

Síndrome de Gitelman: um Distúrbio Ácido-base

Victoria Santolia Cardozo¹

Gabriel de Deus Queiroz²

Profa. Ms. Maria de Fátima Malizia Alves³

Resumo: A síndrome de Gitelman é uma rara tubulopatia distal de herança autossômica recessiva em que há um defeito específico na função renal, impedindo a habilidade renal de reabsorver sal e causa desequilíbrio em vários eletrólitos no corpo, como potássio, cálcio, magnésio, sódio e cloro. Os sintomas e a gravidade da doença podem variar de uma pessoa para outra e também de intensidade, mesmo entre membros da mesma família. Sintomas comuns incluem episódios de fadiga, câimbras, fraqueza muscular, às vezes acompanhado de problemas gastrointestinais como dor abdominal, náusea, vômito e alguns indivíduos apresentam poliúria. A maioria dos casos da Síndrome de Gitelman é causada por mutações no gene SLC12A3, herdado de maneira autossômica recessiva.

Abstract: Gitelman syndrome is a rare distal tubulopathy of autosomal recessive inheritance in which there is a specific defect in renal function, preventing the renal ability to reabsorb salt and causes imbalance in various electrolytes in the body such as potassium, calcium, magnesium, sodium and chlorine. The symptoms and severity of the disease can vary among subjects and also in intensity, even among the same family members. Common symptoms include episodes of fatigue, cramps, muscle weakness, sometimes followed by gastrointestinal problems such as abdominal pain, nausea, vomiting and some individuals also presents polyuria. Most cases of Gitelman's syndrome are caused by mutations in the autosomal recessive inherited SLC12A3 gene.

¹ Graduanda do 3º ano da Escola de Medicina Souza Marques, monitora da disciplina Iniciação à Prática Médica I.

² Graduando do 3º ano da Escola de Medicina Souza Marques, monitor da disciplina Iniciação à Prática Médica I.

³ Mestre em Bioquímica pela UERJ e professora da disciplina Iniciação à Prática Médica I na Escola de Medicina Souza Marques.

Introdução

A síndrome de Gitelman geralmente começa a se manifestar entre a última fase da infância (depois dos seis anos) e a idade adulta. Algumas pessoas não manifestam sintomas e outras podem desenvolver problemas crônicos que impactam diretamente na qualidade de vida. A fraqueza muscular, espasmos e câimbras são geralmente os sintomas mais frequentes. Mas também podem ocorrer fadiga, tontura, parestesia (principalmente na face) e dor muscular. Os episódios sintomáticos podem vir acompanhados de dor abdominal, vômitos, diarreia, constipação e febre. Alguns indivíduos apresentam polidipsia e poliúria, com vontade excessiva de urinar durante a noite. Alguns adultos afetados podem desenvolver calcificação das cartilagens das articulações. Essas ficam inchadas, quentes e vermelhas (MAZZEO *et al*, 2001; BRAUNWALD *et al*, 2009; KLEMMER, 2015).

Em indivíduos afetados que apresentam desequilíbrio eletrolítico, problemas cardíacos como arritmias podem ser desenvolvidos e se não tratados podem levar ao óbito. Esses problemas são resultado de um aumento no intervalo QT, medido no eletrocardiograma, que indica que o músculo cardíaco está demorando mais que o normal para repolarizar entre os batimentos (HALL, 2011).

Também pode ocorrer o rompimento do tecido muscular causando a liberação de conteúdo tóxico do músculo para o corpo, afetando principalmente os rins. Em casos mais raros, alguns indivíduos apresentam visão borrada, vertigem e ataxia (MAZZEO *et al*, 2001; BRAUNWALD *et al*, 2009).

Exames laboratoriais revelam hipocalemia, alcalose metabólica, hipomagnesemia e hipocalciúria.

É comum pacientes afetados apresentarem diminuição da pressão arterial, porém, ao longo do desenvolvimento da doença, a pressão tende a aumentar. Estudos indicam que esse sintoma está relacionado ao aumento da exposição à aldosterona e geralmente ocorre em pacientes com fatores de risco tradicionais para pressão alta. Pode ser necessário fazer uso da suplementação de potássio e magnésio (MAZZEO *et al*, 2001; MURRAY *et al*, 2002, MARTIN-MIGUEL *et al*, 2014; KLEMMER, 2015).

