tecidual adequado, conteúdo de oxigênio do sangue arterial normal, mas incapacidade de liberação do oxigênio pela hemoglobina.

Esta situação, muito mais rara, pode ocorrer em casos de extremo desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda, como na hipotermia profunda, na alcalose extrema ou, ainda, na redução do fosfato orgânico intra-eritrocitário, o 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).

A conseqüência final da glicólise anaeróbica, independentemente da causa, é o acúmulo de ácido láctico.



## ACIDOSE RENAL

Diariamente, pela ingestão e pelo metabolismo, o organismo gera um excesso de íons hidrogênio. A maior parte deste  $H^+$  provém de aminoácidos com radicais de enxofre (metionina, cisteína), que são metabolizados para ácido sulfúrico ( $H_2OSO_4$ ).

Esta produção de ácidos, que varia de 50 a 100mEq por dia, é inteiramente tamponada, reduzindo-se a concentração de bicarbonato em igual quantidade. Para repor o bicarbonato, o rim necessita excretar diariamente de 50 a 100mEq de  $H^+$ . Um igual número de  $HCO_3^-$  é gerado para cada  $H^+$  secretado pelo néfron distal.

Outra forma de excreção de prótons é o mecanismo de formação de amônia, pelo qual o ácido se liga ao  $NH_3$  para formar  $NH_4^+$

Além da excreção da produção diária de  $H^+$ , o rim deve recuperar todo o bicarbonato que passa pelo túbulo renal. Assim, admitindo-se uma filtração glomerular de 180L/dia e sabendo-se que o bicarbonato plasmático é de 24mEq/L, filtram-se diariamente aproximadamente 4.300mEq de bicarbonato. A perda deste bicarbonato na urina levaria a uma redução do pH do sangue a níveis incompatível com a vida. Mesmo pequenas perdas de bicarbonato redundariam em redução do pH do sangue a níveis incompatíveis com vida. Mesmo pequenas perdas de bicarbonato redundariam em redução do pH do sangue, e alcalinização da urina. É imperativo, portanto, que se estabeleça, no túbulo renal, um mecanismo de recuperação de bicarbonato, e acidificação da urina.

Em geral, a acidose metabólica ocorre quando há comprometimento da filtração glomerular abaixo de 25ml/100ml. Nestas condições, a creatinina plasmática se eleva acima de 3 a 4mg%. Além da creatinina, há elevação de outras substâncias, particularmente fosfatos, sulfatos e ácidos orgânicos (os ânions residuais), que aumentam no sangue. É possível calcular os ânions residuais (anion gap). Eles representam a diferença entre os cátions medidos (principalmente o sódio) e os ânions medidos (principalmente o bicarbonato e o cloro).

$$\hat{A}NIONS\ RESIDUAIS = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-)$$

Em indivíduos normais:

$$\begin{aligned}\hat{A}NIONS\ RESIDUAIS &= 140 - (24+100) \\ &= 16mEq/L\end{aligned}$$

O aumento acima de 16mEq/L dos ânions residuais na acidose metabólica significa que houve adição de ácidos orgânicos. Além da insuficiência renal, outras situações podem levar ao aumento de ânions residuais com a acidose diabética, a acidose láctica ou intoxicações.

## ACIDOSE METABÓLICA HIPERCLORÊMICA

A acidose metabólica associada a um valor normal de ânions residuais significa que a redução do bicarbonato está necessariamente associada a um aumento do íon cloro. A acidose metabólica hiperclorêmica ocorre ou por ganho excessivo de cloro ou por perda excessiva de bicarbonato.

### **Hipercloremia por Ganho Excessivo de Cloro**

A hipercloremia pode ocorrer por administração de cloro, como HCl, ou cloreto de amônia. Também a administração de grandes quantidades de soro fisiológicos ( $\text{Na}^+ = 154\text{mEq/L}$  e  $\text{Cl}^- = 154\text{mEq/L}$ ) pode induzir acidose hiperclorêmica. Pacientes portadores de ureterossigmoidostomia freqüentemente desenvolvem acidose metabólica hiperclorêmica e hipocalêmica. O mecanismo básico é o seguinte: a uréia da urina desdobra-se no tubo intestinal, formando cloreto de amônia, que é absorvido no sangue, produzindo uma acidose semelhante àquela produzida por administração parenteral de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , o paciente perde grande quantidade de potássio, pois, ao contrário do cloreto de sódio e da uréia, aquele íon não é reabsorvido pela mucosa intestinal. Além disso, o paciente freqüentemente apresenta diarreia, que também propicia grandes perdas de potássio.

