

Distúrbios ácido-base nas doenças hepáticas

Acid-base disorders in liver diseases

Ludmila Rodrigues Oliveira Costa¹, Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto²

RESUMO

O objetivo deste artigo foi abordar as controvérsias científicas acerca dos distúrbios ácido-base nas doenças hepáticas. Nos estágios avançados da doença hepática, os distúrbios ácido-base atuam de forma complexa, comprometendo a qualidade de vida do paciente e desafiando o manejo clínico. A literatura apresenta a alcalose respiratória como uma das principais alterações, porém há uma longa discussão sobre o mecanismo fisiopatológico; em especial, citam-se a hipóxia, a hipocapnia e o nível de progesterona. Nas desordens metabólicas, com destaque para a acidose, os estudos apontam principalmente o lactato, os *unmeasured ions* ou íons não medidos e as alterações hidroeletrolíticas, mas cada componente desse sobressai-se dependendo da fase da doença estudada, compensada ou descompensada. As controvérsias dos distúrbios ácido-base nas doenças hepáticas devem-se ora à complexidade da fisiopatologia da própria doença, ora à necessidade de mais estudos esclarecedores.

Descritores: Acidose láctica; Alcalose respiratória; Cirrose hepática; Desequilíbrio hidroeletrolítico

ABSTRACT

The aim of this study is to address the scientific controversy about acid-base disorders in liver diseases. In the end stage of liver diseases, the acid-base disorder has a complex performance, impairing the patient's quality of life and challenging the clinic management. Although the literature shows respiratory alkalosis as one of the main alterations, there is a long discussion about the pathophysiological mechanism, specially regarding hypoxia, hypocapnia, and progesterone level. In metabolic disorders, especially acidosis, the studies mainly indicate the lactate, unmeasured ions, and hydroelectrolytic alterations, but, depending on the disease phase, either compensated or decompensated, each element has a particular action. The controversy about acid-base disorders in liver diseases is associated with the complexity of this condition, as well as with the necessity of more specialized research.

Keywords: Acidosis, lactic; Alkalosis, respiratory; Liver cirrhosis; Water-electrolyte imbalance

INTRODUÇÃO

Distúrbios hidroeletrolíticos e ácido-base são normais nas doenças hepáticas, devido ao mecanismo fisiopatológico da própria enfermidade.⁽¹⁾

Nos estágios iniciais da doença, esses distúrbios não apresentam tamanha repercussão e, geralmente, alcançam os meios compensatórios.⁽²⁾ Entretanto, em paciente com cirrose hepática em estados avançados, além do grande comprometimento hepático, há ainda inúmeras

complicações, como ascite, encefalopatia, insuficiência renal, e hemorragia, as quais induzem a múltiplas vias de distúrbios ácido-base e hidroeletrolítico. Ora, essas inúmeras vias se equilibram entre si, resultando em nenhuma aparente anormalidade. Ora, será ineficiente definir apenas uma via como a principal causadora. Nesse sentido, devido à complexidade, é um desafio para literatura discutir o balanço ácido-base e suas complicações.^(1,2)

Possivelmente, a alcalose respiratória, sozinha ou associada a uma acidose metabólica, é a mais comum

¹ Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

² Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil.

Data de submissão: 31/07/2019. **Data de aceite:** 22/08/2019.

Autor correspondente: Olival Cirilo Lucena da Fonseca Neto. Rua Jacobina, 45, apto. 1002 – Graças – CEP: 52011-180 – Recife, PE, Brasil

Tel.: (81) 99989-0208 – E-mail: olivalneto@globo.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: LROC e OCLFN.

Coleta, análise e interpretação de dados: LROC.

Redação e revisão crítica do manuscrito: LROC e OCLFN.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicado: OCLFN.

desordem ácido-base.⁽¹⁾ O objetivo desta revisão é abordar as controvérsias científicas acerca dos distúrbios ácido-base nas doenças hepáticas.

