

1.º lugar "Prêmio Amadeu Fialho" do Centro de Estudos e Ensino do INC — 1967.

## **TUMÔRES DO APARELHO DIGESTIVO E ALCALOSE EXTRA CELULAR \***

**JOSÉ CARLOS DO VALE \*\***

\* — Trabalho apresentado ao IV Congresso Latinoamericano del Cancer - Buenos Aires - 1967.

\*\* — Médico da Seção de Clínica Médica do INC.

### R E S U M O

Foi estudada a composição ácido-básica extracelular de 20 pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo, com um total de 37 determinações. Nove pacientes foram estudados no pré e pós-operatório, 4 no pós-operatório tardio e 7 considerados posteriormente inoperáveis.

A alcalose respiratória, mista e metabólica foram os distúrbios mais encontrados.

Após revisão histórica e dos conceitos atuais de equilíbrio ácido-básico, o método utilizado é descrito com minúcias.

São apresentados casos clínicos que ilustram o aparecimento da alcalose extracelular e seu tratamento.

A fisiopatologia desta alcalose é discutida com pormenores. Nossos achados parecem confirmar a hipótese já descrita em outras circunstâncias clínicas: a depleção de potássio corporal acarreta acidose intracelular, que estimula os centros respiratórios produzindo hiperventilação e conseqüente alcalose respiratória. A correção obtida por nós da alcalose respiratória e mista com soluções de cloreto de potássio parece corroborar esta teoria.

Deve-se ter o cuidado em não interpretar hiperventilação, acidúria e reserva alcalina baixa, em doentes com neoplasia do aparelho digestivo, como sendo acidose metabólica. Lembrar que a alcalose respiratória pode apresentar idênticas manifestações e é muito mais freqüente. Os erros desta interpretação podem conduzir a uma terapêutica errônea com soluções alcalinizantes.

Se o paciente for para a cirurgia com grande déficit de potássio e o meio intracelular acidificado, o stress cirúrgico agravará a alcalose.

A correção, pelo menos em parte, desta depleção e da composição corporal alterada é de fundamental importância para o bom êxito da cirurgia.

### S U M M A R Y

The extracellular acid-base composition of 20 patients with G.I. tract cancer is studied.

The most common findings were respiratory, mixed and metabolic alkalosis.

The atual concept of acid-base balance is given and the method used is described. Case histories are presented illustrating extracellular alkalosis and its treatment.

The author presents a detailed discussion of the physiopathology of the alkalosis. And the principal conclusion is the confirmation already established for others clinical conditions: the depletion of corporal potassium induces intracellular acidosis, which stimulates the respiratory centers producing hyperventilation and, consequently respiratory alkalosis.

One must be careful not do diagnose hyperventilation, aciduria and low CO<sub>2</sub> in patients with G.I. tract cancer, as metabolic acidosis. It must be remembered that alkalosis can show the same manifestations and that it is more frequent. Mistakes can lead erroneous therapy with alkalizing agents.

If the patient goes to surgery with low potassium and a acid intracellular medium, surgical stress may aggravates alkalosis. Correction of this depletion is fundamental for the successful outcome of surgery.

## TUMORES DO APARELHO DIGESTIVO E ALCALOSE EXTRA CELULAR

O perfeito conhecimento da composição ácido-básica, em face à doença, é um fator de êxito para a terapêutica empregada.

Norteados por êste princípio, resolvemos estudar o equilíbrio ácido-básico de um grupo de pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo, antes e depois da cirurgia. Podemos observar então que, em sua maioria, se não fôssem possuidores de uma alcalose extracelular antes da cirurgia, ela surgiria no pós-operatório imediato. Na dinâmica do aparecimento desta alcalose, o potássio representa o elemento fundamental. Numerosas publicações apontam o deficit de potássio como o responsável pela produção da alcalose, nas mais diversas entidades clínicas (5, 6, 7, 9, 11, 32, 35, 36).

Julgamos oportuno fazer breve revisão dos conceitos atuais do equilíbrio ácido-básico. A nomenclatura empregada está de acôrdo com o Comitê ad-hoc de terminologia ácido-básica, realizado pela New York Academy of Sciences, em 23 e 24 de novembro de 1964 (2, 3).

### HISTÓRICO

O primeiro dado de que temos notícia de equilíbrio ácido-básico, ao que parece, foi a carta de W. B. O'Shaughnessy ao editor de Lancet, dezembro 29, 1831, concernente às observações em um estado de acidose na cólera asiática que, naquela época, foi epidemia na Inglaterra (33). O teor da carta era o seguinte:

"Sir:

Having been able to complete the experimental inquiries on which I have sometime back been engaged in Newcastle-on-Tyne, I beg you will have kindness to give insertion to the annexed outlines of the results I have obtained:

1. Blood draw in the worst cases of the cholera is unchanged in its anatomical or globular structure.
2. It has lost a large proportion of its water, 1.000 parts of cholera serum having but an average of 860 parts of water.
3. It has also lost great proportion of its neutral saline ingredients.
4. Urea exists in the blood in cases where suppression of urine has been a marked symptom.
5. All the salts deficient in the blood, specially the carbonate of soda, are present in large quantities in the peculiar white dejected matter".

Êste pequeno relatório contém, nas palavras de Van Slyke, "extraordinária quantidade de informações". Identificou o "carbonato de soda" como um álcali, e mediu sua perda nas fezes. Notou a perda de "ingredientes salinos neutros" e mediu a quantidade de perda de água. Notou que a perda de carbonato foi relativamente maior do que a de água.

A aplicação imediata, em terapêutica, das observações de O'Shaughnessy foi relatada por Latta (25) durante a mesma epidemia:

"Case record of a cholera patient treated by Dr. Latta on the basis of Dr. O'Shaughnessy's observation. Report of the Central Board of Health of London in the Lancet, 1831/32:

"A woman, aged 50, very destitute, who not previously suffered from any grave disease, was seized on May 13, at 4:00 a.m. with symptoms of severe cholera. When she was attended by Dr. Latta at about half past ten (six hours later) her condition already seemed hopeless. The pulse was quite gone, even in the axillae, and the condition so reduced that Latta only with some hesitation decided to try treatment with an alkaline salt water injection. In the presence of four other phisi-

cians he quickly injected 120 ounces (3,5 liters) of saline solution. The effect of this, was like magic. The patient's consciousness returned, the cadaverous appearance of the body disappeared. Shortly after, however, diarrhea occurred and three hours later the condition was again low. Again 120 ounces were injected with the same good results. She did not yet seem to be out of danger, however, so another 90 ounces (2,7 liters) were administered so that in the course of the first 10 hours o total of 10 liters of fluid was given. The recovery now proceeded rapidly; already two days later the patient could enjoy her first pipe of tobacco. She was now transferred to the cholera hospital so as receive better care and was later discharged from there as well."

As soluções injetadas aparentemente continham cerca de 0,5% de NaCl e 0,1 a 0,25% de carbonato ou bicarbonato.

Após a citada epidemia, estas observações foram esquecidas. Em 1877, Walter descobriu, na intoxicação experimental por HCl em coelhos, que o dióxido de carbono no sangue, na intoxicação fatal, desaparecia quase completamente e havia grande hiperpnéia.

Em 1883, Stadelmann (43) notou grande aumento na excreção de amônia no coma diabético e encontrou ácidos orgânicos na urina.

Em 1884, Minkowsky (29) identificou o ácido como sendo o ácido hidroxibutírico. Em 1889, Magnus Levy (28) dosou 100 gramas de ácido betahidroxibutírico corporal após um coma diabético e notou que a quantidade era comparável, em equivalentes ácidos, à quantidade de ácido clorídrico por quilo de peso corporal, que Walter havia encontrado na intoxicação experimental em coelhos.

Em 1910, após 80 anos de esquecimento, as observações de O'Shaughnessy ressurgiram. Sellards (37), em Manila, notou que a urina dos pacientes com cólera era intensamente ácida e que a administração de grande quantidade de bicarbonato de sódio corrigia esta acidez urinária. Ele notou que

a uremia acompanhava a dessecação e choque fatal em muitos casos. Observou, também, que o choque podia ser corrigido pela infusão de uma solução de cloretos de sódio, potássio e cálcio, mas que em muitos casos a uremia persistia e resultava, após alguns dias, em morte renal. Sellards suspeitou uma relação entre a alta acidez da urina e a uremia e iniciou a administração intravenosa de bicarbonato. Com isto ele diminuiu o total de mortes de 63 para 41% e as mortes por uremia de 15 para 1%.

Em 1909, L. J. Henderson (20) publicou a famosa monografia "Equilibrium between bases and acids in the animal organism", onde mostrou o significado do bicarbonato como uma reserva de álcalis em excesso de ácidos e desenvolveu a "Equação de Henderson":

$$[H^+] = K \frac{[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

Em 1909, Sörensen (42) introduziu o eletrodo de hidrogênio em bioquímica e o uso do símbolo pH. Desenvolveu o significado de pH em relações enzimáticas e os princípios e técnicas da determinação colorimétrica do pH.

Em 1910, Hasselbach (17) estabeleceu que o eletrodo de hidrogênio podia ser usado na presença de dióxido de carbono e, em 1912, com este eletrodo, Lundsgaard (27) determinou o pH do sangue.

Em 1915, Hasselbach e Gammeltoft (19), estudando a "regulação da neutralidade no organismo grávido", demonstraram a influência da respiração no pH do sangue e introduziram o termo "acidose compensada" para indicar o estado na gravidez, na qual a concentração do bicarbonato no sangue diminui, mas a respiração aumenta, tanto que a tensão de CO<sub>2</sub> tem uma queda paralela e o pH do sangue permanece normal a 7,40.

Em 1916, Hasselbach (18) colocou a equação de Henderson em forma logarítmica agora conhecida como equação de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK - \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

Em 1914, Christiansen, Douglas e Haldane (10) publicaram um trabalho no qual mostravam que uma mudança no sangue de

oxigenado para desoxigenado, sem modificar a tensão de CO<sub>2</sub>, baixava a concentração total de CO<sub>2</sub> (combinado e livre) do sangue cerca de 7 volumes %, sendo esta modificação principalmente às expensas do bicarbonato. Este fenômeno tornou-se conhecido como "efeito Haldane".

Em 1923, Mrs. P. T. Kerridge (24) introduziu em bioquímica o uso do eletrodo de vidro para determinação do pH.

Em 1923, Brönsted (8), na Dinamarca, e Lowry (26), na Inglaterra, estabeleceram o conceito de ácido e base, definindo ácidos como doadores de prótons, e bases como aceptores de prótons.

Ainda em 1923, Van Slyke, Wu e Mc Lean (46), em Pequim, demonstraram que a teoria de Gibbs-Donnan para a distribuição de eletrólitos através de membranas, aplica-se ao sistema composto de plasma e hemácias. Mostraram eles que, quando o CO<sub>2</sub> entra nas hemácias e reage com o hemoglobinato alcalino para formar bicarbonato ( $BHb + H_2CO_3 = HHb + BHCO_3$ ), os aníons bicarbonatos formados nas células passam para o plasma em troca de íons cloretos para fazer a relação  $[Cl^-] / [HCO_3^-]$ , igual nas células e no plasma, de acordo com a teoria de equilíbrio de membrana de Gibbs-Donnan.

Em 1928, Henriques (21) mostrou que a hemoglobina, por seu grupo amino, pode, como os aminoácidos, ligar-se ao CO<sub>2</sub> como carbaminos,  $RNH_2 + CO_2 = RNH.CO_2H$ .

Ferguson e Roughton (15) e Stadie e O'Brien (44) mediram as quantidades de CO<sub>2</sub> ligado como carbaminato de hemoglobina no sangue, reduzida e oxigenada, e mostraram que a hemoglobina reduzida forma, a um dado pH e pressão de CO<sub>2</sub>, mais carbaminato que a hemoglobina oxigenada e que, quando o CO<sub>2</sub> entra no sangue pelo ciclo respiratório, cerca de 20% são ligados como carbaminato de hemoglobina.

Em 1921, Donald Dexter Van Slyke (45) apresentou nomograma para o estudo dos desequilíbrios ácido-básicos, com linhas isobáricas de CO<sub>2</sub> delimitadas, bem como as áreas normais e anormais (fig. 1).

Em 1935, Shock e Hastings (39) idealizaram outro diagrama mais completo, com eixo tri-axial (fig. 2).

Em 1960, Siggaard-Andersen e Engel (40, 41) propuseram um nomograma muito interessante, que dava por interpolação pH, PCO<sub>2</sub>, bicarbonato **standard**, **buffer base** e **base excess**. Este nomograma é que utilizamos em nosso estudo (fig. 3).

