

MODELO EXPERIMENTAL DE ACIDOSE METABÓLICA CRÔNICA EM RATOS: RESPOSTAS VENTILATÓRIAS E GASOMETRIA

EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC METABOLIC ACIDOSIS IN RATS: VENTILATORY RESPONSES AND GASOMETRY

MODELO EXPERIMENTAL DE ACCIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA EN RATAS: RESPUESTAS VENTILATORIAS Y GASOMETRÍA

Vitor Sarni Toniolo*, Vitor William Favinha*, Agnes Afrodite Sumarelli Albuquerque Fagundes**, Andrea Carla Celotto***, Adriana Paula Sanchez Schiaveto****

Resumo

Introdução: Sob condições normais, o equilíbrio ácido-base no organismo é mantido pelo trabalho conjunto dos rins e pulmões. **Objetivos:** avaliar as respostas ventilatórias e a gasometria em ratos submetidos à acidose metabólica por cloreto de amônio durante diferentes intervalos de tempo. **Material e Método:** A acidose metabólica foi induzida por meio da ingestão *ad libitum* e gavagem de solução de cloreto de amônio (NH₄Cl) 0,5M e 0,02M, respectivamente. Os animais foram divididos em sete grupos, submetidos, respectivamente a 1, 3, 4, 5, 7, 8 e 9 dias de acidose. Medidas das respostas ventilatórias (Vc, fR e VE), gasometria (PaO₂, PaCO₂, pHa e [HCO₃]⁻pl) e creatinina e ureia plasmáticas e urinárias foram avaliadas. Somente foram considerados animais que apresentaram pH ≤ 7,3 e [HCO₃]⁻ ≤ 18mEq/L. **Estatística:** Média ± EPM; ANOVA (*one-way*); p < 0,05. **Resultados:** A ingestão de solução ácida promoveu redução significativa do pH e bicarbonato plasmáticos em todos os grupos. A ventilação apresentou tendência em aumentar no grupo com 1 dia de acidose e reduziu significativamente nos grupos com 4 e 9 dias nesta condição. A PaO₂ reduziu significativamente nos grupos com 1, 3 e 4 dias de acidose e a PaCO₂ permaneceu relativamente constante. Não houve alteração da ureia e creatinina plasmáticas e urinárias frente a acidose. **Conclusões:** O aumento apenas inicial da ventilação, adicionado ao perfil da gasometria frente à acidose metabólica, sugerem que ratos, em comparação com a espécie humana, apresentam limitações nas respostas em defesa do pH plasmático. Talvez o comprometimento de componentes importantes envolvidos na relação ventilação-perfusão possa explicar os resultados obtidos. No entanto, estudos mais aprofundados são necessários para fornecer maiores detalhes.

Palavras-chave: Acidose metabólica. Gasometria. Compensação respiratória. Cloreto de amônio. Ventilação. pH arterial.

Abstract

Introduction: Under normal conditions, the acid-base balance in the body is maintained by the joint work of the kidneys and lungs. **Objetives:** To evaluate ventilatory responses and blood gases in rats under metabolic acidosis induced by ammonium chloride during different periods of time. **Material and Method:** Metabolic acidosis was induced by *ad libitum* intake and gavage of 0.5M and 0.02M ammonium chloride solution (NH₄Cl), respectively. The animals were allocated into seven groups, respectively submitted to 1, 3, 4, 5, 7, 8 and 9 days of acidosis. Measurements of ventilatory responses (Vc, fR and VE), blood gases (PaO₂, PaCO₂, pHa and [HCO₃]⁻ pl) and plasma and urinary creatinine and urea were performed. Only animals with pH ≤ 7.3 and [HCO₃]⁻ ≤ 18mEq / L were considered. **Statistics:** Mean ± SEM; One-way ANOVA; p < 0.05. **Results:** Acidic solution intake promoted significant decrease of plasma pH and bicarbonate in all groups. Ventilation showed a mild increase in the 1 day in acidosis groups and statistically significant decrease in the 4 and 9 day in acidosis groups. PaO₂ decreased in the 1, 3, and 4-day in acidosis groups and PaCO₂ remained unchanged. There was no change in plasma and urinary urea and creatinine during acidosis. **Conclusions:** The only transient increase in ventilation, associated to the blood gas profile in metabolic acidosis, suggests that rats, when compared to humans, have limitations in response to the defense of plasma pH. Perhaps the impairment of important components involved in the ventilation-perfusion relationship may explain the results obtained. However, further studies are necessary to provide details about the mechanism involved in this response.

Keywords: Metabolic acidosis. Blood gas analysis. Respiratory compensation. Ammonium chloride. Ventilation. Arterial pH.