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

O distúrbio ácido-base mais discutido em pacientes cirróticos é a alcalose respiratória em efeito da hipocapnia por hiperventilação, mas não há consenso sobre a fisiopatologia da hiperventilação. Apesar da hipóxia secundária à síndrome hepatopulmonar ser reconhecida como importante causa, há uma discussão sobre possíveis mecanismos da hiperventilação idiopática, ou seja, em pacientes cirróticos, os quais apresentam função cardiopulmonar normal.⁽³⁾

Hiperventilação por hipocapnia

Henriksen et al.⁽¹⁾ investigaram os distúrbios ácido-base em 66 pacientes com cirrose e os correlacionou com os diferentes graus de gravidade da doença e alterações hemodinâmicas. Nesse estudo, foi constatado que a tensão de dióxido de carbono arterial é significativamente menor em pacientes cirróticos comparados com a população controle, deteriorando-se do Child A para C. Além disso, o pH arterial apresentou maior valor em pacientes com cirrose comparados com o grupo controle, e em pacientes Child C comparados com Child A. Dessa maneira, os dados obtidos confirmaram que pacientes com hipertensão portal e cirrose apresentam hiperventilação, a qual é comprovada pelo aumento da taxa respiratória e pela redução da tensão arterial de dióxido de carbono, ocasionando a alcalose respiratória.

Os mesmos resultados foram corroborados em estudos anteriores.^(4,5)

Compensação

As evidências sugerem que a acidose metabólica, em geral, é compensatória para uma alcalose respiratória primária, por isso o pH encontra-se próximo da faixa de referência.⁽¹⁾ Porém, a ausência de uma significativa mudança no pH, não pode levar à negligência, na prática clínica, do subdiagnóstico de algum distúrbio ácido-base.⁽⁵⁾

Em uma fase descompensada, a alcalose respiratória falha na tentativa de compensação de distúrbios ácido-metabólicos.⁽⁶⁾ Uma possível interpretação seria que, apesar do baixo pH sinalizar os quimiossensores à hiperventilação, pacientes com doença hepática crônica, em geral debilitados, apresentam fragilidade da musculatura como um todo, incluindo os músculos respiratórios.⁽⁷⁻⁹⁾ Dessa maneira, é atingido um ponto limite de hiperventilação e do mecanismo compensatório.⁽¹⁾

Hiperventilação por progesterona

Em estudo realizado por Passino et al.⁽⁴⁾ entre pacientes cirróticos e com hipertensão portal, correlacionou-se a hiperventilação não só com a hipocapnia, mas também com maiores valores do hormônio progesterona. Em pacientes saudáveis, a associação entre progesterona e hiperventilação é sugerida, porém não há um completo entendimento do mecanismo.⁽¹⁰⁾ Na doença hepática, devido à menor metabolização da progesterona no fígado, a ativação de mais receptores do hormônio no sistema nervoso central ocasionaria a uma hiperventilação.⁽¹¹⁾

Uma possível explicação da sensibilidade do cirrótico à progesterona seria a redução da barreira hematoencefálica.⁽¹²⁾ Contudo, para confirmação, seria necessária a medição do nível da progesterona realmente ativa, a qual é presente no líquido cefalorraquidiano. Por motivos de distúrbios de coagulopatia no paciente cirrótico, seria inviável realizar o procedimento.⁽⁴⁾

DISTÚRBIOS METABÓLICOS

As desordens ácido-base metabólicas são associadas, de forma geral, com a mudança de concentração de sódio, potássio, cálcio, cloreto e ânion *gap*. Nesse sentido, os novos mecanismos propostos para explicar essas anormalidades procuram correlacionar a homeostase ácido-base com a homeostase hidroeletrolítica.⁽¹⁾

Drolz et al.⁽⁶⁾ realizaram o primeiro estudo a comparar os distúrbios metabólicos entre três grupos: pacientes com cirrose compensada, cirrose descompensada e em estado crítico, mas sem doença hepática (grupo controle). O primeiro esclarecimento da pesquisa foi retirar a exclusividade da acidose hiperclorêmica⁽¹³⁾ e alcalose por hipoalbuminemia à doença hepática, visto que ambos os distúrbios também foram identificados no grupo controle.⁽⁶⁾ Dessa forma, o ponto central do autor foi mostrar os distúrbios metabólicos diferenciais de um grupo com doença hepática em relação ao grupo controle, sendo estes relacionados ao lactato, a *unmeasured ions* e, em menor grau, à acidemia por diluição.