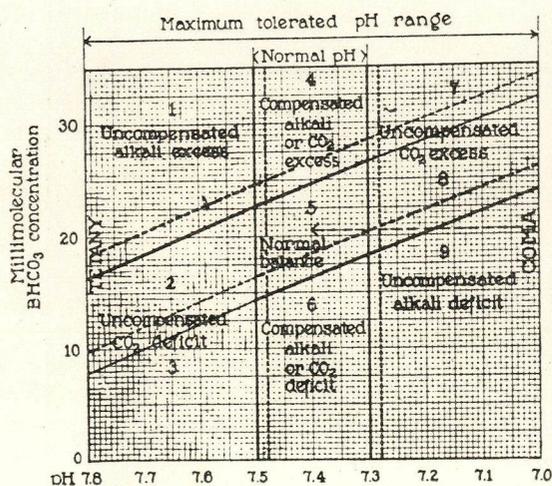


Figura 1 — Áreas ácido-básicas normais e anormais, como delimitadas por D.D. Van Slyke (J. Biol. Chem., 48:158, 1921).

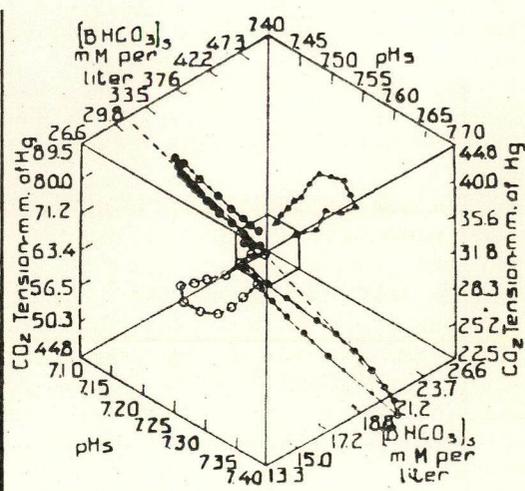


Figura 2 — Diagrama tri-axial de Shock e Hastings (J. Biol. Chem., 112:239, 1935). Dados experimentais obtidos de um mesmo paciente. Após CINH<sub>4</sub>, 0-0 (acidose metabólica); após Na HCO<sub>3</sub>, ▲-▲ (alcalose metabólica); durante e após respirar em atmosfera com uma concentração crescente de CO<sub>2</sub>, 0-0 (acidose respiratória); durante e após hiperventilação voluntária, 0-0 (alcalose respiratória).

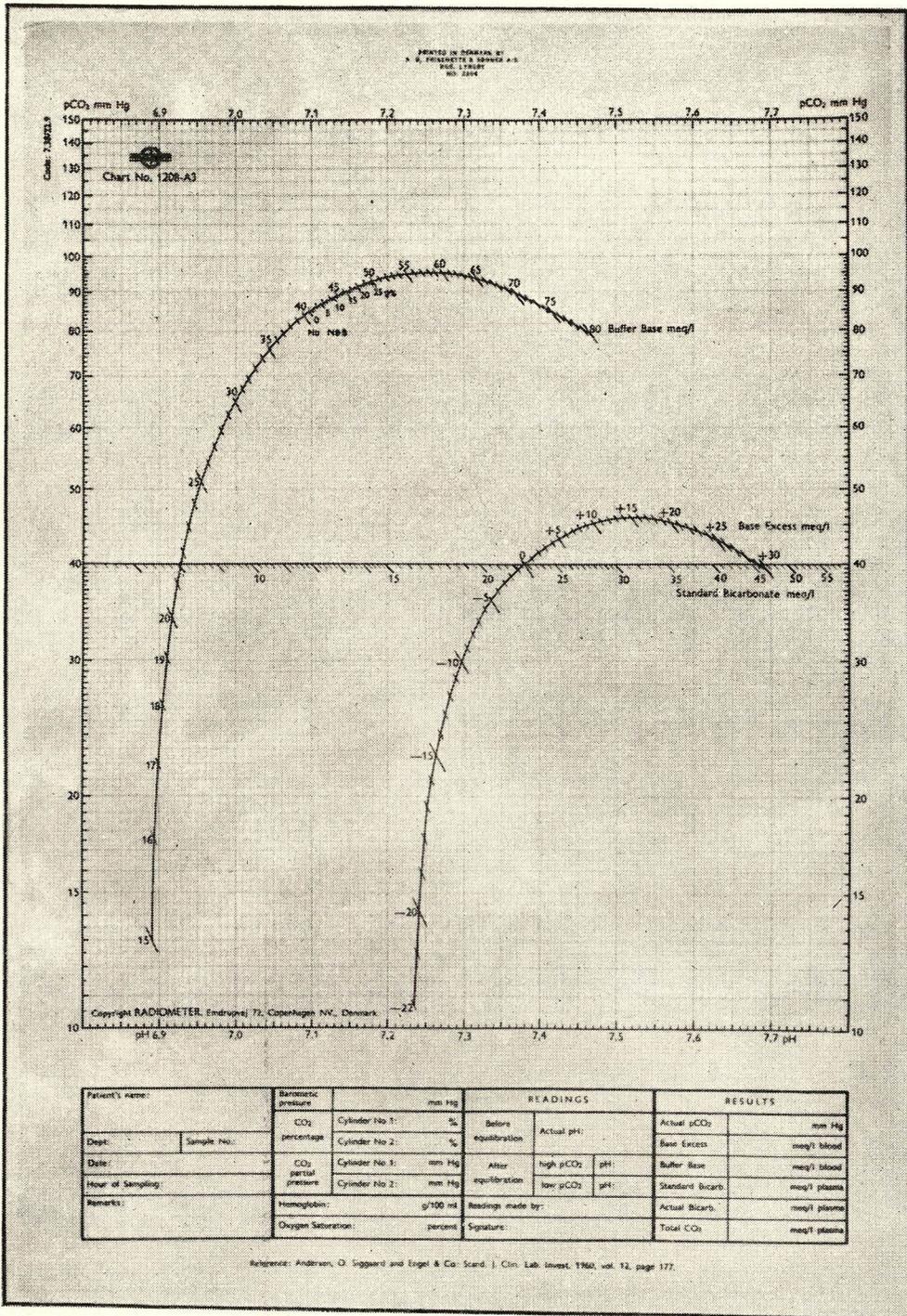


Figura 3 — Nomograma pH-log PCO2 para o sangue (Siggaard-Andersen e Engel, 1960).

### CONCEITOS E DEFINIÇÕES EM EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Definimos como ácido toda substância quando, em solução, seja capaz de doar um próton (íon hidrogênio). Portanto, são doadores de prótons. Base é toda substância quando, em solução, é capaz de aceitar um próton (íon hidrogênio). São receptores de prótons (conceito de Brønsted e Lowry).

Tornou-se obsoleta a antiga concepção de Ostwald e Arrhenius que aceitavam os aníons como "substâncias ácidas" ( $\text{Cl}^-$ ) e os cátions como bases ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ).

#### Conceito de Ácido e Base

(Segundo Brønsted e Lowry)

Ácido (doadores de $\text{H}^+$ )	Base (receptor de $\text{H}^+$ )
$\text{H}_2\text{CO}_3$	$-\text{HCO}_3$
$\text{NH}_4$	$\text{NH}_3$
$\text{H}_2\text{PO}_4$	$\text{HPO}_4^-$
ácido láctico	lactato

$\text{pH}$  — É o inverso da concentração logarítmica do íon  $\text{H}^+$ .  $\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]}$ .

Foi um conceito introduzido por Sørensen para tornar prática e operacional a medida da atividade do hidrogênio, visto que sua concentração no sangue é 0,0000399 mEq/l.

$$\begin{aligned}
 0,0000399 \text{ mEq/l} &= 10^{-8} \times 3,99 \\
 10^{-8} + \log 3,99 &= 10^{-8} + 0,60 \\
 10^{-7,40} &= -\log 10^{7,40} && \text{Mas,} \\
 \text{pH } n &= -\log 10^n && \text{então:} \\
 \text{pH} &= 7,40 && \text{ou} \\
 \text{pH } 7,40 &= 0,0000399
 \end{aligned}$$

Valores normais para o  $\text{pH}$  e  $[\text{H}^+]$  c

$$\begin{aligned}
 \text{pH} &= 7,35 \text{ a } 7,45 && [\text{H}^+] \text{ c} = 45 \text{ a } 35 \text{ nM/l.} && (+) \\
 (+) \text{ nM/l} &&& \text{Número de moles por litro ou} && \\
 &&& \text{enésimo molar litro.} &&
 \end{aligned}$$

#### O Sistema Dióxido de Carbono

O  $\text{CO}_2$  no sangue encontra-se sob diversas formas, dissociado como gás ( $\text{CO}_2$  dissolvido), como ácido carbônico, como bicarbonato, íon carbonato, e ligado à hemoglobina como composto carbamínico ( $\text{NHCOO-Hb}$ ) (fig. 4).

Medida como  $\text{CO}_2$  total, a sua concentração normal varia entre 23 a 28 mEq/l.

Ele exerce no interior dos fluidos biológicos uma pressão; pressão parcial de  $\text{CO}_2$ . O símbolo  $\text{PCO}_2$  é adotado pela "Standardization of Definitions and Symbols in Respiratory Physiology" (Fed., Proc. 9:609, 1950) e medido em milímetros de mercúrio.  $\text{PCO}_2$  normal = 35,5 a 41,5 mmHg.

#### Concentração de ácido carbônico

É desprezível em relação à concentração do  $\text{CO}_2$ . Quando se efetua a medida do  $\text{CO}_2$  dissolvido, o ácido carbônico é comumente incluído. A concentração de  $\text{CO}_2$  dissolvido é dada pela fórmula:

$$\text{CO}_2 \text{ dissolvido} = S \times \text{PCO}_2, \text{ donde}$$

$S$  — Coeficiente de solubilidade do  $\text{CO}_2$

$\text{PCO}_2$  — Pressão parcial do  $\text{CO}_2$  em mm de Hg.

## O SISTEMA DIÓXIDO DE CARBONO

CO<sub>2</sub> Total = CO<sub>2</sub> dissolvido + ácido carbônico + bicarbonato carbonato + compostos carbamínicos.

TCO<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub> dissolvido + H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> + CO<sub>3</sub><sup>=</sup> + NHCOO<sup>-</sup> (Hb)

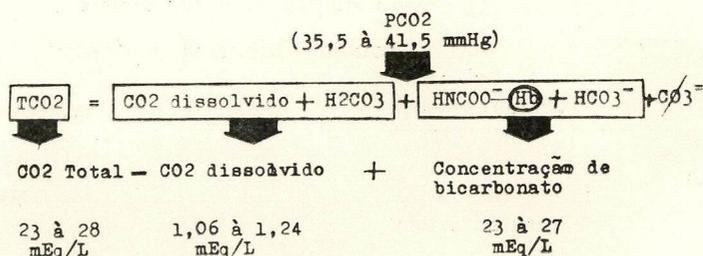


Figura 4

A determinação da concentração do íon carbonato também é desprezível na prática clínica.

A concentração do íon bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) nos estudos fisiológicos é calculada como CO<sub>2</sub> total menos a concentração de CO<sub>2</sub> dissolvido (S x PCO<sub>2</sub>). Medido em mMol/l ou mEq/l. Normal = 23 a 27 mEq/l.

No consenso atual utiliza-se a medida do bicarbonato **standard** no lugar do bicarbonato atual (reserva alcalina).

Bicarbonato **Standard** é a concentração do bicarbonato do plasma do sangue total que foi equilibrado a uma PCO<sub>2</sub> de 40 mm de Hg a 37°C. Medido em mEq/l. Normal — 21 a 27 mEq/l.

As variações do PCO<sub>2</sub> e TCO<sub>2</sub> estão diretamente ligadas às modificações respiratórias. Portanto, são índices de distúrbio no equilíbrio ácido-básico de natureza respiratória.

Utilizamos o bicarbonato **standard** como um índice de real valor para constatar alterações no equilíbrio ácido-básico de natureza metabólica. Não se altera na vigência de distúrbios respiratórios.

Para compreendermos a natureza do valor do bicarbonato **standard** quando comparado com a reserva alcalina, basta atentarmos para a seguinte demonstração realizada por Poul Astrup (4).

Tomamos uma amostra do sangue de pessoa normal em um frasco de Erlenmeyer. Misturamos bem até termos certeza de que a amostra é homogênea. Distribuímos a amostra em seis tubos (Fig. 5).

Nos tubos 1, 2 e 3 nós oxigenamos completamente a hemoglobina e nos tubos 4, 5 e 6 a reduzimos completamente. Em seguida equilibramos os tubos 1 e 4 a PCO<sub>2</sub> de 20 mmHg, os tubos 2 e 5 a PCO<sub>2</sub> de 40 mmHg, e 3 e 6 a PCO<sub>2</sub> de 80 mmHg. Produzimos, assim, as diferenças extremas que são induzidas pelas modificações na respiração. Se determinarmos agora o CO<sub>2</sub> total, a reserva alcalina e o bicarbonato **standard** de cada amostra, obteremos os resultados da Tabela 1. Podemos ver que tanto o CO<sub>2</sub> total como a reserva alcalina variam consideravelmente, ainda que o bicarbonato **standard** seja exatamente o mesmo de todas as amostras. Isto confirma que o bicarbonato **standard** é uma medida apropriada quando queremos determinar a influência da respiração e o componente metabólico de um distúrbio ácido-básico.