Causas

A maioria dos casos é causada por mutações no gene SLC12A3 localizado 16q13 e formado por 26 exons. Em uma minoria dos casos a alteração ocorre no gene CLCNKB (BRAUNWALD *et al*, 2009; MARTIN-MIGUEL *et al*, 2014).

O gene SLC12A3 produz uma proteína conhecida como co-transportador de NaCl tiazídico sensível (NCCT), localizado na parte apical da membrana das células do túbulo contorcido distal, que ajuda no transporte de sal pelos canais iônicos dos rins. Os canais iônicos regulam o movimento de eletrólitos como potássio e sódio em estruturas renais. Assim, uma mutação no gene provoca funcionamento anormal da proteína NCCT, impedindo a reabsorção de NaCl, causando sua excreção, associada à água, na urina. Dessa maneira, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado numa tentativa de aumentar a absorção de sódio, causando hipocalcemia, pois também aumenta a excreção de potássio (MURRAY *et al*, 2002; HALL, 2011; MARTINMIGUEL *et al*, 2014). A hipocalciúria é explicada pelo aumento passivo da absorção de cálcio e a hipomagnesemia é consequência da redução da expressão do gene TRPM6 no túbulo contorcido distal, causando diminuição na reabsorção de magnésio (MURRAY *et al*, 2002; HALL, 2011; MARTIN-MIGUEL *et al*, 2014; BAHIA, 2016).

Uma das muitas funções do rim é manter um volume e composição específicos dos fluídos do corpo ao reabsorver certos eletrólitos. Esses eletrólitos são necessários para várias funções, como contração muscular, formação de energia e maioria das reações bioquímicas. Os rins mantêm os níveis normais dos eletrólitos por meio da filtração do sangue, em sua estrutura chamada néfron. Cada néfron apresenta glomérulo e túbulo renal, onde são reabsorvidos eletrólitos como sódio, cloro e potássio do sangue, assegurando que não haja muita perda na urina. Na maioria dos casos, o túbulo contorcido distal, que faz parte do túbulo renal, é afetado e não consegue reabsorver adequadamente sais e minerais (HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015; BAHIA, 2016).

População Afetada

Homens e mulheres são afetados em valores equivalentes. A deficiência ocorre em aproximadamente 1:40.000 indivíduos caucasianos. Entretanto, muitos casos não são diagnosticados ou diagnosticados incorretamente, tornando difícil a determinação da verdadeira frequência da síndrome na população geral (MARTIN-MIGUEL *et al*, 2014; KLEMMER, 2015).

Doença Relacionada

A síndrome de Bartter é um termo genérico para um grupo de doenças raras causadas por defeitos específicos nas funções nos rins, que geram deficiência na reabsorção de sal, causando desequilíbrio eletrolítico,

geralmente de potássio, cálcio, magnésio, sódio e cloro. Os sintomas e gravidade podem variar de uma pessoa para outra podendo se manifestar desde o nascimento até a idade adulta (MARTIN-MIGUEL *et al*, 2014).

A síndrome de Bartter pode ser dividida em cinco subtipos e é, em sua maior parte, causada por mutações no gene *CLCNKB*, herdada de maneira autossômica recessiva. Apenas o subtipo 5 da síndrome é herdado de maneira dominante.

A hipocalciúria ajuda a diferenciar a síndrome de Gitelman da síndrome de Bartter. Isso se deve ao fato de 90% do cálcio filtrado ser reabsorvido na parte ascendente da alça de Henle e na síndrome de Bartter, o defeito na reabsorção de sódio e potássio na alça de Henle e aumento da sua distribuição para outras partes do néfron, podendo até causar nefroncalcinose. Assim, enquanto na síndrome de Gitelman são encontrados resultados de hipocalciúria, em Bartter os resultados indicam hipercalciúria e hipocalcemia (BRAUNWALD *et al*, 2009; MARTIN-MIGUEL *et al*, 2014).