### **Hipercloremia por Perda Excessiva de Bicarbonato**

A perda gastrointestinal de álcalis ocorre pela perda de fluido abaixo do piloro. Como resultado de diarreia, ou perda de secreção biliar, pancreática ou intestinal (por fistula, drenagem ou vômitos na presença de obstrução intestinal) pode surgir uma acidose metabólica hiperclorêmica. A perda de bicarbonato pelo sistema gastrointestinal é compensada por uma maior retenção renal de cloro, o que determina um valor normal de ânions residuais.

## **TRATAMENTO DA ACIDOSE METABÓLICA**

Na acidose metabólica, o tamponamento se processa pelo sistema bicarbonato/ácido carbônico e pelos sistemas tampão não-bicarbonato, principalmente a hemoglobina.

Por este motivo, a correção total da acidose deve se basear na diferença de base (DB) total do sangue e não simplesmente no déficit de bicarbonato expresso pelo numerador da equação de Henderson-Hasselbalch.

Mellemggaard e Astrup propuseram uma equação para corrigir o déficit de base da acidose metabólica, baseada na premissa de que 30% do peso corpóreo é volume de água extracelular comprometida pela acidose e que deve sofrer correção baseada no déficit de base no sangue (7).

$$\text{N}^\circ \text{ mEq NaHCO}_3 = \text{Peso (kg)} \times 0,3 \times [\text{DB}]$$

A prática tem mostrado que o uso dos valores determinados por esta equação tende a supercorrigir o desvio metabólico, levando a uma alcalose metabólica; tende também a causar hipernatremia com hiperosmolaridade, por causa do sódio que

acompanha o bicarbonato, efeito nem sempre desejável em pacientes já comprometidos (hiperosmolaridade do diabetes descompensado, quadros neurológicos com edema cerebral, insuficiência renal e insuficiência cardíaca congestiva).

Na realidade, na medida em que se processa a correção do equilíbrio ácido-básico, também se atua sobre a causa subjacente do desvio metabólico, de forma que há uma correção fisiológica concomitante. Desta forma, na prática clínica, tem-se corrigido a acidose metabólica com a metade da dose calculada pela equação de Mellemgard e Astrup, seguida de gasometria arterial, que aponta necessidade ou não de nova correção. De maneira geral, acidoses metabólicas com diferenças de bases inferiores a  $-5\text{mEq/L}$  não são corrigidas com bicarbonato de sódio, esperando-se que o equilíbrio fisiológico se restabeleça com o tratamento do problema de base. Recentemente, os efeitos adversos do bicarbonato associados ao indesejável desvio da curva de dissociação de hemoglobina para a esquerda têm limitado o uso de bicarbonato de sódio no tratamento da acidose metabólica. A orientação atual é que o seu uso seja indicado quando o grau de acidemia presente impeça a atuação de drogas vasoativas em pacientes hemodinamicamente instáveis (pH abaixo de 7,1). Em circunstâncias outras e com função renal preservada, a correção da patologia de base será suficiente para normalizar o desvio ácido-básico.

### COMPENSAÇÃO RESPIRATÓRIA ACIDOSE METABÓLICA

Normalmente, a redução do pH do sangue estimula diretamente o centro respiratório, determinando uma hiperventilação pulmonar. A remoção de gás carbônico do alvéolo se reflete na redução da pressão parcial de gás carbônico no sangue, que, por sua vez, reduz a concentração de ácido carbônico, o denominador da equação de Henderson-Hasselbalch.

A relação entre a pressão parcial de gás carbônico no sangue, expressa em mmHg, e a concentração de ácido carbônico, em mEq/L, guarda uma correlação linear expressa por uma constante de proporcionalidade  $\alpha$ , que resulta de dois fatores: coeficiente de solubilidade do gás carbônico nos líquidos e coeficiente de conversão de unidade de mm Hg para mEq/L. O coeficiente de proporcionalidade  $\alpha$  é igual a 0,03.