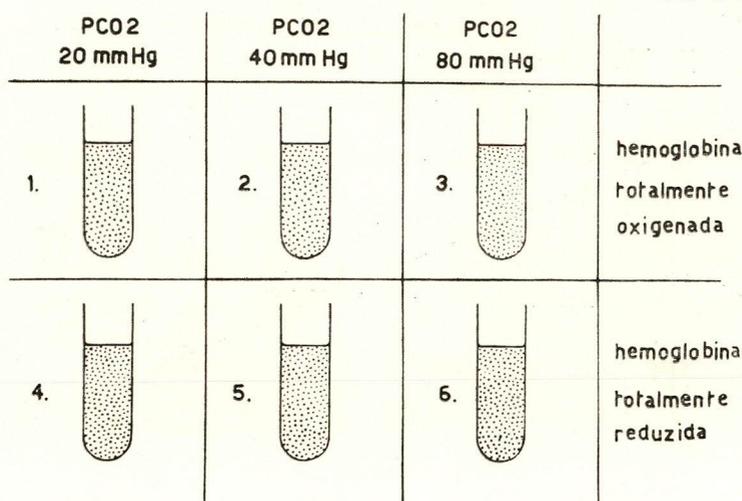


Figura 5

TABELA 1

Teor em CO<sub>2</sub> total, reserva alcalina e bicarbonato **standard** de uma amostra de sangue com PCO<sub>2</sub> e saturação de oxigênio variáveis (em mEq/l)

	PCO <sub>2</sub> 20 mmHg.	PCO <sub>2</sub> 40 mmHg.	PCO <sub>2</sub> 80 mmHg.	
CO <sub>2</sub> total	16,8	22,2	30,0	sangue
Reserva alcalina	18,0	22,2	27,5	totalmente
Bicarbonato <b>standard</b>	21,0	21,0	21,0	oxigenado
CO <sub>2</sub> total	19,6	25,7	34,8	sangue
Reserva alcalina	21,0	25,7	31,9	totalmente
Bicarbonato <b>standard</b>	21,0	21,0	21,0	reduzido

#### Buffer Base e Base Excess

**Buffer base** (base tampão) é a soma dos aníons tampões do sangue total (bicarbonato + proteínas + hemoglobina + fosfatos). Normal: 45 a 55 mEq/l. Tampões, segundo Van Slyke, são substâncias que, por sua presença em solução, aumentam a quantidade de ácido ou álcali, que é preciso ser adicionado para causar uma modificação em 1 unidade de pH.

Os tampões existem em todo o corpo, ocupam o espaço extracelular e principalmente o intra-celular. Se uma certa quantidade de ácidos for adicionada a um determinado volume de sangue, haverá uma diminuição do pH, mas a um grau menor do que se não existissem os sistemas tampões. Se esta mesma quantidade for agregada a todo o corpo, a diminuição do pH será mínima, devido à ação dos tampões intracelulares.

Conceito de **Base Excess** — é a concentração de bases em mEq/l, do sangue total medido pela titulação com ácido forte a um pH 7,40, PCO<sub>2</sub> de 40 mmHg e a 37°C. Para os valores negativos do **base excess**, a titulação é feita com base forte (**base deficit**). Normal: + 2,5 a - 2,5 mEq/l.

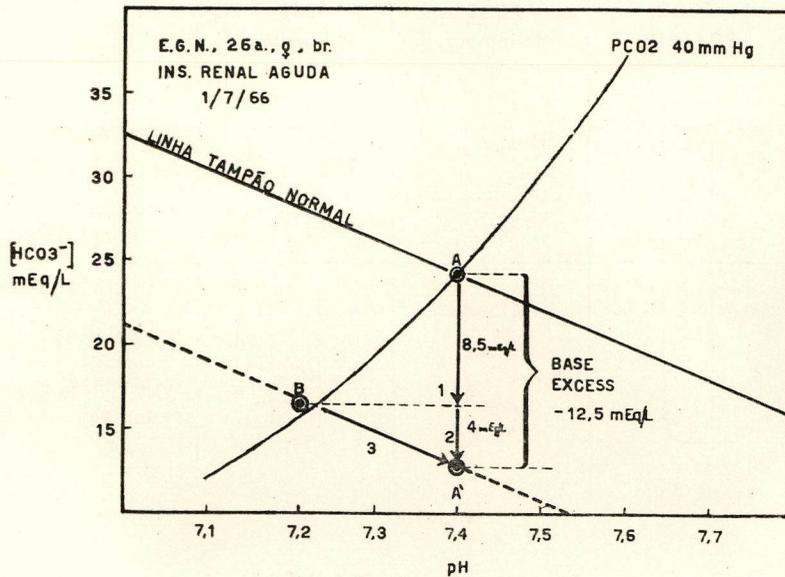


Figura 6

Para melhor compreensão do conceito de **base excess**, damos como exemplo os seguintes casos :

- a) Uma amostra de sangue de uma paciente em insuficiência renal aguda mostrou um pH 7,21 e uma concentração de bicarbonato 16,5 mEq/l. Qual o valor do **base excess**?

Para efeito de raciocínio empregamos o diagrama de Davenport (12) (Fig. 6). O ponto A é o provavelmente normal para a paciente. A distância vertical entre A e B, representada pela seta 1, é igual a 8,5 mEq/l. Esta distância representa a titulação de bicarbonato pelo ácido extrafixado no sangue. Mas, como o pH não se manteve normal, isto indica que os tampões do sangue também foram titulados pelo ácido extrafixado e, para o pH voltar ao normal (seta 3), nova quantidade de bicarbonato deverá ser titulada (seta 2). Esta quantidade é de cerca de 4 mEq/l. Então o valor do **base excess** será de - 12,5 mEq/l.

- b) Uma amostra de sangue de um paciente operado por adenocarcinoma da cabeça do pâncreas (colecisto-êntero anastomose) mostrou um pH de 7,52 e uma concentração de bicarbonato de 37,5 mEq/l. Qual o valor do **base-excess**? (Fig. 7).

O ponto A representa, provavelmente, o normal para o paciente. A distância vertical entre A e B, representada pela seta 1, corresponde a 14 mEq/l de bicarbonato em excesso no sangue, mas não é o total de bicarbonato em acréscimo, pois o ponto B, deslocado para a direita, significa que o pH aumentou e que os tampões cederam parte do seu hidrogênio para neutralizar uma parte da base extrafixada. Para o pH retornar à normalidade (ponto A') é necessário que mais hidrogênio iônico seja adicionado ao sangue, e esta quantidade é representada pela seta 2 (2 mEq/l). O **base excess** total, então, será 16 mEq/l.

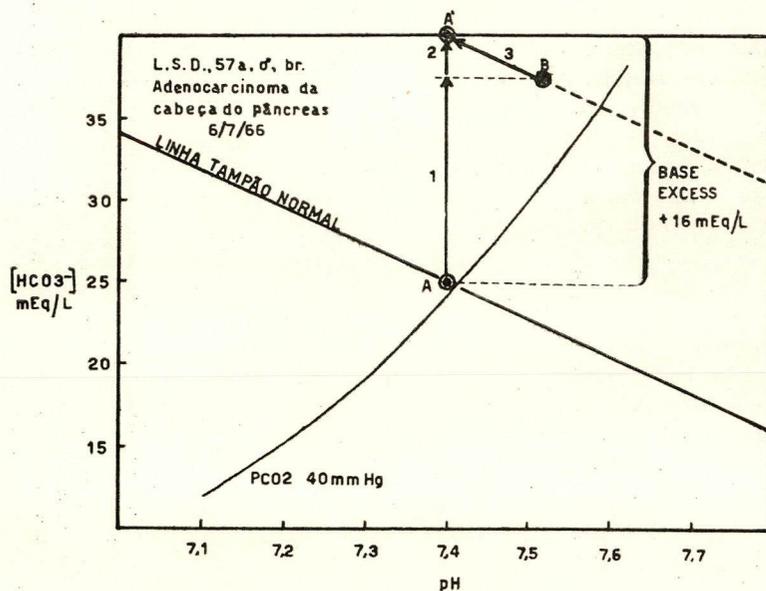


Figura 7

## MATERIAL E MÉTODO

Para a determinação dos principais constituintes do equilíbrio ácido-básico do sangue, nós empregamos o método ultra-micro-métrico idealizado por Poul Astrup (40).

O aparelho utilizado nestas determinações é o Micro-Astrup da Radiometer (Copenhague — Dinamarca).

Os pacientes incluídos neste estudo pertencem à Seção de Cirurgia Abdominal e Seção de Tórax do Instituto Nacional de Câncer, no Rio de Janeiro. São portadores de neoplasia do aparelho digestivo.

Nossas observações incluíram 20 doentes no período de junho de 1966 a janeiro de 1967. Onze pacientes do sexo feminino e nove do sexo masculino.

A idade variou entre 36 e 80 anos.

Foram estudados, de acordo com o método anteriormente mencionado, 9 casos no pré e posoperatório, no posoperatório tardio 4 e 7 pacientes considerados, posteriormente, inoperáveis. (tipos de tumores no quadro 1).

A maioria não possuía indícios clínicos que nos levassem a uma suposição diagnós-

tica de desequilíbrio ácido-básico. Esta conduta por nós observada teve a finalidade de determinar o desvio produzido na composição ácido-básica extracelular pela neoplasia. Os pacientes não apresentavam evidências de doenças associadas que pudessem alterar os resultados.

Em todos foram realizadas provas de função respiratória, sendo os resultados, na maioria dos casos, dentro dos limites da normalidade.

Em nenhum caso ficou comprovada patologia renal significativa que pudesse interferir com a resposta renal em face a um desequilíbrio ácido-básico.

## RESULTADOS

Vinte pacientes foram estudados, com um total de 37 determinações dos componentes ácido-básicos do sangue (Quadro 1).

Das 37 determinações realizadas, houve predominância da alcalose respiratória e mista, encontradas, respectivamente, em 12

e 11 vezes. A alcalose metabólica apareceu 6 vezes.

Em 3 determinações não foi possível afirmar se se tratava de alcalose respiratória ou acidose metabólica. Somente em um caso (n.º 1) registramos acidose metabólica, mas o desvio ácido-básico, no posoperatório, fez-se no sentido de uma alcalose mista.

Em 4 exames nada se encontrou de anormal (Quadro 2).

A figura 8 apresenta a projeção das 37 determinações no diagrama de Davenport mostrando nitidamente a predominância da alcalose. E as figuras 9 e 10 demonstram a análise separada de cada componente obtido pelo nomograma de Siggaard-Andersen.

Em 22 vezes (59,4%) encontramos o pH alto. O  $PCO_2$  e  $TCO_2$  estavam diminuídos, respectivamente, em 29 (78,3%) e 23 vezes (62,1%). A concentração do bicarbonato atual (reserva alcalina) foi baixa em 26 vezes (70,2%), ao passo que os outros índices de distúrbio metabólico estavam aumentados ou normais. O **base excess** aumentado em 19 vezes (51,3%) e o **buffer base** em 30

Figura 9 — Análise de 37 determinações ácido-básicas no sangue de 20 pacientes com neoplasia do aparelho digestivo — pH e índices metabólicos. As faixas estriadas representam as variações normais de cada componente. As setas unindo os pontos indicam determinações seguidas de um mesmo paciente. Notar a predominância do pH, **base excess** e **buffer base** aumentados. O bicarbonato standard, na maioria das vezes, é normal.

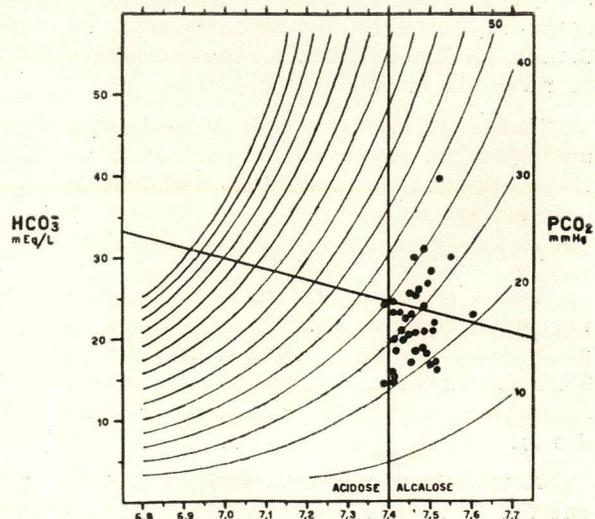


Figura 8 — Projeção de 37 determinações do equilíbrio ácido-básico de 20 pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo. Notar a predominância da alcalose-respiratória (pH > 7,40 e  $PCO_2$  < 40 mm Hg).