Resumen

Introducción: En condiciones normales, el equilibrio ácido-base en el cuerpo se mantiene mediante el trabajo conjunto de los riñones y los pulmones. **Objetivos:** Evaluar las respuestas ventilatorias y el análisis de gases en sangre en ratas sometidas a acidosis metabólica con cloruro de amonio durante diferentes intervalos de tiempo. **Material y Método:** La ingestión *ad libitum* y la ingestión de solución de cloruro de amonio 0.5M y 0.02M (NH₄Cl) indujeron acidosis metabólica, respectivamente. Los animales se dividieron en siete grupos, sometidos respectivamente a 1, 3, 4, 5, 7, 8 y 9 días de acidosis. Se evaluaron las mediciones de respuestas ventilatorias (Vc, fR y VE), gases en sangre (PaO₂, PaCO₂, pHa y [HCO₃]⁻ pl) y creatinina y urea plasmática y urinaria. Solo se consideraron animales con pH ≤ 7.3 y [HCO₃]⁻ ≤ 18mEq / L. **Estatísticas:** media ± SEM; ANOVA unidireccional; p < 0,05. **Resultados:** La ingestión de solución ácida promovió una reducción significativa del pH plasmático y el bicarbonato en todos los grupos. La ventilación tendió a aumentar en el grupo de acidosis de 1 día y disminuyó significativamente en los grupos de 4 y 9 días en esta condición. PaO₂ disminuyó significativamente en los grupos de acidosis de 1, 3 y 4 días y PaCO₂ permaneció relativamente constante. No hubo cambios en el plasma y la urea urinaria y la creatinina durante la acidosis. **Conclusiones:** El único aumento inicial en la ventilación, agregado al perfil de gases en sangre frente a la acidosis metabólica, sugiere que las ratas, en comparación con los humanos, tienen limitaciones en la respuesta a la defensa del pH plasmático. Quizás el deterioro de componentes importantes involucrados en la relación ventilación-perfusión pueda explicar los resultados obtenidos. Sin embargo, se necesitan más estudios para proporcionar más detalles.

Palabras clave: Acidosis metabólica. Análisis de gases en sangre. Compensación respiratoria. Cloruro de amonio. Ventilação. pH arterial.

*Médicos graduados pelo curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA), Catanduva-SP.

**Mestre e doutora na área de Clínica Cirúrgica em Morfologia e Medicina Experimental e Técnica de laboratório do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

***Doutora em Ciências. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata-FACISB e pesquisadora associada ao Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

****Doutora em Ciências Fisiológicas pela FMRP-USP, docente do curso de Medicina do Centro Universitário Padre Albino (UNIFIPA) e da Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata-FACISB. Contato: drschiaiveto@gmail.com

¹O trabalho foi realizado no Laboratório de Fisiologia Respiratória da UNIFIPA e laboratório de reatividade vascular da FMRP-USP. Auxílio financeiro: Bolsa de Iniciação Científica – FAPESP.

INTRODUÇÃO

De acordo com a relação descrita pela equação de Henderson-Hasselbalch (Equação 1), sob condições normais, o equilíbrio ácido-base no organismo é mantido pelo trabalho conjunto dos rins e pulmões^{1,2}. Os rins, por meio do transporte tubular de bicarbonato nos néfrons, são responsáveis pelo controle da concentração plasmática desse íon, enquanto os pulmões através da ventilação alveolar, determinam a pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂)². Dessa forma, distúrbios no equilíbrio ácido-base podem ser reflexos de comprometimento da função renal e/ou respiratória, causados respectivamente, por alterações na concentração plasmática de bicarbonato, distúrbio metabólico, e/ou da pressão parcial de CO₂ arterial, distúrbio respiratório².

$$\text{Equação 1: } \text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{PCO}_2 \times \text{sol}}$$

Onde pK= constante de dissociação global da reação; [HCO₃⁻]=concentração de bicarbonato; PCO₂= pressão parcial de CO₂; sol= solubilidade do CO₂

Modificações no pH de origem metabólica desencadeiam compensação respiratória, ou seja, levam a aumento ou redução da PaCO₂, por meio de ajuste na ventilação, na tentativa de trazer o pH de volta aos valores iniciais²⁻⁴. Da mesma forma, distúrbios respiratórios levam a ajustes renais na reabsorção de bicarbonato pelos néfrons o que é chamado de compensação metabólica⁵. A cetoacidose diabética é uma condição que desencadeia significativo aumento da ventilação pulmonar, o que resulta em redução relativamente rápida (poucos minutos) da PaCO₂ para valores que podem ser iguais ou menores que 10 mmHg^{6,7}. Já a compensação metabólica pode ser ilustrada pelo aumento lento (cerca de poucos dias) e gradual da concentração plasmática de bicarbonato frente a uma acidose promovida pelo acúmulo de CO₂ em uma doença pulmonar obstrutiva crônica, por exemplo^{5,6,8}. Em função desta estreita relação entre pulmões e rins, pacientes com doença renal crônica estão sujeitos a diversas e importantes complicações respiratórias e vice-versa⁶. Edema pulmonar, efusão pericárdica, pleurite, tuberculose, calcificação pulmonar, urinotórax, apneia do sono e anemia são algumas manifestações observadas em pacientes com doença renal crônica⁶. Entretanto, os mecanismos precisos envolvidos na gênese de grande parte destas complicações ainda não é conhecido.