Assim, em condições normais, tem-se:

$$\begin{aligned} \text{HHCO}_3 \text{ (mEq/L)} &= \alpha \times \text{PCO}_2 \text{ (mm Hg)} \\ \text{HHCO}_3 &= 0,03 \times \text{PCO}_2 \\ \text{HHCO}_3 &= 0,03 \times 40 \\ \text{HHCO}_3 &= 1,2\text{mEq/L} \end{aligned}$$

Quando o paciente hiperventila, a pressão parcial do gás carbônico no sangue arterial passa, por exemplo, para 20mm Hg. Nestas condições, o ácido carbônico passa para 0.6mEq/L.

$$\begin{aligned} \text{HHCO}_3 &= 0,03 \times 20 \\ \text{HHCO}_3 &= 0,62\text{mEq/L} \end{aligned}$$

A equação de Henderson-Hasselbalch, para um paciente com acidose metabólica e compensação respiratória ideal, é a seguinte:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{BASE}}{\text{ÁCIDO}}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{12}{0,62}$$

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

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

$$\text{pH} = 7,4$$

Como se vê, na acidose metabólica, o sangue pode ter o seu pH totalmente compensado por uma alcalose respiratória.

Normalmente, esta compensação é parcial, no sentido de reduzir o grau de acidemia determinado pelos ácidos fixos. Em casos de extrema redução de bicarbonato, a hiperventilação é notável, sendo conhecida como respiração de *Kussmaul*.

## **ALCALOSE METABÓLICA**

A alcalose metabólica é uma situação clínica muito pouco freqüente e ocorre essencialmente em duas situações:

1. Administração excessiva de bicarbonato de sódio.
2. Perda de cloro por obstrução gastrointestinal alta.

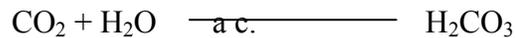
### **ALCALOSE METABÓLICA POR ADMINISTRAÇÃO EXCESSIVA DE BICARBONATO**

Esta iatrogenia ocorre por administração indiscriminada de bicarbonato de sódio, principalmente sem controle gasométrico.

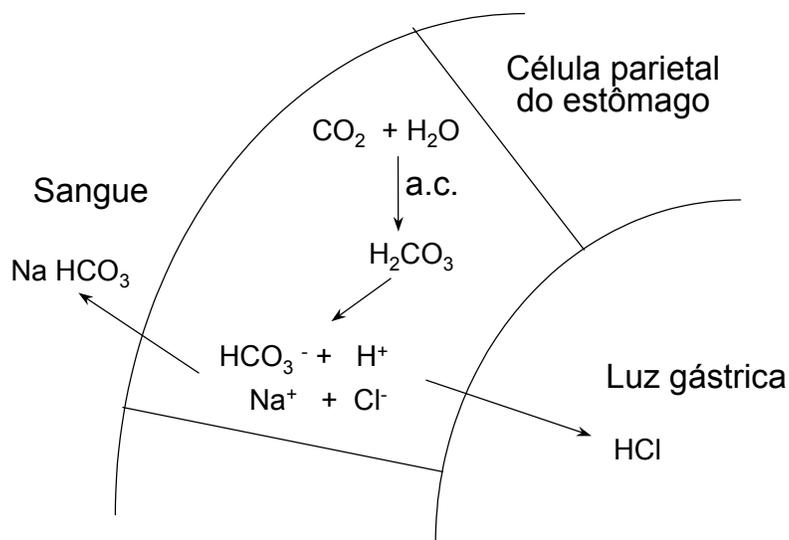
A literatura anota casos desastrosos, em que, nas manobras de reanimação, a excessiva administração de bicarbonato levou à hiperosmolaridade aguda (350mOsm/L), com bicarbonato plasmático acima de 50mEq/L e pH atingindo níveis de 7,54. A recuperação de pacientes com parada cardiorrespiratória e que receberam quantidades excessivas de bicarbonato de sódio é menor que em pacientes cuja normalização da acidemia se fez por hiperventilação mecânica (em sua mais recente normatização no atendimento à parada cardiorrespiratória, a American Heart Association não recomenda o uso de bicarbonato) (1).

### **ALCALOSE METABÓLICA POR OBSTRUÇÃO GASTROINTESTINAL ALTA**

A perda de ácido clorídrico por vômitos incoercíveis, como na obstrução gastrointestinal alta, leva à alcalose metabólica. O mecanismo fisiopatológico desta alcalose tem sede nas células parietais do estômago. Ali, sob a ação da enzima anidrase carbônica (a .c.), forma-se ácido carbônico a partir de água e gás carbônico.