A pseudo síndrome de Bartter é um termo genérico referente a certa condição que apresenta os mesmo sinais e sintomas das síndromes de Bartter e Gitelman, mas sem disfunção no túbulo renal. Essas condições incluem o uso de certos diuréticos, vômitos freqüentes como na bulimia e uso abusivo de laxantes.

Diagnóstico

O diagnóstico da síndrome de Gitelman é baseado em diferentes identificações de sintomas característicos, uma detalhada história do paciente, com uma avaliação clínica e uma variedade de exames espe-

cializados. O diagnóstico deve ser suspeitado após outras causas comuns de hipocalcemia e alcalose metabólica serem descartadas.

Testes clínicos e exames:

Exames laboratoriais que são usados para o diagnóstico incluem exame de sangue para determinar os níveis séricos de eletrólitos, especificamente baixos níveis de magnésio e/ou elevados níveis de renina e aldosterona. Além de exames de urina para determinar a presença de eletrólitos, como altos níveis de sódio e potássio e baixos níveis de cálcio.

Testes genéticos moleculares podem confirmar o diagnóstico da síndrome de Gitelman. Eles são capazes de detectar mutações em genes específicos que causam a doença, mas estão disponíveis apenas em laboratórios especializados em diagnósticos (MAZZEO *et al*, 2001; MARTIN-MIGUEL *et al*, 2014).

Condutas Terapêuticas

O tratamento é feito diretamente para os sintomas, de maneira que requer uma combinação de especialidades médicas. Pediatras e clínicos gerais, assim como nefrologistas, cardiologistas e outros profissionais da área de saúde, precisam trabalhar em conjunto. Além disso, aconselhamento genético pode ser útil para portadores da síndrome e para seus familiares.

Indivíduos que não desenvolvem sintomas geralmente não precisam de tratamento, mas é recomendável que façam acompanhamento uma ou duas vezes por ano. Todos os portadores da síndrome de Gitelman devem seguir uma dieta rica em sódio e potássio.

Não há cura para a síndrome de Gitelman e o tratamento padrão é o uso de suplementos orais de potássio e magnésio. Em alguns casos severos de câimbras musculares, magnésio pode ser administrado de forma intravenosa (BRAUNWALD *et al*, 2009).

Alguns pacientes podem utilizar medicamentos conhecidos como diuréticos poupadores de potássio, como espironolactona e amilorida. Esses fármacos aumentam a excreção de água na urina, mas retêm potássio, prevenindo a hipocalcemia.

Um anti-inflamatório não esteroide específico, conhecido como Indometacina, tem sido usado para o tratamento de crianças com a síndrome. Ele é normalmente usado para o tratamento da síndrome de Bartter, mas tem

sido usado também para Gitelman, em casos severos de deficiências no crescimento e em formas precoces da doença (BRUNTON *et al*, 2012).

Indivíduos afetados devem investigar fatores de risco para arritmias e aqueles que possuírem aumento no intervalo QT devem evitar fármacos que prolonguem ainda mais esse intervalo.

Equilíbrio Ácido-Básico

Há quatro tipos de distúrbios ácido-básicos que quando aparecem de maneira isolada são ditos puros: Acidose Metabólica, Acidose Respiratória, Alcalose Metabólica e Alcalose Respiratória.

Distúrbios ácido-básicos são situações em que a gasometria arterial se mostra alterada gerando repercussões não muito incisivas ou até com quadros mais graves nos pacientes e sendo muito normais na clínica.

Os distúrbios que estão relacionados a uma redução do pH plasmático são chamados de acidoses, enquanto distúrbios relacionados a um pH plasmático mais elevado são chamados de alcaloses. Enquanto isso, distúrbios relacionados a alterações nos níveis de CO₂ *são tidos como distúrbios ácido-básicos respiratórios, ao mesmo tempo, distúrbios ácido-básicos relacionados a mudanças no bicarbonato são tidos como metabólicos* (ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

Sistema Tampão

Para entender sobre os distúrbios ácido-básicos é bom entender como funciona o sistema tampão. O principal sistema tampão presente no compartimento extracelular e no plasma é o sistema bicarbonatodióxido de carbono. Nesse sistema o CO₂ funciona como ácido e o bicarbonato como base:



Nesse sistema o H⁺ *é tamponado pelo bicarbonato, indo a H₂CO₃*, que por ser um composto instável, logo vai a CO₂ e H₂O (pela enzima anidrase carbônica). Esse é um sistema aberto, o que é um motivo para ele ser tão importante, podendo ser regulado de diversas maneiras sendo uma delas a partir da respiração, alterando no CO₂. Com mais CO₂ a reação se desloca no sentido de formação de H⁺, com maior quantidade de H⁺ no plasma o pH tende a cair. Ainda pode acontecer o contrário, com uma diminuição de CO₂ a reação

se desloca no sentido da reposição desse CO₂, consumindo H⁺ o que fará com que haja menos H⁺ livre, tendendo ao aumento do pH (ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

Não é apenas o sistema bicarbonato-dióxido de carbono que atua como tampão. Nas hemácias, a hemoglobina atua como tampão e algumas proteínas plasmáticas também exercerem esse papel. Elas, juntamente ao bicarbonato, constituem o total de bases (buffer base) presentes no fluido extracelular. Base excess sinaliza um excesso ou déficit de bases dissolvidas no plasma sanguíneo. Se o valor for um número positivo, indica que há excesso de bases no plasma sanguíneo, caracterizando uma alcalose. Porém, se esse valor for um número negativo, há um déficit de bases dissolvidas no plasma sanguíneo, caracterizando uma acidose (MURRAY *et al*, 2002; ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; HALL, 2011).

Vale ressaltar que as células e os ossos também atuam na manutenção de pH em caso de mudanças bruscas, trocando H⁺ com o meio (por outros íons, como Na⁺ e K⁺), além dos rins, que atuam de maneira incisiva, como será visto adiante (BERNE *et al*, 2004; HALL, 2011; NELSON e COX, 2011).

Acidose Respiratória

A acidose respiratória possui como características o pH < 7,35 e níveis altos de CO₂ (PCO₂ > 45mmHg). A causa dessa acidose é exatamente o aumento de CO₂, em virtude normalmente de uma hipoventilação, o que fará com que o CO₂ se acumule, deslocando a reação do sistema bicarbonato-dióxido de carbono no sentido de formação de H⁺ e bicarbonato. Com o aumento acentuado de H⁺ haverá mais do mesmo livre, provocando uma baixa de pH.

Essa acidose ainda pode ser dividida em aguda ou crônica. Na acidose respiratória aguda há algo estimulando o aumento exacerbado de CO₂ de maneira intensa e repentina, como uma lesão que dificulte a respiração.

Na acidose respiratória crônica, há alguma situação que promova uma retenção crônica de CO₂, como DPOC em fase avançada, por exemplo, fazendo com que o corpo seja susceptível a níveis acima do normal de CO₂ de maneira constante, algumas vezes utilizando mecanismos compensatórios inclusive (BERNE *et al*, 2004; ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; NELSON e COX, 2011; HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

Alcalose Respiratória

A alcalose respiratória tem como características o $\text{pH} > 7,45$ e concentrações baixas de CO_2 ($\text{PCO}_2 < 35\text{mmHg}$). Ela é causada pela eliminação excessiva de CO_2 e pode ser considerada sinônimo de hiperventilação, porque promove essa saída brusca de CO_2 .

Níveis baixos de CO_2 fazem com que a reação do sistema bicarbonato-dióxido de carbono se desloque no sentido de formação de CO_2 para manter o equilíbrio, fazendo com que o bicarbonato e H^+ sejam consumidos em virtude da formação de CO_2 e H_2O . Porém, com esse H^+ sendo consumido, há menos do mesmo livre, alcalinizando o meio, que fica com pH mais elevado, caracterizando a alcalose.