Devido à relevância do tema equilíbrio ácido-base, inúmeros estudos têm sido realizados utilizando-se modelos

animais de acidose metabólica⁹⁻¹². Tais estudos têm resultado em valiosa contribuição para a compreensão de parâmetros e mecanismos renais envolvidos no desenvolvimento de patologias frente a esta condição de acidose. Entretanto, esses estudos não fornecem dados sobre os parâmetros respiratórios dos animais durante esta condição, o que reflete em escassez de informações a respeito da fisiologia respiratória frente à acidose metabólica em animais experimentais. Uma investigação com esse foco pode, ao mesmo tempo, ampliar o conhecimento básico sobre o assunto, abrindo caminhos para a compreensão de mecanismos envolvidos em patologias respiratórias, e identificar possíveis limitações na utilização deste modelo experimental para a investigação de distúrbios ácido-base em pacientes humanos.

Nesse sentido, o presente estudo tem o objetivo de contribuir realizando a análise das respostas ventilatórias de ratos frente à condição de acidose metabólica de diferentes durações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Os procedimentos experimentais e o manuseio de animais foram revisados e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do *Campus* de Ribeirão Preto da USP (protocolo nº 23/2015), estando, portanto, de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Foram utilizados ratos Wistar, machos, com idade média de 45-50 dias (300 a 350 g). A espécie foi proveniente do Biotério Central do *Campus* de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Os animais foram mantidos no biotério da Cirurgia Experimental no Departamento de Cirurgia e Anatomia, em ciclo claro-escuro de 12/12 horas, à temperatura constante (22° C), e com livre acesso à água e à comida.

O número de animais para cada protocolo foi de 6 (n=6), determinado com base na literatura da área e experiência prévia do laboratório onde os experimentos foram realizados.

Indução da acidose metabólica crônica

A acidose metabólica crônica foi induzida pela substituição da ingestão de água pela ingestão, *ad libitum*, de uma solução de cloreto de amônio (NH₄Cl) 0,50M, diluída em uma solução de 0,03% de suco artificial em pó, e também pela infusão, por gavagem, de uma solução de NH₄Cl 0,02M, em

volume de 1 mL diário. Os animais do grupo controle receberam somente a solução de suco artificial.

Coleta de sangue e de urina

Amostras sanguíneas foram retiradas por meio de punção da aorta abdominal com uma seringa heparinizada de 3mL. Para a exposição da aorta abdominal, os animais foram anestesiados com injeção intraperitoneal de solução de uretano, na dose de 2 mg/kg de peso, e após a certificação da ausência de reflexos de dor, o abdome foi aberto por uma incisão mediana. Em seguida, as vísceras abdominais foram afastadas, expondo a gordura retroperitoneal, atrás da qual se encontra a aorta abdominal. Foram extraídos um volume de 3 mL de sangue de cada animal, utilizados para a medida de, respectivamente, creatinina (1mL), ureia (1 mL) e gasometria (1 mL).

Após a coleta sanguínea, a bexiga do animal foi puncionada com um seringa de 5 ml, dotada da agulha 25X0,8 mm, e coletado o volume de urina disponível para a análise de creatinina e ureia. Cada animal foi submetido apenas uma vez aos procedimentos descritos.

Gasometria

As medidas bioquímicas de pH, PCO₂, PO₂ e concentração plasmática do íon HCO₃⁻ foram realizadas por aparelho de hemogasometria Gem Premier 3000 (*Instrumentation Laboratory Co., Bedford, Massachusetts, EUA*) previamente calibrado, utilizando-se cartucho próprio do tipo iQM 150 GEM Premier iQM *Instrumentation Laboratory Co., Bedford, Massachusetts, EUA*. Cada cartucho permite a análise de 150 amostras dentro de um período de três semanas.

Análise de ureia e creatinina

As análises de ureia e creatinina urinárias e plasmáticas foram realizadas com o emprego de *kits Labtest®*, utilizando-se urina e plasma de acordo com o protocolo determinado pelo fabricante.