Este se dissocia em íons hidrogênio e bicarbonato. O íon hidrogênio, juntamente com o íon cloro, migra para a luz do estômago. Para cada molécula de HCl formada e perdida no estômago, há produção de uma molécula de bicarbonato que passa da célula parietal para o sangue.



**FIG. 4** - Mecanismo que gera o bicarbonato de sódio, quando ácido clorídrico é perdido da luz gástrica elevando à alcalose metabólica.

O excesso de bicarbonato plasmático pós-prandial é chamado “maré alcalina” e tende a regredir quando os sucos pancreático e biliar, reconhecidamente alcalinos, são formados e secretados no subsequente passo da digestão. Na obstrução gastrointestinal alta, o ácido clorídrico é perdido por vômitos persistentes e não consegue neutralizar os sucos alcalinos e, conseqüentemente, a alcalose do sangue. Por exemplo, o aumento de bicarbonato plasmático de 24 para 48mEq/L determina as seguintes alterações na equação de Henderson-Hasselbach:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{BASE}}{\text{ÁCIDO}}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{48}{1,2}$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log 40$$

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

$$\text{pH} = 7,7$$

Na alcalose metabólica, a alcalemia está associada a um excesso de íons bicarbonato.

Da mesma forma que na acidose metabólica, nos estados mais avançados pode haver uma compensação respiratória, agora com hipoventilação alveolar, expressa por retenção de gás carbônico por uma respiração mais lenta e superficial.

Entretanto, a compensação respiratória na alcalose metabólica não é tão intensa e dramática quanto na acidose metabólica.

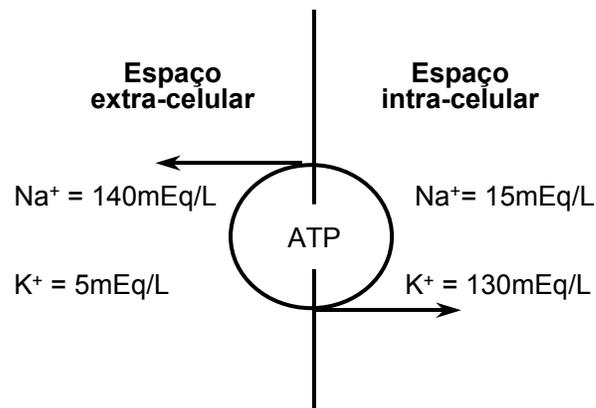
### **ALCALOSE HIPOCALÊMICA**

Um aspecto relevante que acompanha a alcalose metabólica é a hipopotassemia, que pode ser determinada por dois processos, um na membrana celular e o outro na circunvolução distal do túbulo renal.

#### **a) Alterações na Membrana Celular**

Embora a membrana celular seja permeável à água e aos eletrólitos, os íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  dentro e fora da célula são mantidos em concentrações diferentes, embora respeitando o equilíbrio elétrico dos dois lados da membrana.

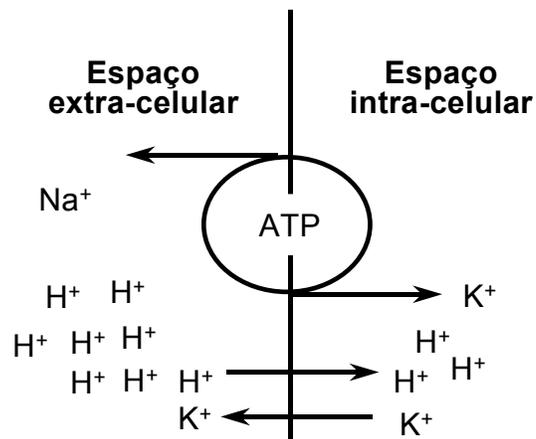
Este mecanismo, que mantém constantes as concentrações catiônicas dos dois lados da membrana, depende do transporte ativo destes íons por um processo energia-dependente conhecido como “bomba de sódio”.



**FIG. 5** - Mecanismo de funcionamento da bomba de sódio

A membrana celular é permeável ao íon hidrogênio e ao ser reduzido no espaço extracelular pela alcalose metabólica, há uma migração de hidrogênio de dentro para fora da célula.

Para manter o equilíbrio elétrico dos dois lados da membrana, o íon potássio migra de fora para dentro da célula, determinando uma queda do potássio extracelular e conseqüente hipocalcemia.