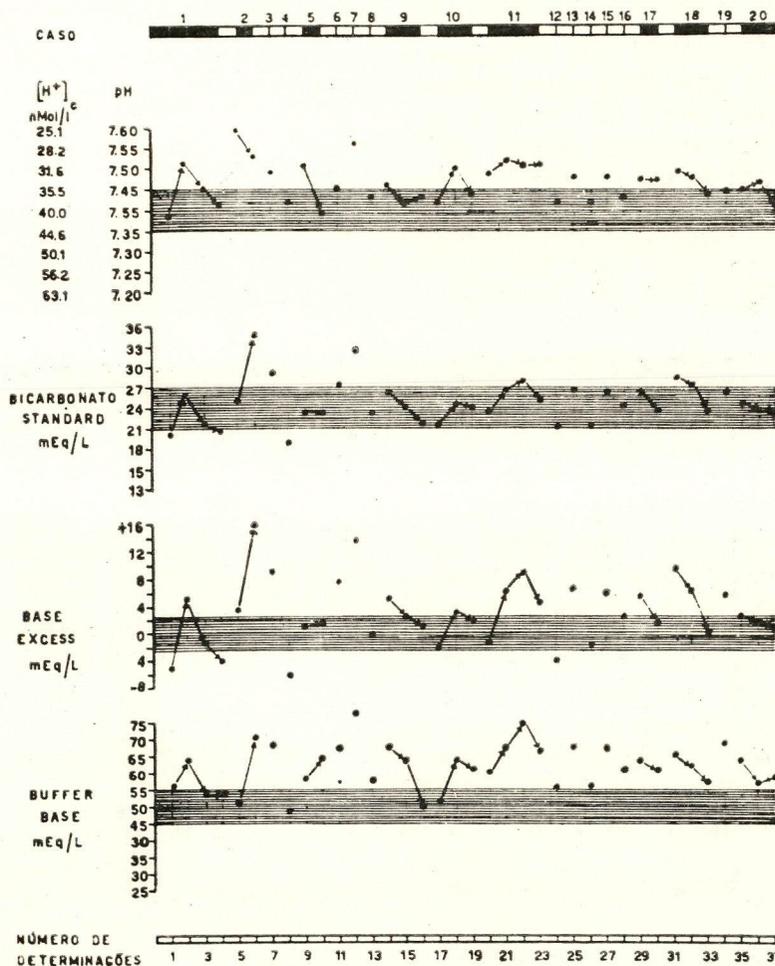


Figura 9

vêzes (81,0%). O bicarbonato standard permaneceu normal em 27 vêzes (72,9%) e em 7 (18,8%) foi aumentado.

Por êstes dados podemos observar que não existe relação muito estreita entre o buffer base, base excess e bicarbonato standard. Por êste motivo, quando tomamos como base a evolução de um caso, adotamos um ou dois índices comparativos. Êste ponto é discutido por inúmeros autores (1), uns que aceitam o base excess e o bicarbonato standard como medida adequada, e outros que preferem o buffer base. Em nosso caso, adotamos o base excess e bicarbonato standard.

Com relação ao bicarbonato atual fica demonstrado, mais uma vez, que é medida falha para a verificação de um distúrbio metabólico, isto porque é uma medida PCO<sub>2</sub> dependente: modifica-se em relação ao PCO<sub>2</sub>. Logo, pode-se alterar em distúrbios metabólicos ou respiratórios. Não damos valor a êste parâmetro.

O achado de uma reserva alcalina baixa, no posoperatório de pacientes com câncer, deve fazer supor, em primeiro lugar, a existência de uma alcalose respiratória, ao invés de acidose metabólica.

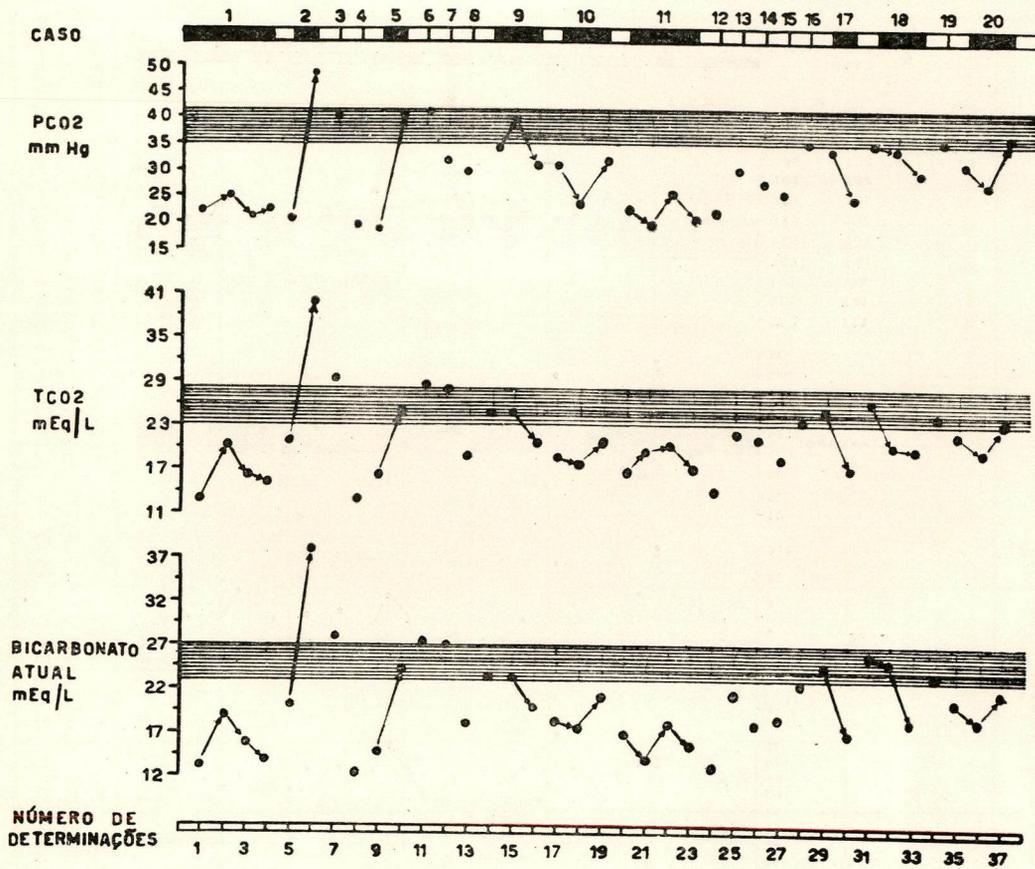


Figura 10 — Análise de 37 determinações ácido-básicas no sangue de 20 pacientes com neoplasia do aparelho digestivo — índices-respiratórios. O PCO<sub>2</sub> e TCO<sub>2</sub> estão predominantemente diminuídos. O bicarbonato atual (reserva alcalina) por ser uma medida PCO<sub>2</sub> dependente, também está diminuído, na maioria das vezes.

Caso	Nome Reg.	Sexo Idade	DIAGNÓSTICO	Dia de pré ou posop. em que foi realizado o exame	pH	[H <sup>+</sup> ] mEq/l	POO2 mmHg	POO2 mEq/l	HC03 <sup>-</sup> stand-ard mEq/l	HC03 <sup>-</sup> atual mEq/l	B.E. mEq/l	B.B. mEq/l	DISTÚRBIO ACIDO-BÁSICO
1	M.F. 85422	Fem. 54	Adenocarcinoma metastático do estômago.	9º dia preop. 1º dia posop. 2º dia posop. 5º dia posop.	7,38 7,51 7,452 7,41	41,69 30,91 35,32 38,02	22,5 25 22 22,5	13,67 20,05 16,66 14,67	20,0 26,0 22,0 20,5	13,0 19,3 16,0 14,0	- + - -	5 56,3 5 64,5 1 54,3 4 54,3	Acidose metabólica compensada Alcalose mista Alcalose resp.parcialm.comp. Alcal.resp.ou acidose met. compensada
2	L.S.D. 84832	Masc. 61	Adenocarcinoma da cabeça do pâncreas.	Durante a cir. 1º dia posop. 1º dia posop. 3º dia posop. 3º dia posop.	7,60 7,52 7,36 7,49 7,38	25,12 30,20 43,66 44,67 41,69	21 47,5 - - -	20,33 38,92 - - -	25,0 34,5 - - -	19,7 37,5 - - -	+ + - - -	3 51,0 16 70,7 - - -	Alcalose respir. descompensada Alcal.metabol.parc.compensada (Corrigido c/sol HCl - - 0,022mEq/l - ) Alcalose metabólica (Corrigido c/sol HCl - - 0,01mEq/l - )
3	D.M.G. 85098	Fem. 66	Adenocarcinoma do reto e adenocar. do ângulo hepático do colon.	Inoperável	7,48	33,12	40	29,7	28,5	28,5	+ 9	69,0	Alcalose metabólica descompensada.
4	A.F.S. 85505	Fem. 61	Adenocarcinoma do antro gástrico c/ estenose pilórica	16º dia posop	7,41	38,91	20,5	12,6	19,0	12,0	- 6,2	49,0	Alcal.resp.ou acidose metab. compensada
5	S.V.G. 85729	Masc. 68	Adenocarcinoma do estômago	1º dia posop. 5º dia posop.	7,50 7,39	31,63 40,74	19,3 40	15,08 24,5	23,0 23,3	14,5 23,3	+ 0,8 + 1	58,2 64,0	Alcalose respiratória descomp Normal
6	M.C.J. 84201	Masc. 65	Carcinoma epidermoide do esôfago.	Inoperável	7,455	35,08	41	28,93	27,3	27,7	+ 7	66,5	Alcal.metab.parcialmente compensada
7	J.O. 86472	Fem. 80	Blastoma da cabeça do pâncreas.	Inoperável	7,55	28,19	32	27,96	32,0	27,0	+ 14	78,0	Alcalose mista
8	S.P.L.	Fem.	Leiomioma invaginado, do delgado	Posoperatório tardio	7,435	36,73	28	18,88	22,8	18,2	0	57,5	Alcalose respiratória compensada
9	A.M.J. 88077	Masc. 59	Adenocarcinoma da região gástrico-tuberositaria.	9º dia preop. 5º dia preop. 1º dia posop.	7,46 7,41 7,43	34,68 38,02 37,16	34 39 30	24,52 24,67 20,40	26,0 24,0 22,0	23,5 23,5 19,5	+ 3 + 2,5 + 1,3	66,0 64,0 50,0	Alcalose mista Normal Alcalose resp. totalm.compens.
10	A.C.M. 87824	Masc. 62	Adenocarcinoma do antro-gástrico	7º dia preop. 1º dia posop. 6º dia posop.	7,41 7,49 7,44	38,02 44,67 36,31	30 21 31	19,4 18,23 21,93	21,5 24,5 24,0	18,5 17,6 21,0	- 2 + 3 + 2	51,3 64,0 61,0	Alcalose resp. totalm.compens. Alcalose mista Alcalose resp. compensada.

• Dados obtidos do sangue capilar.

Caso	Nome Reg.	Sexo Idade	DIAGNÓSTICO	Dia do pré ou posop. em que foi realizado o exame	pH	[H <sup>+</sup> ] <sup>c</sup> mEq/l	PCO <sub>2</sub> mmHg	TCO <sub>2</sub> mEq/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> stand. mEq/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> atual mEq/l	B.E. mEq/l	B.B. mEq/l	DISTÚRBO ACIDO-BÁSICO
11	M.L.S 87676	Fem. 74	Adenocarcinoma da vesícula, propaga- do pelas vias biliares.	32 dia preop. Durante cirurg 12 dia posop. 88 dia posop.	7,48 7,52 7,51 7,51	33,12 30,20 30,91 30,91	22 18,5 25 19	16,24 19,05 19,75 15,57	23,5 26,0 28,0 25,3	15,6 14,6 19,0 15,0	+ 1,5 + 6 + 9 + 4	60,5 69,0 74,0 66,0	Alcalose respirat.descompens. Alcalose mista Alcalose mista Alcalose mista
12	E.V. 85500	Fem. 53	Carcinoma epider- moide do esôfago.	2 meses posop.	7,42	36,02	21	13,63	21,0	13,0	- 3,5	55,5	Alcalose resp.ou acidose metab. compensada
13	I.J. 87678	Fem. 60	Carcinoma epider- moide do esôfago.	Inoperável	7,48	33,12	30	22,4	26,5	21,5	+ 6,5	69,0	Alcalose mista
14	M.T.S 85928	Fem. 63	Carcinoma epider- moide do esôfago.	Inoperável	7,42	36,02	27	22,21	21,7	17,0	- 1,8	56,0	Alcalose respiratória com- pensada.
15	F.A.L 86642	Masc. 63	Adenocarcinoma me- tastático do es- tômago.	Posop.tardio	7,49	44,67	25	18,35	26,3	17,6	+ 6	69,0	Alcalose mista
16	J.S. 86575	Masc. 80	Carcinoma epider- moide do esôfago.	Inoperável	7,43	37,16	35	23,55	24,5	22,5	+ 2,5	60,5	Normal
17	N.M.M 88226	Fem. 65	Adenocarcinoma do antro Gástrico.	Preoperatório 3 dias depois	7,47 7,47	33,89 33,89	34 23	25,0 17,0	26,5 23,5	24,0 16,2	+ 5,5 + 1,5	63,5 61,0	Alcalose mista Alcalose respirat.descompens.
18	M.L.S 88142	Fem. 64	Adenocarc.do reto Adenocarc.do estô- mago, metástases peritoniais.	32 dia preop. 12 dia posop. 132 dia posop.	7,50 7,49 7,44	31,63 44,67 36,31	35 34 28	26,52 19,52 19,34	28,5 27,2 23,0	25,5 24,7 18,5	+ 9 + 6,5 0	66,0 61,5 57,0	Alcalose metab.descompensada Alcalose metab.descompensada Alcalose respirat.compensada
19	E.P. 88203	Masc. 45	Blastoma infil- trante do estô- mago.	Inoperável	7,45	35,32	35,5	24,56	26,0	23,5	+ 5,5	68,5	Alcalose metabólica compens.
20	S.B.R 88010	Masc. 56	Carcinoma epider- moide do esôfago.	42 dia preop. 12 dia posop. 32 dia posop.	7,45 7,465 7,41	35,32 34,28 38,02	31 27,5 36	21,93 19,82 23,08	24,6 23,8 23,5	21,0 19,0 22,0	+ 3,5 + 1,5 + 1	63,0 57,0 58,5	Alcalose mista Alcalose respirat.descompens. Normal