Distúrbios por diluição

Pacientes com sistema circulatório hiperdinâmico costumam apresentar distúrbios “por diluição”. Dentre esses, alcalose por hipoalbuminemia e acidose por hiponatremia são os mais descritos na literatura.^(13,14) Contudo, essas desordens não são investigadas quanto ao seu efeito no equilíbrio ácido-base e respiratório no paciente cirrótico, visto que este não é a causa primária do distúrbio ácido-base, e ocorrem, normalmente, para compensar outros distúrbios relacionados diretamente com a fisiopatologia da doença hepática.⁽¹⁾

Lactato

O lactato é depurado, principalmente, pelo fígado. Dessa forma, é esperado que qualquer comprometimento do metabolismo hepático cause uma acidose metabólica. De forma geral, um lactato bastante elevado está associado com doença hepática em estágio descompensado, sepse ou hemorragia, podendo se alterar em até 40%.⁽¹⁵⁾

Drolz et al.⁽⁶⁾ associaram o nível de lactato com Razão Normalizada Internacional (INR), bilirrubina e uso de drogas vasopressoras, sugerindo que seu valor esteja correlacionado diretamente com a pouca funcionalidade do hepatócito e agravamento da cirrose.

Unmeasured ions (ou íons não medidos)

O lactato é o único íon correlacionado com acidose metabólica o qual é calculado rotineiramente, contudo, em experimento realizado em animais, foi constatado que o lactato só compreende 50% dos ácidos fixos alterados na acidose metabólica.⁽¹⁶⁾ Estudo clínico parecido foi feito em pacientes com sepse e, mais uma vez, o lactato só representava 50% do ânion *gap*,⁽¹⁷⁾ ou seja, o lactato não é o único fator o qual corrobora o distúrbio metabólico.

Os *unmeasured ions* são resultado da dissociação de ácidos fixos e podem ser responsáveis pela acidose metabólica, mas a implicação clínica desse componente não é completamente entendida.⁽¹⁸⁾

No estudo de Drolz et al.,⁽⁶⁾ ao comparar pacientes cirróticos compensando e descompensado, encontrou-se maior valor de *unmeasured ions* no segundo grupo. Ambos os subgrupos citados possuem função hepática ineficiente, e o autor sugere que há um fator maior que a própria ineficiência do hepatócito que esteja corroborando o aumento dos *unmeasured ions*. Esse fator foi correlacionado com a deficiência da função renal, o qual é um critério para cirrose descompensada.⁽¹³⁾

Em outro trabalho, realizado com paciente críticos com hepatite, foram correlacionados altos valores de *unmeasured ions*, quantificados a partir do *Strong Ion Gap* (SIG), com altos valores de aspartato aminotransferase (AST) e de alanina aminotransferase (ALT). Isso sugere, diferentemente de Drolz et al.,⁽⁶⁾ que a liberação desses íons se deu em consequência da necrose tecidual, em uma situação de hipóxia na hepatite, ou seja, estaria diretamente relacionada à insuficiência hepática.⁽¹⁹⁾

Uma limitação dos estudos acerca de distúrbios ácido-base é o fato de serem realizados em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva, de modo que as alterações encontradas não necessariamente refletem os reais distúrbios em paciente cirróticos com a doença controlada.⁽⁶⁾ Prova disso foi a realização de uma pes-

quisa com pacientes cirróticos estabilizados, sem sepse, hemorragia digestiva ou insuficiência renal, de forma a excluir a influência de complicações da doença no *status* ácido-base. Não foi encontrada acidose metabólica relevante devido a *unmeasured ions*, e, em todos os CHLD's, o lactato estava dentro dos parâmetros de referência.⁽⁵⁾

CONCLUSÃO

Devido a variadas situações associadas ao paciente cirrótico hepático, a literatura não apresenta um consenso sobre o distúrbio ácido-base principal ou predominante. Mesmo a alcalose respiratória sendo encontrada majoritariamente nos estudos, há uma ampla discussão sobre sua possível causa: hipocapnia, níveis de progesterona ou hipóxia. Em relação aos distúrbios metabólicos, ora os estudos mostram mecanismos mais recentes utilizando não só o conceito do lactato, mas também dos *unmeasured ions*, e revelando a importância da homeostase hidroeletrolítica juntamente da homeostase ácido-básica, ora o impacto do lactato e dos *unmeasured ions* é negado, e os distúrbios metabólicos são associados ao processo de diluição no sistema hiperdinâmico da doença. Nesse sentido, se a fisiopatologia da doença hepática é, de fato, complexa ou se há uma negligência no entendimento dos distúrbios ácido-base, o que fica claro é a necessidade de mais estudos esclarecedores.

