

# ACIDOSE METABÓLICA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA

## *Autores*

Rodrigo Gomes da Silva<sup>1</sup>  
Eliéser Evangelista de Souza<sup>2</sup>  
Ellen Christine de Almeida<sup>3</sup>  
Rodrigo Reis Abrita<sup>3</sup>  
Wander Barros do Carmo<sup>3</sup>  
Maria Helena Braga<sup>4</sup>  
Luiz Carlos Ferreira Andrade<sup>5</sup>  
Marcus Gomes Bastos<sup>5</sup>

## RESUMO

**A** Doença Renal Crônica (DRC) acompanha-se de alta morbimortalidade e sua incidência e prevalência estão aumentando continuamente no Brasil e no mundo. Ao longo de sua evolução, a DRC apresenta várias co-morbidades e complicações, dentre essas, a acidose metabólica, que, contudo, tem recebido pouca atenção. No presente estudo, pesquisa-se a acidose metabólica ( $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$ ) em pacientes com DRC nos seus diferentes estágios. Embora freqüente nos estágios mais avançados da DRC (estágios IV e V), a acidose metabólica foi diagnosticada em 45,5% dos pacientes no estágio III da doença. Os nossos dados sugerem que a acidose metabólica é uma complicação precoce da DRC, e deveria ser rastreada a partir de valores de filtração glomerular inferiores a  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

## UNITERMOS

Doença Renal Crônica, Acidose metabólica, Pré-diálise.

## INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição clínica de alta morbimortalidade e a sua incidência e prevalência vêm crescendo progressivamente em todo mundo, inclusive no Brasil. Hoje, no Brasil, gasta-se mais de R\$ 900 milhões anualmente com os pacientes portadores de DRC e em terapia renal substitutiva (TRS). A evolução da DRC é caracterizada pela queda lenta e progressiva do ritmo de filtração glomerular, principal mecanismo de excreção de solutos tóxicos e não voláteis que são gerados diariamente no organismo. À medida que a DRC progride, observam-se várias complicações, tais como anemia, desnutrição, osteodistrofia renal e acidose metabólica. Frequentemente, tais complicações são diagnosticadas nos estágios mais avançados da DRC, quando o paciente já necessita de alguma forma de TRS. A acidose metabólica observada na DRC tem sido considerada um fator importante e associada a desnutrição calórico-protéica, desmineralização óssea, hiperpotassemia

e disfunção miocárdica<sup>2,4,8,14</sup>. Contudo, pouca atenção tem sido dada à acidose metabólica na DRC em sua fase pré-dialítica. No presente trabalho, os autores avaliaram a presença da acidose metabólica rastreada nos diferentes estágios da DRC.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram avaliados 120 pacientes portadores de DRC acompanhados no Programa de Atenção Integral ao portador de doença renal crônica (PAI) do Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), no período de fevereiro a outubro de 2002. Todos os pacientes foram acompanhados num programa multidisciplinar com consultas nefrológicas, de enfermagem, de psicólogo, de nutricionista e de assistente social. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: dosagem da creatinina e bicarbonato plasmático nos últimos 3 meses do estudo, não estar sendo tratado com bicarbonato de sódio e não estar sendo submetido a tratamento dialítico.

A DRC foi estadiada a partir do cálculo estimado do ritmo de filtração glomerular (RFG), a partir da dosagem da creatinina sérica empregando-se a fórmula do estudo MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>9</sup>:  $\text{RFG (ml/min/1,73m}^2) = 186,3 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher}) \times 1,21$ , se negro americano. Baseado na proposta do K/DOQI da National Kidney Foundation<sup>13</sup>, os pacientes foram agrupados como se segue: Estágio I:  $\text{RFG} > 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ; estágio II:  $\text{RFG} = 60 - 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ; estágio III:  $\text{RFG} = 30 - 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ; estágio IV:  $\text{RFG} = 15 - 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$  e estágio V:  $\text{RFG} < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Definiu-se como acidose metabólica níveis de bicarbonato sérico inferiores a  $22 \text{ mEq/L}$ , medido em sangue venoso colhido de acordo com técnica apropriada, sempre em jejum e pela manhã, evitando-se assim possíveis interferências da alcalose pós prandial. Foram excluídos os pacientes com protocolo incompleto, os que apresentavam dosagens de bicarbonato desatualizadas ou realizadas com técnica inapropriada, aqueles que não compareciam regularmente às consultas e aqueles que já haviam entrado em algum programa de TRS.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada através do programa de informática Primer of Biostatistics<sup>5</sup> (Glantz, 1992), utilizando teste paramétrico do qui-quadrado para estabelecer a prevalência da acidose metabólica em diferentes estágios da DRC. Foi admitido o nível de significância de 0,05, ou seja, o limite de 5% de probabilidade de erro. A correlação comparando os estágios da DRC e a presença de acidose foi realizada através do programa Excel 2000 Microsoft Office.