Na alcalose aguda normalmente a causa é algum tipo de estresse ou ansiedade que estimula o centro respiratório, causando uma hiperventilação. Já na alcalose respiratória crônica, há algo estimulando uma hiperventilação contínua, o que é causado por algum fator que estimule continuamente o centro respiratório, gerando uma retirada continua acima do normal de CO_2 do corpo, por meio da respiração (BERNE *et al*, 2004; ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; NELSON e COX, 2011; HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

Acidose Metabólica

A acidose metabólica ocorre quando há excesso de H^+ que não é proveniente do aumento de CO_2 ou quando há queda de bicarbonato. O aumento de H^+ é a própria causa da acidose por diminuir o pH , já em relação à queda do bicarbonato, quando esse decresce há menos do mesmo para reagir com o H^+ no sistema bicarbonato-dióxido de carbono, conseqüentemente muito H^+ fica livre fazendo com que o mesmo acidifique o meio.

As acidoses metabólicas podem ser divididas em dois grandes grupos: com ânion gap alto e hiperclorêmicas.

Ânion gap é a diferença entre os cátions (sódio) e ânions (bicarbonato e cloro) presentes no sangue. Para que a eletro neutralidade do organismo seja mantida, a soma de todos os cátions do nosso corpo deve ser igual à soma de todos os ânions, porém, a soma do cloro com o bicarbonato não se iguala ao valor do sódio, faltando 11 unidades para isso. Essas 11 unidades faltantes são os ânions não mensuráveis, ou seja, não medidos pelos exames de sangue de rotina. Essa diferença que falta para igualar a soma de cátions e ânions (que corresponde aos ânions não mensuráveis) recebe o nome de ânion gap.

Considerando que o hiato aniônico corresponde aos ânions não mensuráveis, concluímos que este é constituído pelas proteínas plasmáticas (principalmente a albumina), pelo sulfato, fosfato e ácidos orgânicos (lático, cítrico e úrico).

O hiato aniônico é alterado de acordo com as variações na concentração dos eletrólitos do sangue. Assim, situações onde há aumento dos ânions não mensuráveis ou redução dos cátions não mensuráveis presentes no sangue, (por exemplo: cátions não mensuráveis potássio, cálcio, magnésio) promoverão e elevação do hiato aniônico. Por outro lado, aumento dos cátions não mensuráveis e aumento na concentração de cloro e bicarbonato, levam à redução do hiato aniônico.

Na acidose, o ácido em excesso se dissocia em H^+ e sua base conjugada, ou seja, um ânion que fará parte do hiato iônico. O H^+ desse ácido excedente é rapidamente tamponado pelo bicarbonato sanguíneo. O cloreto é um ânion rapidamente excretado pelos rins, porém os ânions diferentes do cloreto têm uma excreção bem mais lenta. Assim, o acúmulo desses ânions leva ao desenvolvimento de acidose metabólica com intervalo aniônico elevado. Esse tipo de acidose é mantida enquanto o ânion derivado da sobrecarga ácida permanecer na circulação sanguínea por diversos mecanismos, como quando o ânion não é filtrado pelo glomérulo, como por exemplo, na insuficiência renal crônica, ou quando ânion é filtrado mas rapidamente reabsorvido para a circulação sanguínea. Além de alterações em vias metabólicas que impedem que o ânion seja reutilizado pelo organismo, por exemplo, cetoacidose e acidose láctica.

A retenção de ácido com ânion diferente do cloreto promove a elevação do ânion gap, acima de 12. Nesses casos, a concentração plasmática de cloro não se altera e por essa razão essa acidose também é conhecida como acidose metabólica com ânion gap aumentado ou normoclorêmicas.

Já na acidose hiperclorêmica, o bicarbonato está consumido, pois foi usado para neutralizar o excesso de ácido ou foi perdido por via renal ou por via gastrointestinal. Enquanto o cloro está elevado, pois foi retido pelos rins em virtude da excreção do ânion conjugado ao ácido. Dessa forma, a retenção do cloro compensa a perda de bicarbonato contribuindo para a manutenção da eletro neutralidade do organismo. Como não há acúmulo de ânions não mensuráveis e a perda de bicarbonato é compensada pela retenção de cloro, o hiato aniônico não se altera.