Respostas ventilatórias

A ventilação foi medida por pletismografia de corpo inteiro, em um sistema fechado¹³. Durante a realização de cada medida de ventilação, o fluxo de ar foi interrompido e a câmara do animal permaneceu totalmente vedada por curtos períodos de tempo (~2 min). As oscilações de pressão causadas pela respiração do animal foram captadas por um dispositivo conectado à câmara que contém o transdutor de pressão e o amplificador de sinais (ML141 *spirometer, PowerLab, ADInstruments*). O sinal foi então enviado

para o sistema de aquisição e análise dos dados (*PowerLab, ADInstruments*). A calibração do volume foi obtida durante cada experimento, injetando-se um volume conhecido de ar dentro da

câmara do animal (1 mL) com o uso de uma seringa graduada. Duas variáveis respiratórias foram medidas, frequência respiratória (f_R) e o volume corrente (V_C) que foi calculado através da fórmula:

$V_C = P_T / P_K \times T_A / T_{amb} \times (P_B - P_A) / P_B - T_A / T_C (P_B - P_C)$, onde V_C : volume de ar injetado na câmara do animal para calibração; P_T : deflexão de pressão associada com cada volume de ar corrente; P_K : deflexão de pressão associada com cada V_K injetado para calibração, T_C : temperatura corporal; T_{amb} : temperatura ambiente; T_A : temperatura do ar dentro da câmara; P_B : pressão de vapor d'água à temperatura corporal; P_A : pressão de vapor d'água à temperatura da câmara. A ventilação (VE) foi obtida pelo produto de f_R e V_C . A ventilação e o V_C foram apresentados nas condições de pressão barométrica ambiente à T_C e saturados com vapor d'água (BTPS).

Critérios de exclusão

Os animais que não apresentaram pH igual ou menor que 7,3 e concentração plasmática de HCO₃⁻ igual ou menor que 18 mM, não foram utilizados. Dessa forma, no presente estudo só foram considerados os grupos de 1, 3, 4, 5, 7, 8 e 9 dias de acidose.

Protocolo experimental

Os animais foram divididos em grupos controle e acidose. Os grupos acidose foram identificados como: 1, 3, 4, 5, 7, 8 e 9 dias, de acordo com o tempo que permaneceram ingerindo solução ácida.

Após a conclusão do tempo de exposição de cada grupo ao protocolo de indução da acidose metabólica, as respostas ventilatórias (V_C , f_R e VE) foram registradas. Em seguida, os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico para a retirada de amostras sanguínea e de urina, para a análise da gasometria e da concentração de ureia e creatinina plasmáticas e urinárias.

Análise estatística

Os dados estão apresentados como média \pm EPM e foram comparados pela análise de variância de uma via (*one-way ANOVA*). O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

O protocolo de acidose metabólica crônica não alterou a concentração de ureia e creatinina plasmáticas e urinárias dos animais (Tabela 1), indicando que as funções renais não foram comprometidas. Os animais submetidos ao tratamento com NH_4Cl durante 1, 3, 4, 5, 7, 8 e 9 dias apresentaram, conforme mostrado na Figura 1A, redução significativa do pH em relação aos valores controle ($7,44 \pm 0,02$), sendo os menores valores encontrados com 1 ($7,16 \pm 0,01$) e 9 dias de acidose ($7,13 \pm 0,05$). De forma correspondente, houve reduções significativas da concentração plasmática de bicarbonato (Figura 1B), também apresentando os menores valores com 1 ($11,2 \pm 0,4$ mEq/L) e 9 dias de acidose ($9,85 \pm 0,9$ mEq/L). A ventilação, representada na Figura 2A, apresentou importante aumento durante 1 dia de acidose ($1451,13 \pm 138,97$ mL.Kg⁻¹.min⁻¹) em relação ao grupo controle ($1107,59 \pm 182,71$ mL.Kg⁻¹.min⁻¹), porém, provavelmente em função da variação entre os indivíduos de cada grupo, não houve significância estatística. Esta elevação da ventilação foi resultado principalmente do volume corrente (Figura 2B) que apresentou aumento estatisticamente significativo com um dia de acidose ($12,93 \pm 1,30$ mL.Kg⁻¹) em relação ao grupo controle ($8,66 \pm 0,94$ mL.Kg⁻¹). A frequência respiratória (Figura 2C), ao contrário, apresentou uma discreta redução de $129,37 \pm 21,13$ resp. min⁻¹ (controle) para $113,37 \pm 7,70$ resp. min⁻¹ (1 dia de acidose).

Tabela 1 - Valores da ureia e creatinina plasmáticas e urinárias nos grupos controle e acidose

	Controle	Acidose
Ureia plasmática	54,27 ± 1,74	58,89 ± 1,63
Ureia urina	3695 ± 420,2	3316 ± 248,7
Creatinina plasmática	0,589 ± 0,023	0,583 ± 0,023
Creatinina urina	47,14 ± 5,27	48,83 ± 2,55

Os dados representam a média ± EPM (n=6).