## RESULTADOS

Setenta e um pacientes preencheram os critérios de inclusão no trabalho. Na tabela 1 estão sumarizados os dados demográficos dos pacientes. Trinta e sete pacientes (57,7%) eram do sexo masculino; a idade (x

1 - Residente de Nefrologia do Hospital Universitário.

2 - Residente de Análises Clínicas do Hospital Universitário.

3 - Médico Nefrologista da Fundação IMEPEN e NIEPEN.

4 - Professora Adjunta do Departamento de Análises Clínicas - UFJF

5 - Professor Adjunto de Nefrologia do NIEPEN e Serviço de Nefrologia - FAMED-HU-UFJF.

± DP) foi de 57,67 ± 14,7 anos, 32 (45,1%) eram negros e 37 (54,9%) não negros. Um paciente (1,4%) encontrava-se no estágio I da DRC, 8 (11,3%) no estágio II, 22 (31,0%) no estágio III, 33 (46,5%) no estágio IV e 7 (9,8%) no estágio V. O menor número de pacientes nos estágios I e II decorre do fato de se priorizar, no PAI, o atendimento dos pacientes nos estágios mais avançados da DRC. A DRC foi causada por nefrosclerose hipertensiva em 20 pacientes (28%), por nefropatia diabética em 16 pacientes (22%), por glomerulonefrite crônica em 8 pacientes (11%), por doença renal policística do adulto em 4 pacientes (6%) e nefropatia do refluxo em 4 pacientes (6%). Em 19 pacientes (27%) não se definiu o diagnóstico da DRC.

**Tabela 1**  
Dados demográficos dos pacientes

Características	Total
Sexo (M / F)	37 / 34
Idade (anos)	57,67 ± 14,7
Raça (Não negros / Negros)	39 / 32
Estágios da DRC n (%)	
Estágio I	1 (1,4)
Estágio II	8 (11,3)
Estágio III	22 (31,0)
Estágio IV	33 (46,5)
Estágio V	7 (9,8)
Diagnóstico da DRC n (%)	
Nefrosclerose hipertensiva	20 (28)
Nefropatia diabética	16 (22)
Glomerulonefrite crônica	8 (11)
Doença renal policística do adulto	4 (6)
Nefropatia do refluxo	4 (6)
Outras / indeterminada	19(27)
Total	71(100)

A Tabela 2 apresenta a distribuição da acidose metabólica de acordo com o nível de filtração glomerular. Dos 71 pacientes com DRC, 43 (60,6%) apresentavam algum grau de acidose metabólica. As médias ± DP da creatinina (mg/dL) e do RFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) foram, respectivamente, de: total dos pacientes (2,95 ± 1,3 e 32,52 ± 18,81); estágio I (1,1 e 93,1); estágio II (1,63 ± 0,46 e 68,32 ± 6,34); estágio III (1,89 ± 0,46 e 39,81 ± 7,88); estágio IV (2,82 ± 1,03 e 23,11 ± 5,20) e estágio V (5,50 ± 0,41 e 9,74 ± 2,01). As médias ± DP do HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sérico dos pacientes foram: no total dos pacientes (20,68 ± 3,46); estágio I (25); estágio II (23,76 ± 3,09); estágio III (21,9 ± 2,78); estágio IV (20,45 ± 3,43) e estágio V (19,2 ± 2,95). Observou-se também que a porcentagem de pacientes com acidose metabólica aumentou progressivamente com o declínio da filtração glomerular: 12,5% em pacientes no estágio II, 45,5% em pacientes no estágio III, 78,8% em pacientes no estágio IV e 85,7% em pacientes no estágio V.

**Tabela 2**  
Número de pacientes com acidose metabólica estratificados de acordo com estágios da DRC

	Total (n = 71)	Estágio II (RFG 60 - 89 ml/min) (n = 8)	Estágio III (RFG 30 - 59 ml/min) (n = 22)	Estágio IV * (RFG 15 - 29 ml/min) (n = 33)	Estágio V * (RFG < 15 ml/min) (n = 7)
Nº pacientes acidóticos	43	1	10	26	6
Nº pacientes não acidóticos	28	7	12	7	1
Cr (mg/dL) **	2,95 ± 1,3	1,63 ± 0,46	1,89 ± 0,46	2,82 ± 1,03	5,50 ± 0,41
RFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) **	32,52 ± 18,81	68,32 ± 6,34	39,81 ± 7,88	23,11 ± 5,20	9,74 ± 2,01
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L) **	20,68 ± 3,46	23,76 ± 3,09	21,9 ± 2,78	20,45 ± 3,43	19,2 ± 2,95
% HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> < 22 mEq/L	60,6	12,5	45,5	78,8	85,7