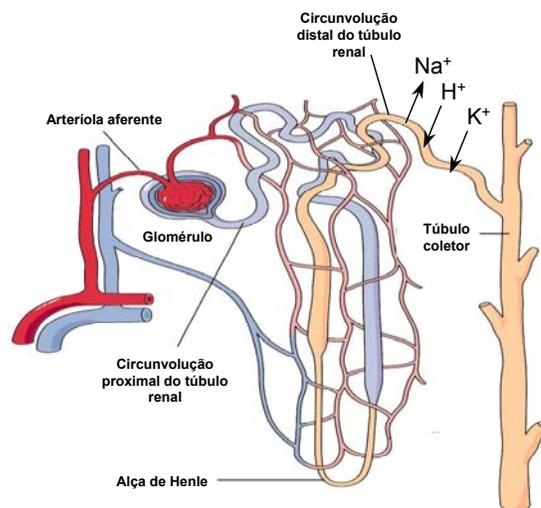
**FIG. 5** - Mecanismo de hiperpotassemia associada à acidose. O mecanismo inverso (hipocalcemia ocorre nos estados de alcalose).

### b) Alterações na Circunvolução Distal do Túbulo Renal.

Sob efeito da aldosterona, há reabsorção de sódio ao nível da circunvolução distal do túbulo renal.

A reabsorção de sódio do ultrafiltrado glomerular é quase completa, particularmente em quadros de hiponatremia. Para cada íon de sódio reabsorvido, elimina-se um íon potássio ou um íon hidrogênio. A eliminação preferencial de potássio ou de hidrogênio depende do equilíbrio ácido-básico e da disponibilidade destes íons no líquido extracelular. Assim, nos casos de alcalose, nos quais o acúmulo de bicarbonato gera carência de  $H^+$  no espaço extracelular, o íon potássio é preferencialmente permutado pelo sódio e, desta forma, perdido para a luz do túbulo renal. Esta perda de potássio também leva à hipocalêmia. Por outro lado, a menor eliminação de íons hidrogênio determina uma menor acidificação da urina que, em casos avançados, pode se tornar alcalina (alcalúria). Nas fases ainda mais avançadas de alcalose metabólica, o potássio torna-se tão baixo que, telcologicamente, o rim deixaria de excretá-lo em favor dos íons  $H^+$  que novamente acidificariam a urina, um fenômeno extremo conhecido como *Acidúria Paradoxal*.

Nos estados de acidose, ocorrem mecanismos inversos no equilíbrio entre o potássio e o hidrogênio, tanto ao nível da membrana celular, como do néfron distal.



**FIG. 5** - Mecanismo de excreção preferencial de potássio na alcalose, um estado chamado alcalose hipocalêmica.

Como os estados de hipo e hiperpotassemia se acompanham de manifestações clínicas importantes no sistema nervoso central, e principalmente no ritmo cardíaco (arritmia ventricular na hipocalemia e assistolia na hipercalemia), é imperativo não negligenciar o metabolismo do potássio no tratamento dos desvios do equilíbrio ácido-básico.

É importante lembrar que, independentemente do tipo ou da etiologia, todo estado de acidose se acompanha de hipercalemia e todo estado de alcalose se acompanha de hipocalemia.

## **TRATAMENTO DA ALCALOSE METABÓLICA**

Neste tratamento, torna-se a mesma equação de *Mellemgard e Astrup* utilizando-se o valor absoluto da diferença de base calculada.

Administra-se cloreto de amônia ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), que é transformado em amônia ( $\text{NH}_3$ ) e ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ).

$$\text{N}^\circ \text{ mEq/L NH}_4\text{Cl} - \text{Peso (kg)} \times 0,3 \times [\text{DB}]$$

A amônia forma uréia metabolizada no ciclo da uréia. O ácido clorídrico reage com o excesso de bicarbonato, produzindo ácido carbônico que se transforma em água e gás carbônico, que por sua vez são facilmente eliminados pelos pulmões.

Também para este caso a dose administrada deve ser a metade da prevista na equação de *Mellemgard e Astrup*, seguida de nova gasometria arterial.

Pacientes com obstrução gastrointestinal alta, principalmente por neoplasia ou estenose cicatricial do piloro, freqüentemente chegam ao hospital em condições de desidratação e hipocalemia. Antes de qualquer intervenção cirúrgica visando corrigir a obstrução alta, os pacientes devem ser equilibrados hidroeletroliticamente e ter corrigida sua alcalose metabólica, caso contrário poderão ocorrer sérios problemas na indução anestésica e no período transoperatório.