Figura 1 - Efeito do tratamento com solução de NH_4Cl sobre o pH arterial (A) e $[\text{HCO}_3^-]$ plasmática (B). Média ± EPM (n=6); * representa diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao controle (dia 0)

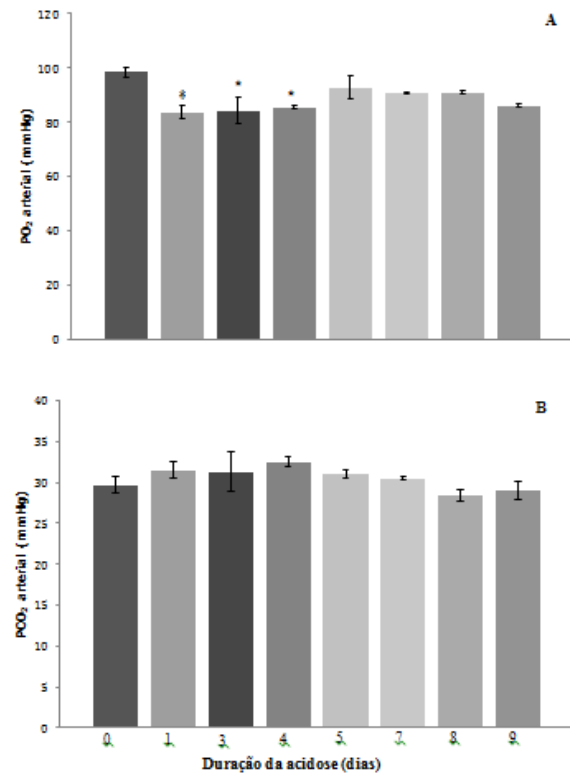


Figura 2 - Efeito do tratamento com solução de NH_4Cl sobre a PO_2 (A) e PCO_2 (B) arteriais. Média ± EPM (n=6)

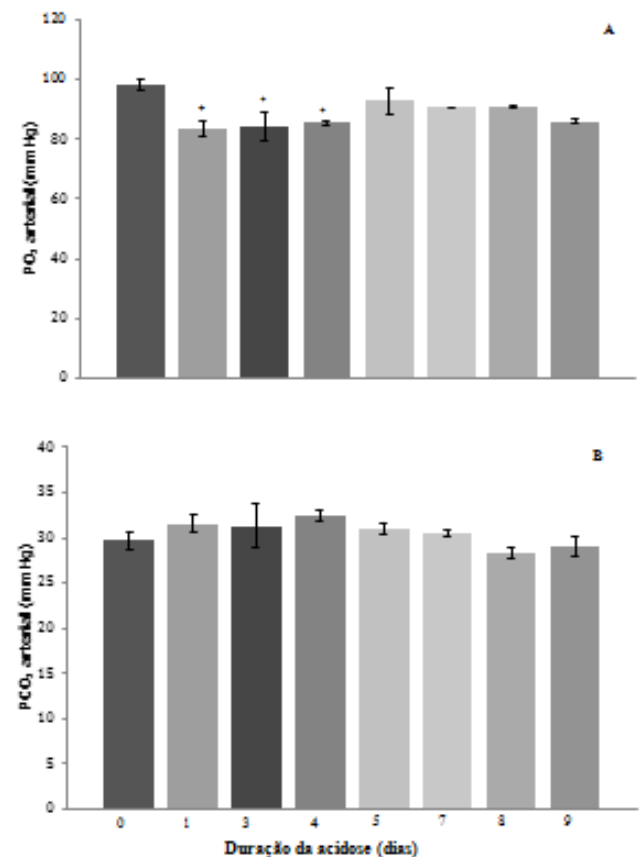
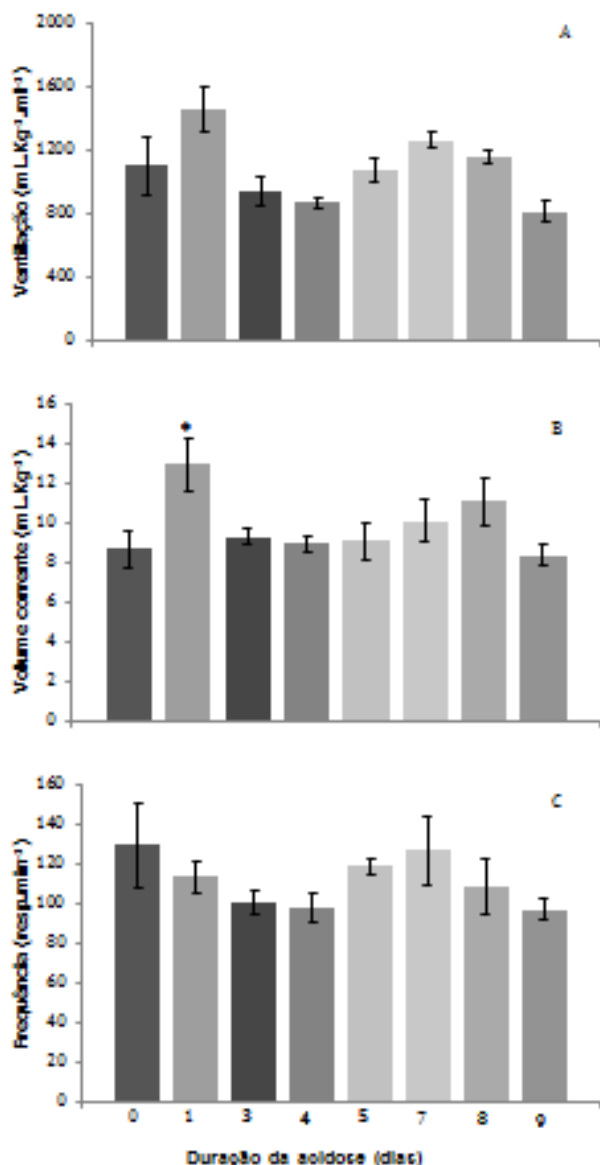