Algo importante na clínica é a dosagem de ânion gap na urina, em que há uma diferença no equilíbrio. Isso acontece, pois na urina há um número muito menor de cátions, assim, esse Cl^- aumentado exercerá uma mudança brusca nesse ânion gap, o qual ficará muito mais negativo. Vale ressaltar que caso haja um problema na eliminação de H^+ , ao mesmo tempo haverá uma dificuldade de eliminação de Cl^- , visto que a eliminação de cloro é dependente da de H^+ (que é eliminado na forma de amônio), assim, caso o problema seja renal, não conseguindo eliminar H^+ , o AG urinário ficará positivo, porque a eliminação de cloro é definitiva no mesmo, com pouco de tal sendo eliminado, consequentemente a urina ficará mais positiva (BERNE *et al*, 2004; ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; NELSON e COX, 2011; HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

Alcalose Metabólica

A alcalose metabólica é um distúrbio onde existe falta de H^+ , em que o mesmo é perdido para o meio externo (como por exemplo, em vômitos) ou há a perda para as próprias células. Normalmente o HCO_3^- se encontra aumentado, e essa alcalose possui relação direta com hipo calemia. Vale ressaltar que a alcalose se mostra como um $\text{pH} > 7,45$, que é acima da faixa de normalidade.

Nesses distúrbios o HCO_3^- normalmente se encontra aumentado em virtude da baixa de H^+ . Com pouco H^+ para reagir com o HCO_3^- no sistema bicarbonato-dióxido de carbono, o HCO_3^- tende a acumular, e o pH se encontra alcalinizado em virtude da baixa de H^+ .

Em relação à hipocalemia, no néfron distal há a reabsorção de sódio na troca da excreção de H^+ e K^+ , quando há a depleção dos níveis de potássio há a necessidade de excreção de mais H^+ para que o sódio seja reabsorvido, o que acaba por diminuir os níveis de H^+ , gerando a alcalose. Por outro lado, na alcalose há a necessidade de excreção de K^+ para que ocorra a reabsorção de sódio, isso porque não há H^+ o suficiente para ser excretado, gerando hipocalemia. Pode ser visto, portanto que as duas situações estão fortemente atreladas.

Além disso, na alcalose metabólica pode ocorrer a acidúria paradoxal. Esse fato se deve a retenção de bicarbonato, que quando desconectado da urina, diminui a alcalinidade da mesma, fazendo com que essa se mostre mais

ácida. O mesmo acontece quando há a hipocalcemia, pelo mecanismo explicitado acima.

Um quadro muito importante em relação à alcalose metabólica é o vômito, que é responsável por uma retirada acentuada de H^+ , em virtude de sua acidez, fazendo com que haja menos H^+ disponível e gerando uma alcalose metabólica (BERNE *et al*, 2004; ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; NELSON e COX, 2011; HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

Regulação do Equilíbrio Ácido-Básico

A regulação de tal equilíbrio é feita para que o pH sanguíneo se mantenha em níveis que permitam ao corpo trabalhar de maneira eficiente, níveis esses que variam entre 7,35 e 7,45. Quando o pH não se encontra nessa faixa são ativados mecanismos compensatórios, os quais possuem como finalidade colocar o pH em seus níveis normais, sendo os principais mecanismos a compensação respiratória e a renal.

A compensação respiratória é a primeira a ser ativada, principalmente por tratar-se de um mecanismo mais simples, enquanto isso a compensação renal demora mais para ser ativada, porém, é bem mais eficiente (BERNE *et al*, 2004; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

Compensação Respiratória

Na compensação respiratória há a mudança do quadro (ou tentativa de) por meio da mudança nos níveis de CO_2 . Isso é eficiente, pois o CO_2 participa da reação do sistema bicarbonato-dióxido de carbono e quando há um aumento de seus níveis, a reação se desloca no sentido a consumir esse CO_2 , produzindo HCO_3^- e H^+ . Assim, há um aumento dos níveis de H^+ e conseqüentemente o pH do meio fica mais ácido.

Enquanto isso, quando há a diminuição dos níveis de CO_2 a reação é deslocada no sentido de formação desse, consumindo H^+ e conseqüentemente deixando o meio mais alcalino.