## **ACIDOSE RESPIRATÓRIA**

A acidose respiratória ocorre por retenção de gás carbônico decorrente de insuficiência respiratória por hipoventilação alveolar.

Há uma diferença significativa entre a insuficiência respiratória aguda e a insuficiência respiratória crônica, de modo que cada quadro será analisado separadamente.

## **INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA**

A insuficiência respiratória aguda ocorre em indivíduos normais que, por algum motivo, sofrem hipoventilação alveolar. Entre elas destacam-se:

- 1) fatores extrapulmonares por disfunção do sistema nervoso central, como ocasionados por traumatismos cranioencefálicos, acidente vascular cerebral e

parada cardiorrespiratória e, ainda, em disfunção do centro respiratório por drogas, como nas tentativas de suicídio ou administrações iatrogênicas a pacientes idosos e sensíveis;

- 2) doenças do sistema nervoso periférico, como as poliorradiculoneurites e a síndrome de Guillain-Barré;
- 3) comprometimento da placa mioneural como a miastenia;
- 4) comprometimento dos músculos esqueléticos como as miopatias;
- 5) comprometimento da integridade do fole respiratório como ocorre nos traumatismos torácicos, no hemotórax, pneumotórax ou no hidrotórax de expressiva extensão;
- 6) nas alterações mecânicas resistivas ou capacitivas da estrutura pulmonar, principalmente na obstrução de vias aéreas por broncoespasmo, corpo estranho, queda de língua ou edema na glote.

É extenso o elenco das causas que determinam a insuficiência respiratória. Em todos os casos o resultado é previsível: retenção de gás carbônico por hipoventilação alveolar. Por exemplo, supondo-se que a pressão parcial de gás carbônico aumentasse de 40 para 80 mm Hg, o comportamento da equação de Henderson-Hasselbalch seria a seguinte:

$$PH = pK + \log \frac{BASE}{\text{ÁCIDO}}$$

$$pH = pK + \log \frac{BASE}{(\alpha) \times PCO_2}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \times 80}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{2,4}$$

$$pH = 6,1 + 1,0$$

$$pH = 7,1$$

A hipoventilação alveolar aumenta a concentração de ácido carbônico, havendo com isso significativa redução de pH.

## TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA

O tratamento consiste na pronta desobstrução das vias aéreas e no início da ventilação mecânica. Com isto, a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial volta ao normal de 40mm Hg e o pH é restabelecido em sua faixa de normalidade. Não é demais enfatizar que a ventilação mecânica deve ser instituída imediatamente, pois ao contrário o paciente pode entrar em hipóxia histotóxica com possíveis alterações irreversíveis do sistema nervoso central.

## INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA CRÔNICA

Este quadro é encontrado na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) quando, por rotura dos tabiques alveolares, formam-se cistos enfisematosos que diminuem a superfície alveolar, determinando a retenção de gás carbônico. Da mesma forma que na insuficiência respiratória aguda, aumenta o denominador da equação de Henderson-Hasselbalch. Entretanto, como o quadro se desenvolve insidiosa e progressivamente, desencadeia-se um mecanismo de compensação renal com retenção de bicarbonato e seu aumento no plasma. Desta forma, a retenção de gás carbônico sobre os níveis de pH é atenuada pela ação do bicarbonato.

Admitindo que a pressão parcial de gás carbônico passa a 40 para 80mm Hg durante um período de muitos anos, há concomitante aumento de bicarbonato, digamos de 24 para 36mmEq/L. Nestas condições, o pH final será de 7,28 em vez de 7,1, portanto mais próximo do normal do meio interno. Afinal, o que controla cataliticamente as reações intermediárias do metabolismo é a acidez do meio interno e não parâmetros isolados, tais como a pressão parcial de gás carbônico ou os níveis de bicarbonato plasmático.

$$PH = pK + \log \frac{BASE}{\acute{A}CIDO}$$

$$pH = pK + \log \frac{BASE}{(\alpha) \times PCO_2}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{36}{0,03 \times 80}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{36}{2,4}$$

$$pH = 7,28$$

Na insuficiência respiratória crônica há também uma adaptação bioquímica (aumento de hemoglobina) e hemodinâmica no sentido de aclimatizar o paciente a níveis significativos de hipoxemia.

## TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA CRÔNICA

Sempre que possível deve-se evitar submeter pacientes com insuficiência respiratória crônica à ventilação mecânica, uma vez que é extremamente difícil retirá-los do respirador.

Medidas paliativas, tais como administração de oxigênio em baixas concentrações (FIO<sub>2</sub> 26% a 28%), fluidificantes, broncodilatadores, fisioterapia respiratória e inalações devem ser empregadas agressivamente, no sentido de melhorar a ventilação alveolar. A alcalose metabólica que normalmente acompanha o quadro é um mecanismo de compensação e a diferença de base positiva não deve ser corrigida, dado o risco de levar o paciente à intensa acidemia com piora clínica.

Pacientes com insuficiência respiratória crônica são de difícil tratamento, mas a conduta conservadora, embora agressiva, deve ser a base da terapêutica.

## ALCALOSE RESPIRATÓRIA

A alcalose respiratória ocorre em duas circunstâncias:

1. Hiperventilação mecânica.
2. Hiperventilação histérica.

Em ambas as circunstâncias, há redução da pressão parcial de gás carbônico no alvéolo e, conseqüentemente, no sangue arterial. Por exemplo, se a hiperventilação pulmonar determina PCO<sub>2</sub> arterial de 20mm Hg (*Hipocapnia ou hipocarbia*), a equação de Henderson-Hasselbalch determina um pH alcalino.

$$PH = pK + \log \frac{BASE}{\acute{A}CIDO}$$

$$pH = pK + \log \frac{BASE}{(\alpha) \times PCO_2}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{0,03 \times 20}$$

$$pH = 6,1 + \log \frac{24}{0,6}$$

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 6,1 + \log 40 \\ \text{pH} &= 6,1 + 1,6 \\ \text{pH} &= 7,7 \end{aligned}$$

Um dos aspectos que tem sido enfatizado com a alcalose respiratória por hiperventilação mecânica é a possibilidade da ocorrência de hipocalcemia e arritmias ventriculares potencialmente fatais.

Embora esta eventualidade seja real, na prática clínica não se tem observado esta ocorrência. De uma maneira geral, o paciente, quando sob ventilação controlada, é deliberadamente mantido em hipocapnia com o objetivo de evitar movimentos inspiratórios espontâneos que possam interferir com o padrão ventilatório controlado pelo respirador. Pressões parciais de gás carbônico no sangue arterial ao redor de 30mm Hg são perfeitamente aceitáveis em pacientes sob ventilação mecânica. Em pacientes neurológicos, no sentido de reduzir o edema cerebral, tem-se trabalhado com  $\text{PCO}_2$  entre 25 e 28mm Hg sem, contudo, observar arritmias potencialmente graves. De qualquer forma, é fácil ajustar o respirador reduzindo o volume minuto respiratório.

O caso de hiperventilação histérica geralmente ocorre em pacientes jovens, objetivamente ansiosos e com rubor facial. Queixam-se de formigamento na ponta dos dedos e na região perioral. Em geral, uma atitude tranquilizadora é suficiente para corrigir a alcalose respiratória de natureza psicossomática.

## **HIPOXEMIA E ACIDOSE**

A hipoxemia é de risco, pois pode levar a hipóxia tecidual, acidose, deterioração de órgãos e sistemas e eventualmente a morte.

A energia disponível para as funções vitais do organismo é armazenada na forma de triglicérides, glicose, glicogênio, fosfocreatina e ATP. Sob forte estresse e em jejum prolongado o substrato energético é obtido pelo catabolismo dos componentes celulares. O oxigênio é essencial para o metabolismo dos triglicérides e da glicose. Em condições anaeróbicas a glicose gera ácido láctico que reduz o pH e bloqueia a maior parte das reações enzimáticas intracelulares. Moléculas de fosfocreatina e ATP mantidas principalmente em músculos esqueléticos tornam-se as fontes primárias de energia.

A redução da síntese de ATP por hipóxia inibe a bomba de sódio e o transporte ativo pelas membranas das células, que compromete a integridade celular. O potássio migra para fora e o sódio para dentro das células, o que cria um gradiente osmótico e inchaço da célula.

O acúmulo de ácido láctico que resulta de glicólise anaeróbica rompe as membranas dos lisossomas e o extravasamento de seu conteúdo compromete ainda mais a síntese protéica.

Uma deficiência energética prolongada leva a uma lesão celular irreversível e eventualmente a necrose dos tecidos e disfunção de órgãos e sistemas.