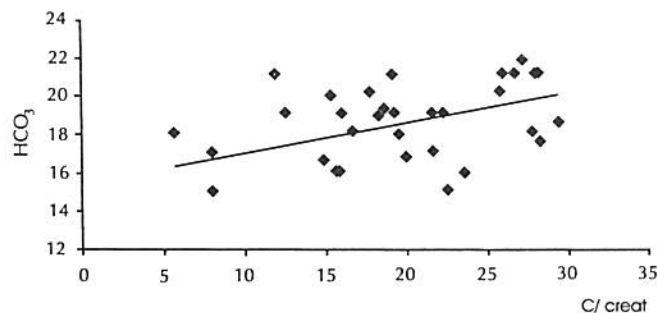
\* Os grupos IV e V apresentaram mais acidose do que os grupos II e III. Teste  $\chi^2$  = 12,68 (p < 0,05). Indivíduos com ritmo de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (grupos IV e V) apresentaram presença de acidose estatisticamente significativa (p < 0,05) em relação àqueles com ritmo de filtração glomerular > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (grupos II e III). Cr = creatinina plasmática. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = bicarbonato plasmático. RFG = ritmo de filtração glomerular.

\*\* x ± DP

A figura 1 representa a correlação entre os níveis séricos do bicarbonato e RFG. Como pode ser observado, a diminuição progressiva do RFG é acompanhada da queda progressiva do bicarbonato sérico. (r = 0,378, p < 0,05)

**Gráfico 1**

Correlação entre o ritmo de filtração glomerular e os níveis plasmáticos de bicarbonato em pacientes com DRC pré-dialítica. (r = 0,38, p < 0,05)



## DISCUSSÃO

A DRC é caracterizada pela perda progressiva do RFG. Como consequência da diminuição da filtração glomerular, ocorre a retenção de ácidos não voláteis (gerados a partir do metabolismo de aminoácidos contendo enxofre), o que se associa com aumento do consumo de bicarbonato plasmático, normocloremia e aumento do ânion GAP, caracterizando um padrão de acidose metabólica com consumo de bicarbonato<sup>1</sup>. Segundo Kraut e Kurtz<sup>8</sup> e as diretrizes do K/DOQI<sup>13</sup>, o equilíbrio ácido básico na DRC é mantido até valores de RFG da ordem de 5 a 10 ml/min e o bicarbonato plasmático raramente cai a níveis inferiores a 15 mEq/L. Contudo, o nosso estudo mostrou que a acidose metabólica é uma complicação precoce da DRC, presente nos estágios menos avançados da doença. Dos 71 pacientes avaliados, observamos acidose metabólica, definida como bicarbonato plasmático < 22 mEq/L, em 43 (60,6%). A acidose metabólica foi diagnosticada em 1 (12,5%) dos 8 pacientes em estágio II, 45,5% dos pacientes em estágio III, 78,8% dos pacientes em estágio IV e 85,7% dos pacientes em estágio V. O paciente que apresentou acidose metabólica no estágio II da DRC, apesar de ser portador de diabetes melitus, estava compensado no momento do exame e não fazia uso de hipoglicemiante oral da classe das biguanidas, o que poderia justificar tal alteração. Portanto, a hipótese mais provável seria atribuir a acidose a uma alta ingestão protéica. O gráfico 1 demonstra que os menores níveis de filtração glomerular se associam positivamente com valores mais baixos do bicarbonato plasmático.

A acidose metabólica determina uma série de eventos com efeitos deletérios para o organismo. Idealmente, o pH celular deve ser mantido acima de 7,2 para manter um grande número de intermediários metabólicos em seus estados ionizáveis e, assim, diminuir a tendência de escape celular; garantir um pH ótimo para a ação de um grande número de enzimas como a fosfofrutoquinase, permitindo a síntese de RNA, DNA e outras proteínas dependentes do pH celular<sup>8</sup>.

Vários estudos têm mostrado que a acidose intracelular juntamente com a isquemia contribuem para a instabilidade elé-

trica do miocárdio, a qual pode se associar com arritmias e deterioração da função miocárdica<sup>8</sup>. Entre as alterações eletrolíticas associadas à acidose metabólica, a hiperpotassemia é a mais freqüente e com consequências mais imediatas<sup>6,8,14</sup>. Também as alterações nos níveis de cálcio observadas na DRC podem ter um componente secundário à acidose metabólica. Observaram que a acidose metabólica inibe a atividade da 1- $\alpha$ -hidroxilase, enzima responsável pela hidroxilação do carbono 1 da vitamina D ativa (1,25 dihidroxi-colecalciferol). Assim, níveis baixos de vitamina D e aumentados de paratormônio estimulam a desmineralização óssea, com liberação óssea de cálcio e hipercalcúria<sup>1,6</sup>.