## QUADRO N.º 2

Distúrbio Acido-Básico	Frequência do Aparecimento
Alcalose Respiratória	12 vezes
Alcalose Mista	11 vezes
Alcalose Metabólica	6 vezes
Alcalose Respiratória ou Acidose Metabólica	3 vezes
Acidose Metabólica	1 vez
Normal	4 vezes
TOTAL	37 vezes

## CASOS CLÍNICOS

## CASO N.º 1 — M. P.

Trata-se de uma paciente internada em 30-6-66, com queixas de dor no hipocôndrio direito e esquerdo. Iniciou oito meses antes com dispepsia. Cinco meses depois palpou-se uma tumoração no epigástrico e uma serigrafia de estômago revelou imagem compatível com neoplasia maligna do antro gástrico. Na laparotomia foi encontrado volumoso tumor gástrico que o cirurgião considerou inoperável, encaminhando a paciente ao Instituto Nacional de Câncer.

Na internação a paciente foi reavaliada clinicamente e considerada em boas condições para uma nova cirurgia. Uma amostra de sangue para estudo ácido-básico mostrou os seguintes resultados:

pH	7,38	Bicarbonato standard	20,0 mEq/1
PCO <sub>2</sub>	22,5 mmHg	Base excess	-5 mEq/1
TCO <sub>2</sub>	13,67 mEq/1		

Estes resultados indicavam uma acidose metabólica totalmente compensada.

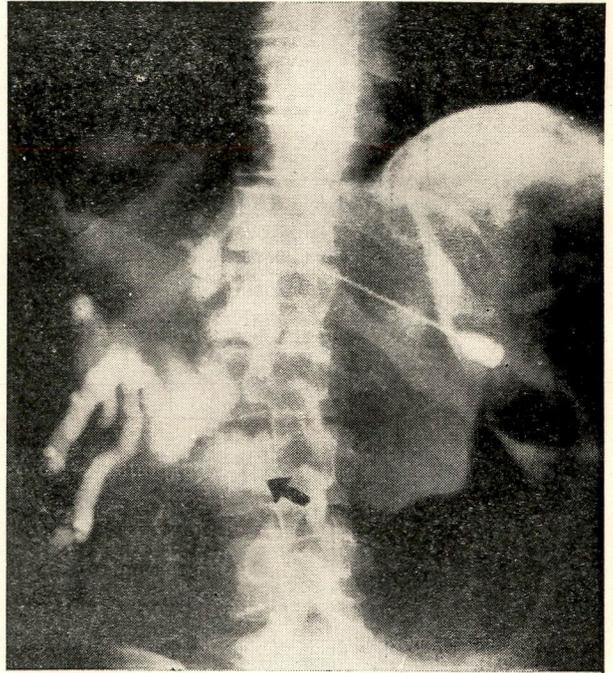
Na cirurgia encontrou-se um tumor do antro gástrico invadindo todas as camadas do órgão e pequena curvatura, aderente ao mesocólon transverso e vesícula biliar, que se encontrava com empiema e múltiplos calculos. Metástases volumosas no tronco celiaco fazendo corpo com a cabeça do pâncreas. Foi praticada a gastrectomia sub-total com colecistectomia, ressecção do cólon transverso e retirada da metástase aderente ao tronco celiaco.

No primeiro dia pós-operatório a paciente encontrava-se astênica e hiperventilando. Nova amostra de sangue colhida na artéria femoral mostrou uma alcalose mista:

pH	7,51	Bicarbonato standard	26,0 mEq/1
PCO <sub>2</sub>	25 mmHg	Base excess	+ 5 mEq/1
TCO <sub>2</sub>	20,05 mEq/1		

Iniciou-se uma terapêutica enérgica com cloreto de potássio.

No segundo dia a paciente sentia-se melhor, mas persistia a hiperpnéia (PCO<sub>2</sub> 22 mmHg). O cloreto de potássio foi aumentado. Três dias depois a paciente sentia-se perfeitamente bem e novo estudo ácido-básico



Figuras 11-12-13

indicava normalização do pH, embora continuasse com um PCO<sub>2</sub> baixo. O **base excess** e bicarbonato **standard** diminuídos indicavam uma acidose metabólica associada ou compensação renal :

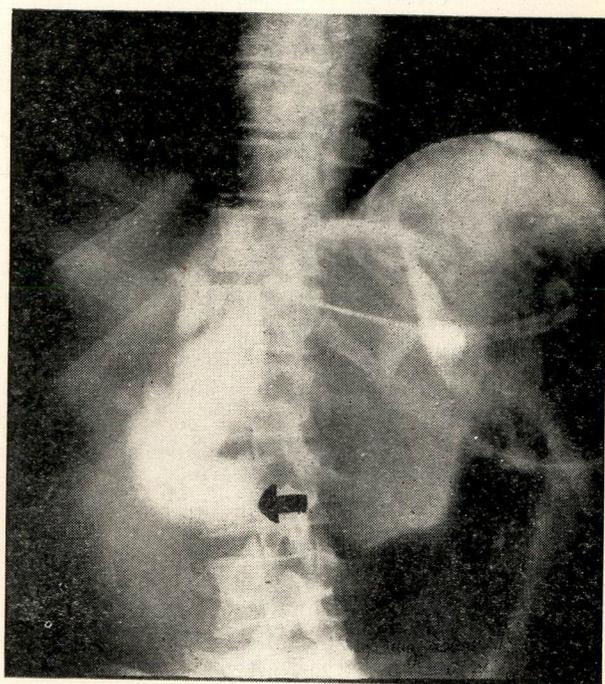
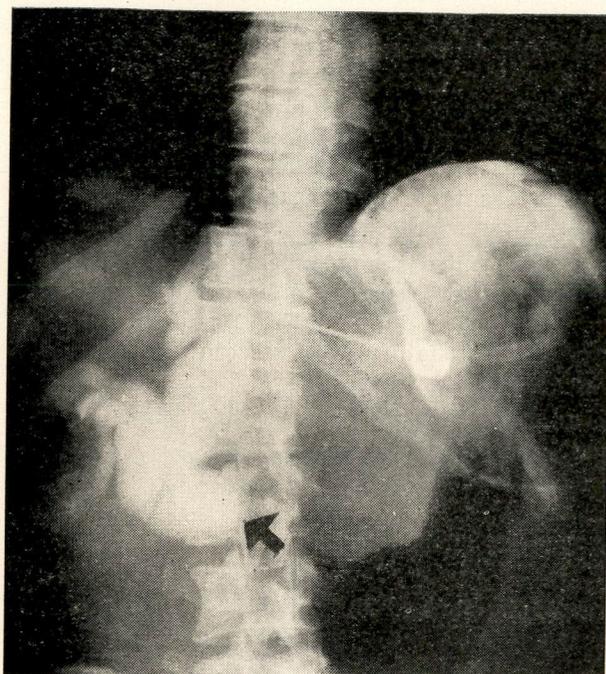
pH	7,41	Bicarbonato <b>standard</b>	20,5 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	22,5 mmHg	<b>Base excess</b>	— 4 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	14,67 mEq/l		

Esta hiperventilação persistente podia correr por conta de depleção de potássio com acidose intracelular. O cloreto de potássio foi mantido e a paciente teve alta dias depois, em bom estado.

#### CASO N.º 2 — L. S. D.

Este paciente procurou o I. N. C., em 24-6-66, queixando-se de uma tumoração dolorosa no hipocôndrio direito, com 5 meses de duração. Estava intensamente icterico. Referia-se, ainda, à acolia, colúria e emagrecimento de aproximadamente 10 kg. Os exames de laboratório mostraram : V.G. 36%, Bil. total 23,76 mg%, Bil. direta 15,84 mg%, Bil. indireta 8,92 mg%, cefalina colesterol +++, Fosf. alcalina 42,1 u. Bodansky, colesterol total 423 mg%, leucócitos 14 600, Fig. biliares na urina +++. Uma colangiografia percutânea (figs. 11, 12 e 13) revelou grande dilatação do colédoco e sistema biliar intra-hepático com obstrução localizada ao nível do colédoco terminal.

Na cirurgia foi encontrado volumoso tumor da cabeça do pâncreas, de superfície irregular, com áreas císticas, invadindo a região antro-pilórica e vasos mesentéricos. O aspecto do fígado era de cirrose biliar e apresentava implantes metastáticos. A microscopia diagnosticou adenocarcinoma muciparo.



Durante a operação, uma amostra de sangue da artéria femoral, para estudo ácido-básico, revelou :

pH	7,60
PCO <sub>2</sub>	21 mmHg
TCO <sub>2</sub>	20,33 mEq/l
Bicarbonato standard	25,0 mEq/l
	+ 3 mEq/l

**Base excess**

Estes resultados indicavam que o paciente estava com alcalose respiratória descompensada.

Verificou-se então que a válvula do respirador TAKAOKA estava com uma pressão positiva de 22 cm de H<sub>2</sub>O que, para o peso do paciente (55 kg), representava muito. Impôs-se uma correção para 16 cm de H<sub>2</sub>O.

No posoperatório imediato, novo estudo ácido-básico mostrou:

pH	7,52	Bicarbonato standard	34,5 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	38,92 mEq/l	Base excess	+ 16 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	47,5 mm Hg		

A composição ácido-básica extracelular mudou de uma alcalose respiratória para uma alcalose metabólica parcialmente compensada. O paciente estava com adinamia e indiferente ao meio ambiente. Após meia hora de uma infusão de HCl a 1/10.000 N, o pH capilar era de 7,38. No dia seguinte o pH capilar era de 7,49 e nova infusão de HCl a 1/10.000 N foi instituída, ao lado de 6 g de CIK, restaurando o pH à normalidade. O paciente faleceu 15 dias depois, com peritonite.

## CASO N.º 3 — D. M. G.

Mulher de 66 anos procurou o Instituto Nacional de Câncer queixando-se de dores abdominais-difusas, sensação de plenitude gástrica, constipação intestinal e retorragia ocasional. O exame proctológico revelou blastoma do terço inferior do reto. O exame físico mostrou diminuição da expansibilidade pulmonar e estertores médios nas bases. As provas funcionais respiratórias davam uma diminuição de 30% das taxas dinâmicas, mas em equilíbrio ventilatório, em repouso.

A cirurgia revelou, além da tumoração do reto, outro tumor vegetante, ulcerado do ângulo hepático do cólon e uma metástase isolada no fígado. Processou-se a hemicolecomia direita com colostomia do sigmóide. Devido à paciente não se encontrar em condições satisfatórias e ressecção abdômino-perineal do reto ficou para um segundo tempo.

Após 30 dias de um posoperatório atribulado, foi reconsiderada a possibilidade de segunda cirurgia. A paciente estava com acentuada adinamia. As provas funcionais respiratórias repetiram-se, indicando diminuição de 50% das taxas dinâmicas.

O estudo ácido-básico do sangue arterial dava os resultados seguintes:

pH	7,48	Bicarbonato <b>standard</b>	28,5 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	40 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 9 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	29,7 mEq/l		

O pH, bicarbonato **standard** e **base excess** aumentados significavam alcalose metabólica. Por outro lado, o PCO<sub>2</sub> e TCO<sub>2</sub> normais indicavam que não havia resposta compensatória pelos pulmões, o que representava uma alcalose metabólica descompensada. A paciente, considerada sem possibilidades cirúrgicas, foi encaminhada à radioterapia.

## CASO N.º 5 — S. V. G.

Doente de 68 anos internou-se no Instituto Nacional de Câncer apresentando dor epigástrica, vômitos e emagrecimento de 5 kg.

Exame físico essencialmente negativo. A seriografia do estômago revelou lesão vegetante interessando todo o antro gástrico.