Entendendo como o CO_2 funciona na regulação do sistema bicarbonato-dióxido de carbono, vemos como a respiração atua na regulação do pH. Quando o pH se encontra mais elevado, um pH mais alcalino ($pH > 7,45$), há o estímulo dos quimiorreceptores a diminuir a frequência respiratória, o que acabará por aumentar os níveis de CO_2 e posteriormente aumentar os níveis de H^+ , deixando o pH mais ácido, regulando-o.

Já quando o pH encontra-se mais ácido do que o normal, os quimiorreceptores são estimulados e aumentam a frequência respiratória, diminuindo os níveis de CO_2 e consequentemente consumindo o H^+ , que eleva o pH (BERNE *et al*, 2004; ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; NELSON e COX, 2011; HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

Compensação Renal

Quando os períodos de acidose ou alcalose são mais prolongados e mais intensos, há a atuação dos rins, os quais agem de maneira mais eficaz, ainda que mais demorada.

Quando o quadro é de acidose, os rins atuam promovendo a síntese e aumentando a reabsorção de bicarbonato, além de promover a excreção de H^+ .

Reabsorção de Bicarbonato:

Em acidose, há excesso de H^+ no sangue, que promove aumento dos níveis de CO_2 e H_2O . O CO_2 , por ser um gás, entra na célula renal onde é convertido em H^+ e HCO_3^- . Para eliminar esse excesso de H^+ do sangue, ocorre reabsorção de bicarbonato, que deve voltar à circulação enquanto o H^+ segue para o glomérulo para ser excretado, com a entrada de Na^+ . O bicarbonato que volta à circulação também promove a saída de Na^+ por cotransporte. Além disso, o excesso de H^+ impede a excreção de HCO_3^- (figura 1).

Síntese de Bicarbonato:

Além da reabsorção de bicarbonato, em casos mais extremos de acidose, ocorre sua produção. Na célula renal, a glutamina origina duas moléculas de amônio e duas moléculas de bicarbonato, que sai por cotransporte com o Na^+ . O amônio segue para o filtrado por contratransporte, com entrada de Na^+ (figura 1).

Excreção de H^+ :

Outra maneira de reverter a acidose é a eliminação de H^+ . Ele se combina com o bicarbonato formando CO_2 e H_2O . O CO_2 por ser um gás vai para a célula renal onde se combina novamente com a água formando HCO_3^- e H^+ . O bicarbonato volta para a circulação por contra-transporte com entrada de cloreto na célula renal. Já o H^+ , que precisa ser excretado, vai para o filtrado de duas formas: tanto por contratransporte, com entrada de potássio na célula renal, como por uma ATPase. No filtrado, ele reage com o HPO_4^{2-} formando $H_2PO_4^-$ que será excretado na urina. O H^+ precisa se combinar com o HPO_4^{2-} para que a urina não fique muito ácida. Além disso, o H^+ pode se combinar com diversas bases, sendo a amônia a mais importante.

Quando o quadro é uma alcalose, o mecanismo de compensação renal é a formação de H^+ e ocorre também o aumento da excreção de HCO_3^- . Síntese de H^+ :

Para aumentar os níveis de H^+ no sangue, o CO_2 reage com a água, nas células renais, formando bicarbonato e H^+ . O bicarbonato vai para o filtrado por contratransporte com entrada de cloreto e o H^+ vai para o sangue por contratransporte com entrada de potássio ou por uma ATPase (BERNE *et al*, 2004; ÉVORA e GARCIA, 2008; FURONI *et al*, 2010; NELSON e COX, 2011; HALL, 2011; BAYNES e DOMINICZAK, 2015).