Figura 3 - Efeito do tratamento com solução de NH₄Cl sobre a ventilação (A), volume corrente (B) e frequência respiratória (C). Média ±EPM (n=6); * representa diferença significativa (p<0,05) em relação ao controle (dia 0)



A partir de 3 dias de acidose, apesar dos reduzidos valores de pH arterial, não foi observado aumento pronunciado da ventilação em relação aos valores controle. Ao contrário disso, houve importante redução da mesma, em relação ao grupo controle (1107,59±182,71 mL.Kg⁻¹.min⁻¹), com 4 (867,17±30,04 mL.Kg⁻¹.min⁻¹) e 9 dias de acidose (811,54±68,81 mL.Kg⁻¹.min⁻¹), reflexo principalmente da redução da frequência respiratória (de 129,37±21,13 resp. min⁻¹ no controle para 97,86±7,11 resp. min⁻¹ com 4 dias de acidose e 96,91±5,57 resp. min⁻¹ com 9 dias de acidose).

A PaO₂ apresentou pronunciada redução, em relação ao controle (98,3±2,79 mmHg), principalmente nos grupos com 1 (83,5±2,43 mmHg), 3 (84,3±4,87mmHg) e 4 (85,5±0,78mmHg) dias de acidose. A PaCO₂, ao contrário, permaneceu relativamente constante em todos os grupos, mesmo naqueles em que houve redução significativa da ventilação.

DISCUSSÃO

A degradação do cloreto de amônio em um ácido forte (HCl) facilmente ionizável, explica a redução do pH sanguíneo dos animais que foram tratados com essa solução¹⁴. Da mesma forma, justifica a concomitante diminuição da concentração de bicarbonato plasmática, já que este íon reage com os H⁺ e, portanto, é consumido. Os quimiorreceptores arteriais e aqueles localizados no sistema nervoso central, relacionados ao controle respiratório, respondem ao aumento da PCO₂ e redução do pH do sangue arterial e do líquido, respectivamente, lembrando que os quimiorreceptores arteriais respondem também e principalmente à redução da PO₂ no sangue arterial. Assim, frente à ingestão ácida, além da redução do pH e do bicarbonato, espera-se observar aumento da ventilação.

No presente estudo, este aumento foi observado apenas nos animais submetidos à ingestão ácida durante 24 horas, que apresentaram aumento pronunciado do volume corrente sem alteração significativa da frequência respiratória. No entanto, a persistência na acidose, nos demais grupos, promoveu tendência à redução da ventilação, principalmente em função do volume corrente.

Este padrão parece ser diferente daquele usualmente observado em indivíduos com cetoacidose diabética que inicialmente, após 30-40 minutos de acidose, apresentam aumento da frequência respiratória que persiste com a progressão da acidose adicionado pelo aumento de volume corrente^{7,15-17}.

Moraes e Surani⁷ discutem que a acidose pode levar a alterações iônicas importantes, como na concentração plasmática de potássio, que poderia comprometer a fisiologia da contração dos músculos respiratórios, levando à redução da ventilação. Outros estudos sugerem que o aumento inicial das respostas ventilatórias pode levar à fadiga da musculatura limitando a compensação respiratória da acidose^{15,17}. Apesar destas investigações não terem sido realizadas com ratos, estas causas também podem estar envolvidas no aumento da ventilação que ocorreu, no presente estudo, apenas no início da acidose metabólica. No entanto, avaliações específicas destes parâmetros são necessárias para esta comprovação.

O padrão respiratório caracterizado por aumento de volume sem alteração de frequência, observado neste estudo, no grupo submetido à acidose durante 24 horas, também foi relatado por Van de Vem et al.¹⁸, estudando o efeito da acidose metabólica aguda sobre a ventilação de indivíduos humanos.