No preoperatório realizaram-se provas de função respiratória que indicavam diminuição de 25% das taxas dinâmicas, mas dentro dos limites da normalidade; o E. C. G. mostrou isquemia ântero-lateral.

Os dados de laboratório foram: V.G. 21%; Leoc. 11.000; Prot. totais 5,6 g%; Serina 3,9 g%; Globulina 1,7 g%; Uréia 15 mg%; Na 145 mEq/l; K 6,2 mEq/l; Cl 102,8 mEq/l. Urina — Normal.

Submetido o paciente à cirurgia encontrou-se volumoso tumor no antro gástrico e metástase isolada no lobo esquerdo do fígado. Dada a inoperabilidade do caso, praticou-se uma gastro-enteroanastomose.

A anatomia patológica identificou o tumor como adenocarcinoma papilífero.

No primeiro dia posoperatório estava astênico e hiperventilava. Registramos os seguintes dados arteriais ácido-básicos:

pH	7,50	Bicarbonato <b>standard</b>	23,0 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	19,3 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 0,8 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	15,08 mEq/l		

Os resultados representavam alcalose respiratória descompensada, pois nenhuma resposta renal de compensação se evidenciou (bicarbonato **standard** e **base excess** normais).

Como o paciente não tivesse uma patologia que pudesse justificar a hiperventilação, nem se queixasse de dores, interpretamos como provável depleção de potássio com acidose intracelular. Suspensa a aspiração gástrica, instituímos terapêutica vigorosa com cloreto de potássio.

Quatro dias depois o estudo ácido-básico arterial indicava completa normalização:

pH	7,39		
TCO <sub>2</sub>	24,5 mEq/l	Bicarbonato <b>standard</b>	23,3 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	40 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 1 mEq/l

O paciente teve alta dias depois, em bom estado geral,

#### CASO N.º 9 — A. M. N.

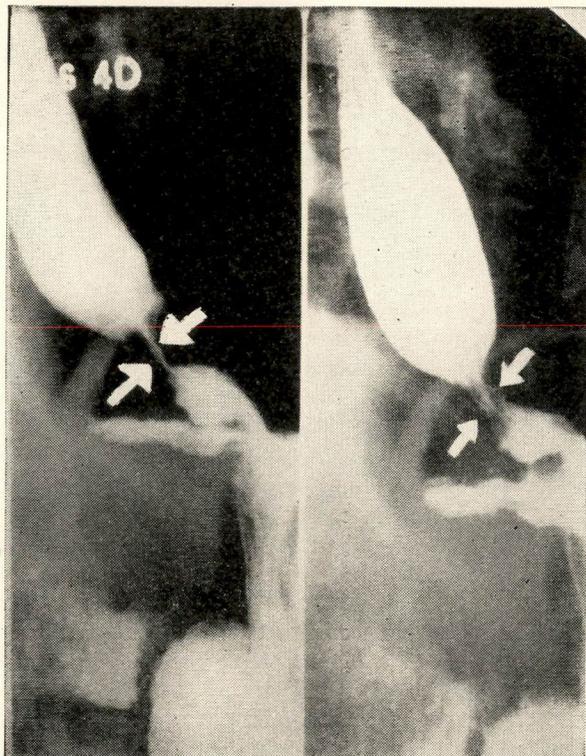


Figura 14

Homem de 59 anos procurou o Instituto Nacional de Câncer apresentando disfagia com regurgitação dos alimentos e emagrecimento acentuado. Exame físico inteiramente negativo. A seriografia do estômago (fig. 14) mostrou imagem compatível com neoplasia da região cárdio-tuberositária. Exames de laboratório normais, exceto o V.G. 32% e hipocromia das hemácias ++.

Os dados ácido-básicos preoperatórios foram:

pH	7,46	<b>Base excess</b>	+ 5 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	24,52 mEq/l	Bicarbonato <b>standard</b>	26,0 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	34 mm Hg		

Estes resultados indicavam alcalose mista. Foi iniciado um esquema de 4 dias, com glicose hipertônica, insulina, cloreto de potássio por via parenteral e transfusões de papa de hemácias, em dias alternados (31).

O paciente sentia-se melhor e novo estudo ácido-básico indicava completa normalização:

pH	7,41		
PCO <sub>2</sub>	39 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 2,5 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	24,67 mEq/l	<b>Bicarbonato standard</b>	24,0 mEq/l

Na cirurgia encontrou-se um tumor na região cárdio-tuberositária sem comprometimento do esôfago. Procedeu-se à gastrectomia total com anastomose esôfago-jejunal e vagectomia anterior.

No primeiro dia posoperatório o paciente estava bem, sem queixas, apenas com hiperpnéia moderada. Um terceiro estudo arterial ácido-básico mostrou:

pH	7,43	<b>Base excess</b>	+ 1,3 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	30 mm Hg	<b>Bicarbonato standard</b>	22,0 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	20,4 mEq/l		

Sòmente o PCO<sub>2</sub> e o TCO<sub>2</sub> estavam diminuídos, devido à hiperventilação moderada. Manteve-se o cloreto de potássio na dose de 6 a 7 g diários e o paciente prosseguiu com um posoperatório tranquilo, sem complicações.

#### CASO N.º 10 — A. G. M.

Este paciente, homem de 62 anos, foi encaminhado ao Instituto Nacional de Câncer para tratamento de neoplasia do estômago. Evolução de 10 meses com dor epigástrica e emagrecimento. A seriografia mostrava uma imagem de processo infiltrativo do antro gástrico.

Exames físico e laboratorial essencialmente negativos. E. C. G. revelava alterações inespecíficas da repolarização ventricular. Anotamos os seguintes dados ácido-básicos do sangue arterial:

pH	7,41	<b>Base excess</b>	— 2 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	30 mm Hg	<b>Bicarbonato standard</b>	21,5 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	19,4 mEq/l		

Significava alcalose respiratória totalmente compensada.

Uma semana depois, submeteu-se à laparotomia exploradora, sendo encontrado volumoso tumor comprometendo o antro e pequena curvatura do estômago, bordo do lobo esquerdo do fígado e diafragma. Tronco celiaco e pedículo hepático invadidos. Metástases hepáticas e na cadeia ganglionar paraórtica. Foi processada a gastro-enteroanastomose paliativa.

A aspiração gástrica não funcionou no posoperatório imediato e ocorreram vômitos fecalóides. Queixava-se de dôres abdominais. Estava apático e hiperventilando.

O estudo ácido-básico mostrou:

pH	7,49	<b>Base excess</b>	+ 3 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	21 mm Hg	<b>Bicarbonato standard</b>	24,5 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	18,23 mEq/l		

O diagnóstico é alcalose mista com predominância do componente respiratório.

Ministrou-se ao paciente, durante 5 dias, vigorosa terapêutica parenteral, sendo incluído cloreto de potássio na dose de 85 a 105 mEq por dia, com o seguinte resultado:

pH	7,44	Base excess	+ 2 mEq/1
PCO <sub>2</sub>	31 mm Hg	Bicarbonato standard	24 mEq/1
TCO <sub>2</sub>	21,93 mEq/1		

Estes dados significavam que ele mudara o seu equilíbrio ácido-básico para uma alcalose respiratória compensada.

Sentia-se bem. O cloreto de potássio mantido, processou-se a recuperação posoperatória imediata.

Após alguns dias, recebeu alta em boas condições.

#### CASO N.º 11 — M. L. S.

Trata-se de uma paciente branca, de 74 anos, internada na Seção de Cirurgia Abdominal do Instituto Nacional de Câncer, por apresentar icterícia intensa, prurido, emagrecimento de 5 kg em 40 dias.

O fígado era palpável a 5 dedos do r.c.e., duro, bordo rombo e superfície lisa. O exame físico nada mais revelou de importante.

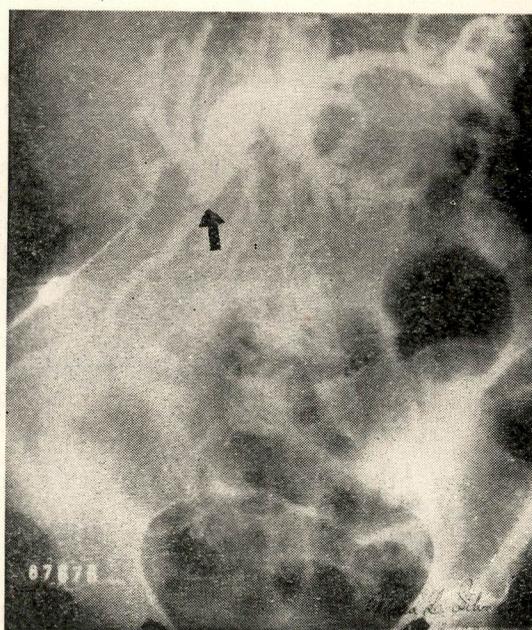
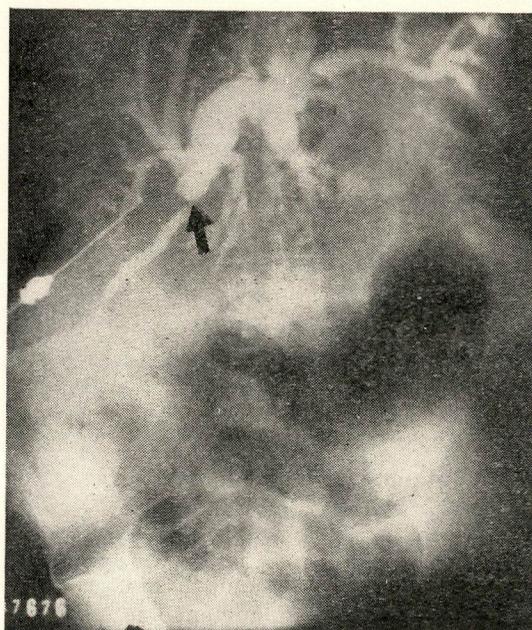
Os exames na admissão indicavam etiologia obstrutiva: Bil. total 16,3; Bil. direta 12,9; e Bil. indireta 3,4 mg%, cefalina colesterol neg., transaminase pirúvica 25,0 u K., fosfatase alcalina 19,5 u. Bodansky.

Os dados ácidos-básicos, nessa ocasião, revelavam:

pH	7,48	Base excess	+ 1,5 mEq/1
PCO <sub>2</sub>	22 mm Hg	Bicarbonato standard	23,5 mEq/1
TCO <sub>2</sub>	16,26 mEq/1		

Tratava-se de alcalose respiratória descompensada.

A icterícia progrediu e, dois dias antes da cirurgia a bilirrubina total era de 21,6 mg %. Realizada a colangiografia percutânea, ela mostrou um obstáculo ao nível da junção dos hepáticos direito e esquerdo, com grande dilatação dos canalículos biliares intra-hepáticos. O colédoco não era visualizado. (Figs. 15 e 16).



Com diagnóstico de neoplasia das vias biliares, a paciente foi operada, sendo encontrado um tumor da vesícula que se propagava pelo hepático comum e vias biliares intra-hepáticas. Realizou-se colecistectomia, ressecção hepática atípica direita com hépato-jejunosomia e jejuno-jejunosomia. A histopatologia identificou o tumor como sendo adenocarcinoma. Durante a operação novo estudo ácido-básico mostrou:

pH	7,52	Bicarbonato <b>standard</b>	26,0 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	18,5 mEq/l	<b>Base excess</b>	+ 6 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	19,05 mEq/l		

Êstes dados indicavam alcalose mista. O componente de alcalose respiratória, durante a cirurgia, era normal, pois uma anestesia bem conduzida deve desviar o equilíbrio ácido-básico neste sentido. Todavia a alcalose metabólica presente indicava uma depleção de potássio ou retenção de bilirrubinas e fosfatase alcalina, ou, ainda, a associação destes três fatores.

No primeiro dia posoperatório a paciente estava com intensa astenia, discreta taquipnéia e os dados ácido-básicos agora mostravam:

pH	7,51	Bicarbonato <b>standard</b>	28,0 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	25 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 9 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	19,75 mEq/l		

Apesar da hipocapnia ter diminuído (hiperventilação durante a cirurgia), havia se intensificado o componente metabólico. Sete gramas de cloreto de potássio foram administrados por dia (94,5 mEq/dia).

No 8.º dia posoperatório continuava com intensa astenia, hiperpnéia, torpor e nenhuma melhora se evidenciou em seu equilíbrio ácido-básico:

pH	7,51	Bicarbonato <b>standard</b>	25,3 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	19 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 4 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	15,57 mEq/l		

Havia regredido, em parte, a alcalose metabólica, mas a respiratória persistia. A paciente faleceu dois dias depois.

#### CASO N.º 18 — M. L. S.

Mulher de 64 anos, admitida em dezembro de 1966, com queixas de desintéria, dor umbilical e perda de sangue nas fezes. Emagrecimento de 10 kg em 3 meses.