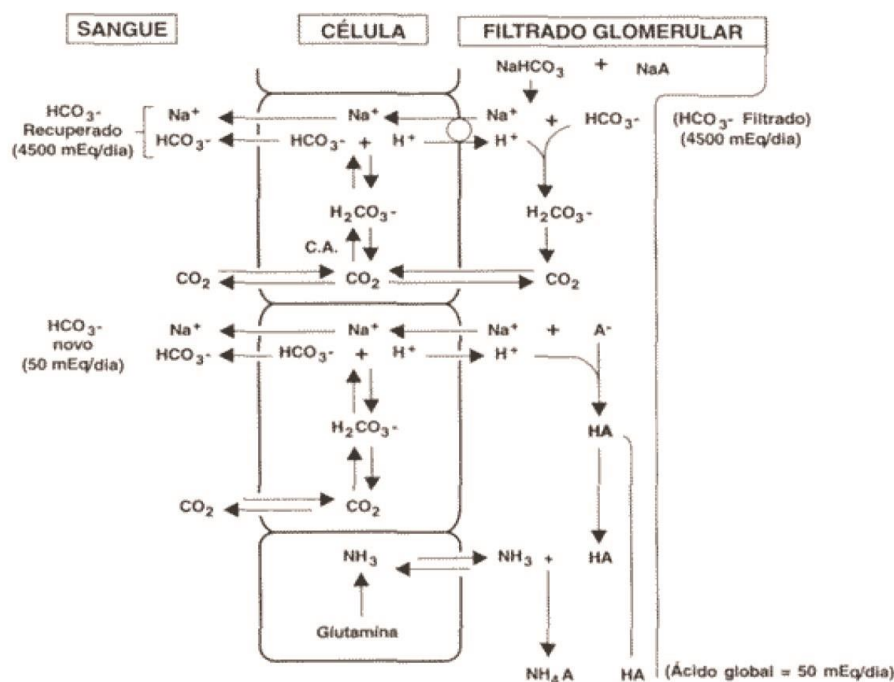


Figura 1: Interação dos íons hidrogênio com o íon bicarbonato nos túbulos renais (Piva et al, 1999).

Referências bibliográficas

- BAHIA, I. A. P. Alterações hidroeletrólíticas. ACTA MSM, Rio de Janeiro, 2016; v.4(2):69-93.
- BAYNES, J. W.; DOMINICZSK, M. H. **Bioquímica Médica**. 4ª ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2015.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Fisiologia**. 5ª ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2004.
- BRAUNWALD, E.; FAUCI, A. S.; HAUSER, S. L.; LONGO, D. L.; KASPER, D. L.; JAMESON, J.; HARRISON, L. **Medicina Interna - 18ª edição**. Editora Artmed, Rio de Janeiro 2009.
- BRUNTON, L.L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
- ÉVORA, P. R. B.; GARCIA, L. V.; **Equilíbrio Ácido-base**. Medicina (Ribeirão Preto). 2008; 41(3): 301-11.
- FURONI, R. M.; PINTO-NETO, S. M.; GIORGI, R. B.; GUERRA, E. M. M. **Distúrbios do equilíbrio ácido-básico** (revisão). Rev. Fac. Ciênc. Med. Sorocaba. 2010; v.12 (1):5-12.
- HALL, J. E. **Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica**. 12ª ed., Ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2011; ISBN: 978-85-352-3735-1.
- KLEMMER, P. J. **National Organization for Rare Disorders**, disponível em: <http://rarediseases.org/rare-diseases/gitelman-syndrome/>. 2015.
- MARTIN-MIGUEL, V.; LAFARGA-GIRIBETS, M. A.; GARCIA-ESTEVE, L.; RODRIGO-CLAVEROL, M. D. **Diagnóstico casual de un síndrome de Gitelman**. SEMERGEN, 2014; 40(7):e95-e98.
- MAZZEO, T.; BOSELLI JR, J. R.; BARNETT, J. R.; VIANNA, A. C. A.; MATNI, A. M.; DELFINO, V. D. A.; MOCELIM, A. J. **Relato de caso: Aspectos clínicos e fisiopatológicos da síndrome de Gitelman - três casos**. J. Bras. Nefrol. 2001; 23(1):40-4. MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K. G. ; MAYES, P. A.; V. W. HARPER. **Bioquímica**. 9. ed. São Paulo: Atheneu, 2002; 860 p.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6ªed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- PIVA, J. P.; GARCIA, P. C. R.; MARTHA, V. F. **Distúrbios do equilíbrio ácido-básico**. J Pediatr. Rio de Janeiro, 1999; 75(Supl.2):s234-s43.