REFERÊNCIAS

- Henriksen JH, Bendtsen F, Møller S. Acid-base disturbance in patients with cirrhosis: relation to hemodynamic dysfunction. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(8):920-7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000382
- Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-26. doi: 10.1056/NEJMoa0801209
- Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med*. 1991;90(6):693-700. PMID: 1904192
- Passino C, Giannoni A, Mannucci F, Prontera C, Filipponi F, Carrai P, et al. Abnormal hyperventilation in patients with hepatic cirrhosis: Role of enhanced chemosensitivity to carbon dioxide. *Int J Cardiol*. 2012;154(1):22-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.066
- Funk G-C, Doberer D, Osterreicher C, Peck-Radosavljevic M, Schmid M, Schneeweiss B. Equilibrium of acidifying and alkalinizing metabolic acid-base disorders in cirrhosis. *Liver Int*. 2005; 25(3):505-12. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01013.x
- Drolz A, Horvatsits T, Roedl K, Rutter K, Brunner R, Zauner C, et al. Acid-base status and its clinical implications in critically ill patients with cirrhosis, acute-on-chronic liver failure and without liver disease. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):48. doi: 10.1186/s13613-018-0391-9

7. Faustini Pereira JL, Galant LH, Rossi D, Telles da Rosa LH, Garcia E, de Mello Brandão AB, et al. Functional Capacity, Respiratory Muscle Strength, and Oxygen Consumption Predict Mortality in Patients with Cirrhosis [Internet]. Vol. 2016, Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. Hindawi; 2016. p. e6940374. doi: 10.1155/2016/6940374
8. dos Santos DC, Limongi V, de Oliveira da Silva AM, de Ataíde EC, Trovato Mei MF, Udo EY, et al. Evaluation of functional status, pulmonary capacity, body composition, and quality of life of end-stage liver disease patients who are candidates for liver surgery. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1771-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.05.043
9. Galant LH, Forgiarini LA, Dias AS. The aerobic capacity and muscle strength are correlated in candidates for liver transplantation. *Arq Gastroenterol.* 2011;48(1):86-8. doi: 10.1590/s0004-28032011000100017
10. Zwillich CW, Natalino MR, Sutton FD, Weil JV. Effects of progesterone on chemosensitivity in normal men. *J Lab Clin Med.* 1978;92(2):262-9. PMID: 355585
11. Lustik SJ, Chhibber AK, Kolano JW, Hilmi IA, Henson LC, Morris MC, et al. The hyperventilation of cirrhosis: progesterone and estradiol effects. *Hepatol Baltim Md.* 1997;25(1):55-8. doi: 10.1002/hep.510250110
12. Datta S, Hurley RJ, Naulty JS, Stern P, Lambert DH, Concepcion M, et al. Plasma and cerebrospinal fluid progesterone concentrations in pregnant and nonpregnant women. *Anesth Analg.* 1986; 65(9):950-4. PMID: 3740493
13. Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, Lindner G, Holzinger U, Schneeweiss B. Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2007;27(7):901-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01510.x
14. Doberer D, Funk G-C, Schneeweiss B. Dilutional acidosis: an endless story of confusion. *Crit Care Med.* 2003;31(1):337-8. DOI: 10.1097/00003246-200301000-00073
15. Prytz H, Thomsen AC. Acid-base status in liver cirrhosis. Disturbances in stable, terminal and portal-caval shunted patients. *Scand J Gastroenterol.* 1976;11(3):249-56. PMID: 1273503
16. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Splanchnic buffering of metabolic acid during early endotoxemia. *J Crit Care.* 1997;12(1):7-12. doi: 10.1016/s0883-9441(97)90020-4
17. Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med.* 1991;19(5):705-11. doi: 10.1097/00003246-199105000-00018
18. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med.* 2003;31(8):2131-6. doi: 10.1097/01.CCM.0000079819.27515.8E
19. Kneidinger N, Funk G-C, Lindner G, Drolz A, Schenk P, Fuhrmann V. Unmeasured anions are associated with short-term mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(15-16):474-80. doi: 10.1007/s00508-013-0400-9