O exame físico indicava precário estado geral, mucosas descoradas, nódulo de 4 cm. de diâmetro palpável na região umbilical, duro e aderente aos planos profundos. A retossigmoidoscopia realizada mostrou uma tumoração mais ou menos 5 cm. da margem do ânus. O exame histopatológico do fragmento colhido por biópsia o identificou como carcinoma epidermóide moderadamente diferenciado.

Apresentava intensa astenia e hiperventilação moderada. Os exames laboratoriais de importância revelaram: V.G. 32%; Leocócitos 18.000; Prot. totais 5,6; Serina 3,2; e Globulina 2,0 g%.

Estudo ácido-básico do sangue arterial forneceu os seguintes dados:

pH	7,50	Bicarbonato <b>standard</b>	28,5 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	35 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 9 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	26,52 mEq/l		

Dados êstes compatíveis com uma alcalose metabólica descompensada. Administraram-se 94,5 mEq de cloreto de potássio diários, submetendo-se,

5 dias depois, à amputação abdômino-perineal do reto. Volumosa tumoração, situada no terço médio do reto, invadia o útero e anexos. Metástases disseminadas no peritônio parietal, alças intestinais e região umbilical. Metástase volumosa obstruindo o jejuno. Tumor do antro e parte do corpo gástrico. Processou-se a gastro-enteroanastomose, entero-anastomose látero-lateral e colostomia paliativa.

No primeiro dia posoperatório, a paciente apresentava intensa adinamia, e repetiu-se o estudo ácido-básico:

pH	7,49	Bicarbonato standard	27,2 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	34 mm Hg	Base excess	+ 6,5 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	19,34 mEq/l		

A alcalose metabólica descompensada persistia. Restituída a terapêutica com 81 a 94 mEq/dia de cloreto de potássio durante o posoperatório, o melhoramento clínico ficou justificado 12 dias depois com o seguinte estudo ácido-básico:

pH	7,44	Bicarbonato standard	23,0 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	28 mm Hg	Base excess	0
TCO <sub>2</sub>	19,34 mEq/l		

Somente hipocapnia em grau moderado se fez presente.

#### CASO N.º 20 — S. B. R.

Trata-se de um homem de 56 anos, admitido em novembro de 1966 no Instituto Nacional de Câncer, por apresentar disfagia progressiva com 5 meses de duração, dor no epigástrico e emagrecimento. Um esofagograma revelou lesão neoplásica vegetante, invadindo o terço inferior do órgão (Fig. 17).

Exame físico inteiramente negativo. Exames preoperatórios de rotina nada revelaram de anormal,

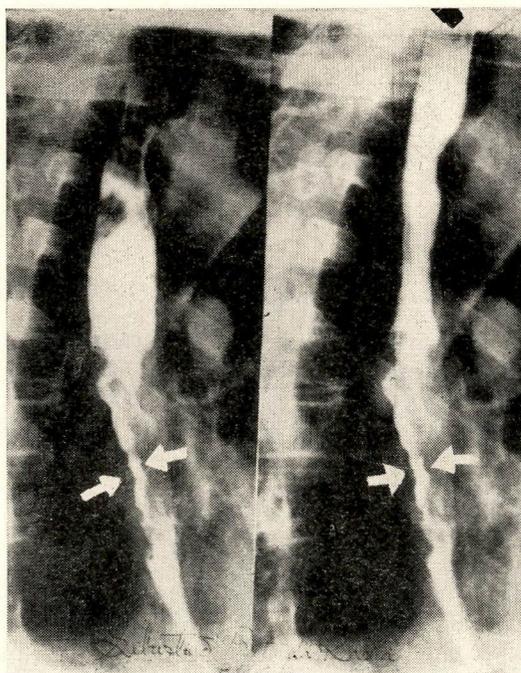


Figura 17

O sangue arterial, estudado em sua composição ácido-básica, registrou:

pH	7,45	Bicarbonato <b>standard</b>	24,6 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	31 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 3,5 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	21,93 mm Hg		

O PCO<sub>2</sub> e TCO<sub>2</sub>, diminuídos, significavam alcalose respiratória, e o **base excess** aumentado, apesar do bicarbonato **standard** normal, representava alcalose metabólica. Por outro lado, o pH ainda dentro da normalidade, mostrava que se tratava de alcalose mista compensada.

O pH da urina era 5,5, o que poderia ser interpretado como acidúria paradoxal da alcalose metabólica.

Instituímos esquema com glicose hipertônica, insulina, potássio por via parenteral e transfusões de papa de hemácias, em dias alternados. Após 2 horas com esta medicação, o paciente continuava com astemia, hiper-ventilando e, segundo estudo ácido-básico, mostrou os seguintes resultados:

pH	7,465	Bicarbonato <b>standard</b>	23,8 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	27,5 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 1,5 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	19,82 mEq/l		

Esta alcalose respiratória significava que, provavelmente, a quantidade de cloreto de potássio administrado havia sido insuficiente para retornar seu equilíbrio ácido-básico à normalidade.

Ficou decidido se procesar a cirurgia, apesar a resposta, insatisfatória do paciente ao esquema. E um tumor à aorta é considerado inoperável.

No terceiro dia posoperatório estava bem e o equilíbrio ácido-básico era:

pH	7,41	Bicarbonato <b>standard</b>	23,5 mEq/l
PCO <sub>2</sub>	36 mm Hg	<b>Base excess</b>	+ 1 mEq/l
TCO <sub>2</sub>	23,08 mEq/l		

Isto representava a normalização dos parâmetros ácido-básicos. O paciente continuou bem, durante o posoperatório tardio.

---

## DISCUSSÃO

---

Os tumores do aparelho digestivo interferem diretamente com a nutrição do paciente, promovendo, ao fim de algum tempo de jejum calórico crônico, quadros metabólicos e ácido-básicos acentuados e graves.

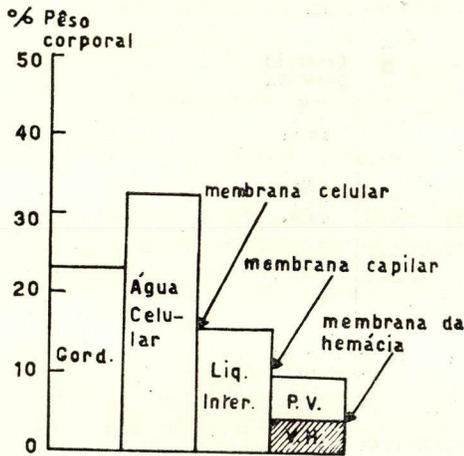
Estes doentes portadores de câncer do esôfago, estômago, fígado ou pâncreas, quase em sua totalidade, apresentam um quadro metabólico de hiponatremia por diluição. A carência energética dita o comportamento metabólico destes pacientes:

1 — O paciente encontra-se com a água corporal aumentada proporcionalmente ao seu peso, devido a dois mecanismos:

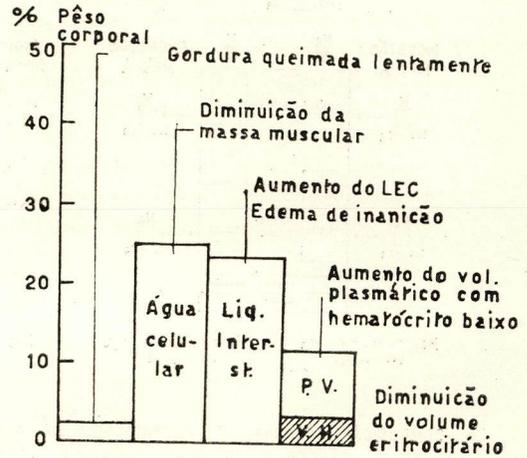
- a) a carência energética da alimentação faz com que o organismo lance mão de suas reservas. Inicialmente há combustão das gorduras; 1 quilo de gordura produz 1.030 ml. de água endógena livre de sódio. Nem toda gordura do corpo é consumida, restando pequena quantidade que é poupada, mas logo a seguir são as proteínas, principalmente através da massa muscular, que sofrem o processo de combustão. Um quilo de proteína produz 730 ml. de água endógena livre de sódio (31). Esta água oriunda da combustão do tecido adiposo e muscular, que deveria ser eliminada, não o é, provavelmente por efeito do hormônio anti-diurético e aldosterona nos túbulos renais; deste modo existe um estado de hipotonicidade, principalmente no espaço extracelular (fig. 18).

Figura 18 — Composição corporal normal e no câncer (modificado de F. D. Moore).

## COMPOSIÇÃO CORPORAL



Normal



Câncer

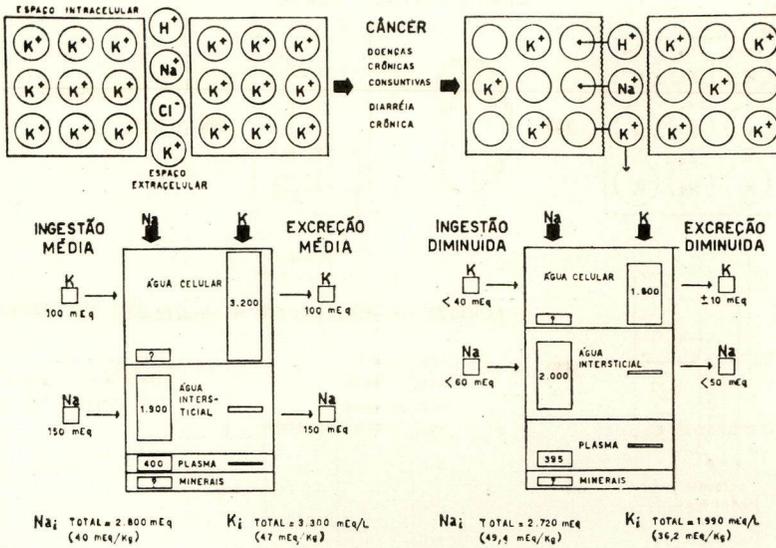
b) a presença de sódio intercambiável ou metabolicamente ativo aumentado, que não se elimina devidos aos mesmos mecanismos hormonais, eleva a osmolaridade e expande o espaço extracelular. O sódio encontra-se comumente entre 120 e 135 mEq/l, com o potássio normal, normal alto ou mesmo aumentado. É um erro querer corrigir este “**deficit de sódio**”, pois realmente ele representa uma concentração corporal aumentada. O que se pode conseguir com este erro de terapêutica é piorar as condições metabólicas do paciente e expandir ainda mais o espaço extracelular.

O paciente pode apresentar edemas que, em grande parte, são decorrência do aumento do sódio intercambiável. A hipoproteïnemia observada também decorre por diluição. Somente em casos avançados, com caquexia, é que o organismo não mais sintetiza proteína.

nante, necessita de energia. Esta energia é proveniente principalmente da glicose da alimentação, e atua fazendo com que a concentração do potássio intracelular seja, em média, 30 vezes maior do que o extracelular (150 : 5 mEq/l).

Do mesmo modo, o sódio é mantido no espaço extracelular em uma concentração em média de 143 mEq/l contra uma pequena concentração intracelular. Com a falta de glicose, de energia portanto, a membrana celular perde sua polaridade normal, perde assim a capacidade de “bomba de sódio”. Desta maneira “permite” a entrada de sódio para a célula, ao mesmo tempo que o potássio sai da célula, à medida que o potássio vai deixando a célula e passando para o espaço extracelular, formam-se “vácuos de potássio”, que são preenchidos por sódio e hidrogênio. O potássio vai paulatinamente diminuindo sua concentração corporal. Mas não somente esta perda de polarização é responsável pela depleção de potássio, senão também o próprio catabolismo protéico com diminuição de nitrogênio pro-

2 — A membrana celular, para manter um mecanismo de bomba de sódio funcio-



COMPOSIÇÃO CORPORAL E FISIOPATOLOGIA DA ALCALOSE EXTRACELULAR NO CÂNCER E DOENÇAS CRÔNICAS CONSUNTIVAS (1)

Figuras 19 e 20

téico intracelular. Esta perda de potássio se faz na relação de 3 mEq/1 de potássio para 1 g de nitrogênio.

Ao final de algum tempo o indivíduo encontra-se emagrecido, com diminuição de potássio e nitrogênio, guardando nesta perda a sua relação fisiológica de 3 : 1.

O hidrogênio e o sódio penetram na célula em substituição ao potássio, acidificando o meio intracelular, ao mesmo tempo em que tende a alcalinizar, ou alcaliniza, o espaço extracelular (fig. 19).

Esta acidose intracelular pode continuar a estimular o centro respiratório, diminuindo o PCO<sub>2</sub> e a concentração do CO<sub>2</sub> total do sangue. Este fato, se bem que ainda permaneça em base teórica, devido às dificuldades existentes em se determinar o pH intracelular, está de acordo com as evidências, pois o aumento do pH e bicarbonato no sangue não consegue inibir a hiperventilação e excreção de CO<sub>2</sub> nos pacientes com depleção de potássio (1, 14, 22, 31).