A acidose metabólica é considerada um fator importante para a desnutrição calórica-protéica observada na DRC, principalmente quando o paciente necessita de TRS. A musculatura esquelética é o principal reservatório de proteína corporal e o principal órgão do metabolismo protéico<sup>11</sup>. Experimentalmente, Mitch (1998) observou que a acidose metabólica exerceu o papel mais importante na degradação protéica em ratos<sup>12</sup>. Assim, a acidose metabólica induz o catabolismo protéico e favorece a desnutrição, fator de risco importante na predisposição a infecções na DRC<sup>2,3,4,10</sup>.

Outro achado é a possível associação entre a resistência à insulina e acidose metabólica na DRC. Goodship e Cols observaram que a correção da acidose em pacientes com DRC em pré-diálise se associou com menor resistência à insulina<sup>10,15</sup>.

Em conclusão, os nossos dados evidenciam que a acidose metabólica é uma complicação da queda do RFC, e que ocorre mais precocemente do que anteriormente reconhecido. A correção com bicarbonato de sódio poderá prevenir complicações importantes que associam com a acidose metabólica e assim garantir um melhor controle clínico do paciente com DRC na fase pré-dialítica.

◆◆◆

## SUMMARY

### METABOLIC ACIDOSIS IN PATIENTS WITH PRE-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

*The incidence and prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) are increasing progressively in Brazil and throughout the world. CKD is associated with several comorbidities and complications and metabolic acidosis is one of them although it has received relatively little attention. In this study we assessed metabolic acidosis ( $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$ ) in patients at different stages of CKD. Although highly frequent among patients in the more advanced stages of CKD (stage IV and V), metabolic acidosis was diagnosed in 45,5% of patients in the stage III of the disease. Our data suggest that metabolic acidosis is an early complication of CKD and should be part of the work-up when GFR decreases to values below 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.*

## KEY WORDS

*Chronic Renal Disease, Metabolic acidosis, Pre dialysis*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AJZEN H, SCHOR N. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP / ESCOLA PAULISTA DA MEDICINA. 1. ed. São Paulo, Manole, 2002. 478 p.
- 2 - BERGSTRÖM J, WANG T, LINDHOLM B. Factors Contributing to Catabolism in End-Stage Renal Disease Patients. *Mineral Electrol Metab*, 24:92-101, 1998.
- 3 - BRADY J P, HASBARGEN J A. Correction of Metabolic Acidosis and Its Effect on Albumin in Chronic Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*, 31:35-40, 1998.
- 4 - GARIBOTTO G, ROSSO R, SOFIA A, SALA M R, ROBAUDO C, MOSCATELLI P, DEFERRARI G, TIZIANELLO A. Skeletal muscle protein synthesis and degradation in patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 45:1432-1439, 1994.
- 5 - GLANTZ S A. *Primer of Biostatistics*, 3ª ed. San Francisco, Mc Graw-Hill Inc, 1992. 400 p.
- 6 - GUEST S S. Adverse consequences of chronic metabolic acidosis. *Nephrology Rounds*: 2, 1998.
- 7 - KOPPLE J D. Pathophysiology of Protein-Energy Wasting in Chronic Renal Failure. *Amer Soc Nutrit Sci*, 129: 247-251, 1999.
- 8 - KRAUT J A; KURTZ, I. Use of Base in Treatment of Severe Acidemic States. *Am J Kidney Dis*, 38:706-727, 2001.
- 9 - LEVEY A S, BOSCH J P, LEWIS J B. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130: 461 – 470, 1999.
- 10 - LOUDEN J D, ROBERTS R R, GOODSHIP T H J. Acidosis and Nutrition. *Kidney Int*, 56:85-88, 1999.
- 11 - MAMAR S, LAOVARI D, DECHAUX M. In vivo unaltered muscle protein synthesis in experimental chronic metabolic acidosis. *Kidney Int*, 46: 705 – 712, 1994.
- 12 - MITCH W E, Uremia and The Control of Protein Metabolism. *Nephron*, 49:89 - 93, 1998.
- 13 - NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI™ Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39 (suppl 1):S1-246, 2002.
- 14 - RAY S, PIRAINO B, CHONG T K, EL-SHAHAWY M, PUSCHETT J B. Acid Excretion and Serum Electrolyte Patterns in Patients with Advanced Chronic Renal Failure. *Mineral Electrol Metab*, 16:355-361, 1990.
- 15 - REAICH D, GRAHAM K A, CHANNON S M, HETHERINGTON C, SCRIMGEOUR C M, WILKINSON R GOODSHIP T H J. Insulin-mediated changes in PD and glucose uptake after correction of acidosis in humans with CRF. *Am J Physiol*, 268:E121-E126, 1995.
- 16 - WALLS J. Acidosis and Uremia. *Perit Dial Int*, 15: N° 5 (Suppl), 1995.