A partir de 3 dias de acidose, apesar dos reduzidos valores de pH arterial, não foi observado aumento pronunciado

da ventilação em relação aos valores controle. Ao contrário disso, houve importante redução da mesma, em relação ao grupo controle ($1107,59 \pm 182,71$ mL.Kg-1.min-1), com 4 ($867,17 \pm 30,04$ mL.Kg-1.min-1) e 9 dias de acidose ($811,54 \pm 68,81$ mL.Kg-1.min-1), reflexo principalmente da redução da frequência respiratória (de $129,37 \pm 21,13$ resp. min-1 no controle para $97,86 \pm 7,11$ resp. min-1 com 4 dias de acidose e $96,91 \pm 5,57$ resp. min-1 com 9 dias de acidose).

Volume corrente e frequência respiratória apesar de constituírem variáveis da ventilação pulmonar, recebem modulações de diferentes estruturas do sistema nervoso central, podendo apresentar, portanto diferentes respostas frente a um determinado estímulo. Comprovando este fato, Lima et al.¹⁹ mostraram que a estimulação do núcleo tegmentar pedúnculo pontino exerce ação inibitória sobre o músculo genioglossa, provocando colapso das vias aéreas e, portanto, diminuindo o volume corrente, sem promover correspondente alteração da frequência respiratória. Se este núcleo participa das alterações de volume frente à acidose, ainda não é possível afirmar, mas é uma possibilidade a ser explorada.

Alterações na ventilação normalmente levam a alterações nas pressões parciais de oxigênio e de gás carbônico arteriais, sendo o aumento da ventilação relacionado ao aumento e queda das PaO₂ e PaCO₂, respectivamente²⁰. No entanto, no atual estudo a PaCO₂ permaneceu praticamente inalterada em todos os grupos e a PaO₂ apresentou redução com aumento da ventilação e até sem alteração desta. Sabe-se que em indivíduos respirando ar atmosférico com PO₂ e PCO₂ normais, a pressão arterial destes gases é determinada, essencialmente, pela ventilação pulmonar, pela área disponível para as trocas gasosas e pela perfusão dos alvéolos²⁰. Pelo fato do gás carbônico ser mais facilmente difusível, o comprometimento destes parâmetros tem menor efeito sobre sua pressão, comparado à PO₂.

Uma vez que a ventilação pulmonar parece não ter sido a causa dos valores de PaO₂ e PaCO₂ encontrados, pode ser que a área disponível para as trocas gasosas e/ou a perfusão dos alvéolos estejam envolvidas. A literatura não traz informações a respeito da influência da acidose sobre a superfície de trocas gasosas, mas diversos artigos discutem os efeitos da acidose sobre a vasomotricidade²¹⁻²³ o que poderia influenciar na perfusão alveolar. No entanto, os resultados destes estudos são bastante controversos^{24,25}. Por um lado, estudos evidenciam que acidose metabólica promove vasoconstrição pulmonar, aumentando a pressão arterial pulmonar²⁶. Por outro, estudos *in vivo* indicam que a administração de bicarbonato de sódio frente a acidose metabólica não altera ou aumenta a pressão arterial pulmonar²⁷⁻²⁹.

Assim, estudos adicionais necessitam ser realizados para investigar se a acidose metabólica crônica, agindo sobre componentes da contração muscular esquelética e/ou lisa, especificamente do diafragma e vasos sanguíneos, respectivamente, promove alterações na relação ventilação-perfusão limitando a compensação respiratória.

CONCLUSÃO

Em conclusão, o cloreto de amônio promoveu significativa redução do pH arterial em ratos, mas esta redução, diferente do que ocorre em pacientes humanos, provocou aumento apenas transitório da ventilação pulmonar, insuficiente para levar à compensação do pH arterial. Dessa forma, é importante considerar esta diferença ao utilizar este modelo de acidose metabólica crônica para a investigação de distúrbios respiratórios presentes em indivíduos humanos.

REFERÊNCIAS

- Adrogué HE, Adrogué HJ. Acid-base physiology. *Respir Care*. 2001; 46(4):328-41.
- Boron, WF.: Fisiologia ácido-base. In: Boron, WF. e Boulpaep, EL: Fisiologia médica: uma abordagem celular e molecular. 2ª .ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p: 652-71.
- Davenport, HW: The ABC of Acid Base Chemistry, 6th ed. Chicago: University of Chicago Press; 1974.
- Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. *J Nephrol*. 2006; 19:86-96.
- Madias NE, Adrogué HJ. Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung. *Nephron Physiol*. 2003; 93(3):p61-6.
- Pierson DJ. Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respir Care*. 2006; 51(4):413-22.
- Moraes AG, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World J Diabetes*. 2019; 10(1):16-22.
- Epstein SK, Singh N. Respiratory acidosis. *Respir Care* 2001; 46(4):366-83.
- Bento LM, Carvalheira JB, Menegon LF, Saad MJ, Gontijo JA. Effects of NH₄Cl intake on renal growth in rats: role of MAPK signalling pathway. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(12):2654-60.
- Kiwull-Schöne H, Kiwull P, Frede S, Wiemann M. Role of brainstem sodium/proton exchanger 3 for breathing control during chronic acid base imbalance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(5):513-9.
- Helmy MM, Ruusuvoori E, Watkins PV, Voipio J, Kanold PO, Kaila K. Acid extrusion via blood-brain barrier causes brain alkalosis and seizures after neonatal asphyxia. *Brain*. 2012; 135(Pt 11): 3311-9.
- Tuchman S, Asico LD, Escano C, Bobb DA, Ray PE. Development of an animal model of nephrocalcinosis via selective dietary sodium and chloride depletion. *Pediatr Res*. 2013; 73(2):194-200.
- Bartlett D, Tenney S M. Control of breathing in experimental anemia. *Respir Physiol*. 1970; 10(3): 384-395.
- Haldane, JB. Experiments on the regulation of the blood's alkalinity: II. *J Physiol*. 1921; 55(3-4):265-75.
- Pierce NF, Fedson DS, Brigham KL, Mitra RC, Sack RB, Mondal A. The ventilatory response to acute base deficit in humans. Time course during development and correction of metabolic acidosis. *Ann Intern Med*. 1970; 72(5):633-40.
- Minagar A, Weiner WJ. Adolf Kussmaul and his respiratory sign. *J Med Biogr*. 2001; 9(3):181-3.

17. Choi HS, Kwon A, Chae HW, Suh J, Kim DH, Kim HS. Respiratory failure in a diabetic ketoacidosis patient with severe hypophosphatemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018; 23(2):103-6.
18. Van de Vem MJ, Colier WN, van der Sluijs MC, Oeseburg B, Folgering H. Ventilatory response in metabolic acidosis and cerebral blood volume in humans. *Respir Physiol.* 2001; 124(2):105-15.
19. Lima JD, Sobrinho CR, Falquetto B, Santos LK, Takakura AC, Mulkey DK, Moreira TS. Cholinergic neurons in the pedunculo-pontine tegmental nucleus modulate breathing in rats by direct projections to the retrotrapezoid nucleus. *J Physiol.* 2019; 597(7):1919-34.
20. West JB. Difusão: como os gases cruzam a barreira hematogásosa. In: West JB. *Fisiologia Respiratória.* 6ª. ed. São Paulo: Manole; 2002. p. 21-30.
21. Hattori K, Tsuchida S, Tsukahara H, Mayumi M, Tanaka T, Zhang L, et al. Augmentation of NO-mediated vasodilation in metabolic acidosis. *Life Sci.* 2002; 71(12):1439-47.
22. Besse S, Tanguy S, Boucher F, Huraux C, Riou B, Swynghedauw B, de Leiris J. Protection of endothelial-derived vasorelaxation with cariporide, a sodium-proton exchanger inhibitor, after prolonged hypoxia and hypoxia-reoxygenation: effect of age. *Eur J Pharmacol.* 2006; 531(1-3):187-93.
23. Christou H., Reslan OM, Mam V, Tanbe AF, Vitali SH, Touma M, Arons E, Mitsialis SA, Kourembanas S, Khalil RA. Improved pulmonary vascular reactivity and decreased hypertrophic remodeling during nonhypercapnic acidosis in experimental pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012; 302(9): L875-90.
24. Celotto AC, Capellini VK, Baldo CF, Dalio MB, Rodrigues AJ, Evora PR. Effects of acid-base imbalance on vascular reactivity. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(6): 439-445.
25. Mohanty I, Parija SC, Suklabaidya S, Rattan S. *Eur J Pharmacol.* Acidosis potentiates endothelium-dependent vasorelaxation and gap junction communication in the superior mesenteric artery 2018; 827:22-31.
26. Brimiouille S, Lejeune P, Vachieri JL, Leeman M, Melot C, Naeije R. Effects of acidosis and alkalosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Am J Physiol.* 1990; 258(2 Pt 2):H347-53.
27. Nishikawa T. Acute haemodynamic effect of sodium bicarbonate in canine respiratory or metabolic acidosis. *Br J Anaesth.* 1993; 70(2):196-200.
28. Nozik-Grayck E, Piantadosi CA, van Adelsberg J, Alper SL, Huang YC. Protection of perfused lung from oxidant injury by inhibitors of anion exchange. *Am J Physiol.* 1997; 273(2 Pt 1):L296-304.
29. Nozik-Grayck E, Huang YC, Carraway MS, Piantadosi CA. Bicarbonate-dependent superoxide release and pulmonary artery tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285(6):H2327-35.

Envio: 16/04/2019

Aceite: 29/07/2019