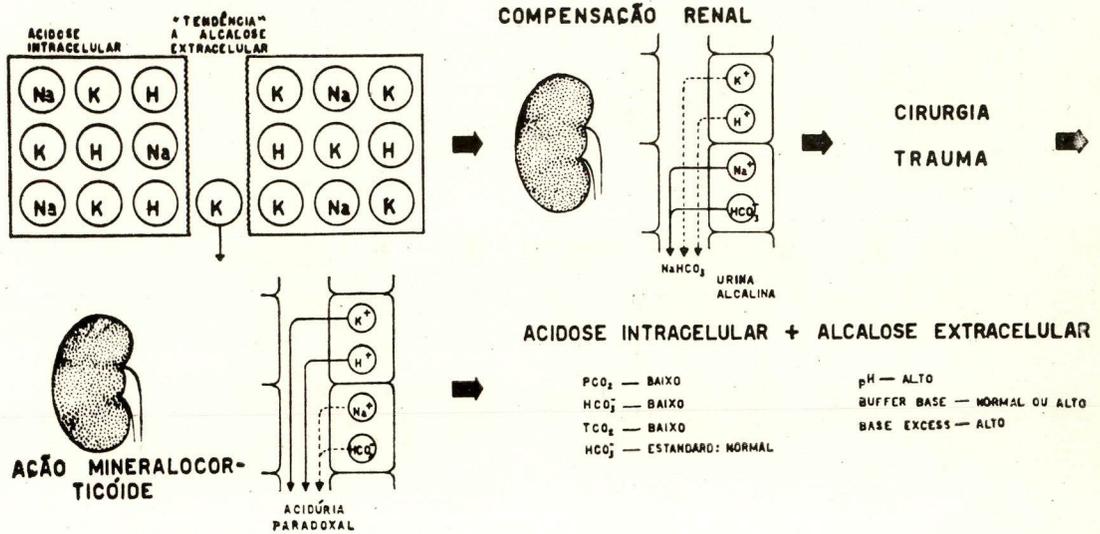
A correção da alcalose respiratória nos nossos pacientes com soluções de cloreto de potássio, parece confirmar esta hipótese.

A rigor não se observa nestes doentes alcalose metabólica, como observou MOORE mas a alcalose respiratória é muito freqüente como demonstramos. Se eles perderem valências ácidas (vômitos, aspiração gástrica) ou potássio (diarréia, fistulas, corticoesteróides, diuréticos) desenvolve-se, então, alcalose metabólica.

Scheiner, Isaacs e Vanamee (38) em revisão recente no Memorial Hospital, encontraram a alcalose respiratória como sendo o distúrbio mais freqüente em pacientes com câncer, mas não atribuíram a causa à depleção corporal de potássio.

MOORE, (30), Elkinton (13) e Huth (22) encontraram em seus estudos que a depleção de potássio produzia no homem um grau significativo de alcalose metabólica extracelular (fenômeno de Darrow).

Esta depleção pode estar associada não somente à hiperatividade adrenocortical (stress), mas também à depleção de cloretos (perda de suco gástrico). Kassier e Schwartz (23) demonstraram este último fator experimentalmente.



**COMPOSIÇÃO CORPORAL E FISIOPATOLOGIA DA ALCALOSE EXTRACELULAR NO CÂNCER E DOENÇAS CRÔNICAS CONSUNTIVAS (2)**

Por outro lado, se o indivíduo vai para a cirurgia com grande deficit de potássio, com o meio intracelular acidificado, o stress cirúrgico atua de maneira que torna evidente a alcalose extracelular, devido aos seguintes motivos :

- 1 — o efeito mineralocorticoide (aldosterona) nos túbulos renais, absorvendo o sódio e eliminando hidrogênio e potássio, aumenta a perda de potássio e piora a alcalose;
- 2 — se a alcalose vinha se mantendo compensada por eliminação tubular de NaHCO<sub>3</sub> e troca seletiva do potássio por hidrogênio, este equilíbrio é rompido pelo efeito mineralocorticoide;
- 3 — a cirurgia promove destruição tissular e maior perda de potássio;
- 4 — a urina eliminada é ácida (acidúria paradoxal da alcalose hipopotassêmica), agravando a alcalose;
- 5 — a alcalose favorece a hipopotassemia (fig. 21).

O diagnóstico desta condição, alcalose extracelular, será firmado quando, pela determinação dos componentes ácido-básicos do sangue, encontrarmos um pH normal ou aumentado, PCO<sub>2</sub> e TCO<sub>2</sub> diminuídos, bicar-

bonato standard, buffer base e base excess normais ou aumentados. Consideramos seu reconhecimento de extrema importância, pois a tentativa de se corrigir uma acidose metabólica inexistente, com base em uma reserva alcalina baixa, acidúria e hiperpnéia, pode levar a resultados nefastos, com agravamento da alcalose extracelular.

Um outro aspecto que deve ser levado em conta é que nem sempre se encontra o potássio diminuído no soro, ou um eletrocardiograma sugestivo de hipopotassemia. É preciso também não confundir hipopotassemia com depleção corporal de potássio. O potássio do plasma representa somente 2% do potássio total e é, portanto, uma medida falha para a avaliação desta depleção; é possível coexistir alcalose metabólica sem que os níveis de potássio, no plasma, sejam baixos.

Nos casos em que ocorre icterícia, a alcalose extracelular se faz mais intensa. É provável que a explicação resida na associação da depleção de potássio mais hiperbilirrubinemia e aumento da fosfatase alcalina. A correção da alcalose se processa, em parte, com a diminuição dos níveis destes últimos fatores.

FISIOPATOLOGIA DA ALCALOSE EXTRACELULAR NO CÂNCER E OUTRAS DOENÇAS

CRÔNICAS CONSUNTIVAS

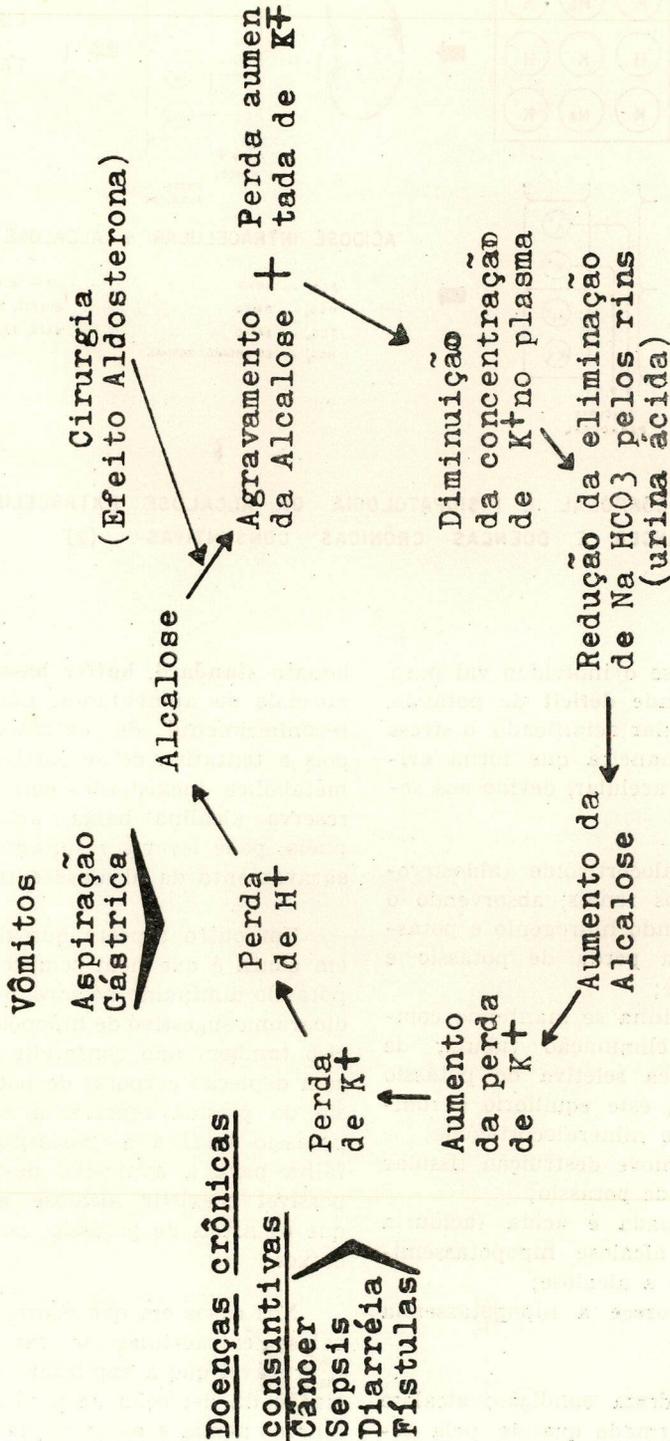


Figura 21

---

**C O N C L U S Õ E S**

---

- 1) Em 20 pacientes portadores de neoplasia do aparelho digestivo encontramos alcalose extracelular como complicação muito freqüente.
- 2) Acreditamos ser a depleção do potássio corporal o fator de maior importância na gênese desta alcalose.
- 3) Recentemente vem sendo descrita na literatura a existência de possível acidose intracelular, proveniente da depleção do potássio, nas mais diversas entidades clínicas. Esta acidose estimularia os centros respiratórios produzindo hiperventilação com conseqüente alcalose respiratória (PCO<sub>2</sub> e TCO<sub>2</sub> diminuídos). Nossos achados parecem indicar que o mesmo mecanismo deve se processar nos doentes com neoplasia do tubo digestivo.
- 4) É nossa contribuição a correção da alcalose respiratória e mista com soluções de cloreto de potássio, no pré e pós-operatório destes pacientes. A terapêutica da alcalose metabólica com o emprêgo do potássio já era conhecida.
- 5) A não restituição, pelo menos parcial, desta depleção implicará em aparecimento ou agravamento desta alcalose.
- 6) Tanto a administração exclusiva de cloreto de potássio, em doses de 67 a 108 mEq por dia, ou associados a 1.000 ml da solução de glicose hipertônica 20 ou 30% e insulina regular, são efetivos para correção da alcalose nestes casos. Transfusões de papa de hemácias em dias alternados e diuréticos, quando indicados, devem acompanhar esta terapêutica.
- 7) É preciso ter-se cuidado, quando não se dispõe de aparelhamento que permita a determinação do equilíbrio ácido-básico, na interpretação de uma reserva alcalina baixa, hiperpnéia e urina ácida, como sendo uma acidose metabólica. Lembrar que a alcalose respiratória é mais freqüente do que a acidose metabólica, no paciente com câncer do aparelho digestivo, e pode manifestar-se do mesmo modo.
- 8) A tentativa de corrigir uma acidose metabólica inexistente, com soluções alcalinas, pode levar a resultados nefastos com agravamento de uma alcalose.
- 9) A alcalose extracelular que acompanha a icterícia não tem sido estudada convenientemente na literatura. Nossas observações parecem indicar que ela é decorrente não só da depleção de potássio, senão também do aumento da bilirrubina e fosfatase alcalina.
- 10) O reconhecimento da alcalose e sua correção são importantes no preparo pré-operatório ou no pós-operatório. O bom êxito da cirurgia depende fundamentalmente destes fatores. Pacientes idosos podem suportar uma cirurgia, mas certamente não suportarão suas complicações.

**B I B L I O G R A F I A**

- 1 — Acid-Base Conference: Currents Concepts of Acid-Base Measurement. — Ann. New York Acad. Sci. 133: 1, 1966.
- 2 — Acid-Base Terminology: Report of the ad hoc Committee of the New York Academy of Sciences Conference, Nov. 23-24, 1964. — Ann. Intern. Med. 63: 885, 1965.
- 3 — Ibid: Lancet 2: 1010, 1965.
- 4 — ASTRUP, P. — Ultra-micro metod for determining pH, PCO<sub>2</sub> and standard bicarbonate in capillary blood. A symposium on pH and blood gas measurement. Edited by R. F. Woolmer J. & A. Churchill Ltd. London, 1959.
- 5 — BAUN, G. L., DICK, M. M.; BLUM, A., KHAUPE, A.; CARBALLO, J. — Total body exchangeable potassium and sodium and extracellular fluid in chronic pulmonary insufficiency. Amer. Heart J. 58: 53-58, 1959.
- 6 — BLACK, D. A., K. & MILNE, M. D. — Experimental potassium depletion in man. — Clin. Sci. 11: 397-415, 1952.

- 7 — BLAHD, W. H. & BASSET, S. H. — Potassium deficiency in man. — *Metabolism* 2: 218-224, 1953.
- 8 — BRONSTED, J. N. — *Rec. Trav. Chim.* 42: 718, 1923.
- 9 — BURNELL, J. M., VILLAMIL, M. F., UYENO, B. T., SCRIEBNER, B. H. — Effect in humans of extracellular pH change on relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. — *J. Clin. Invest.* — 35: 935-939, 1956.
- 10 — CHRISTIANSEN, J.; DOUGLAS, C. G., HALDANE, J. S. — *J. Physiol.* 48: 244, 1914.
- 11 — COCHRAN, R. T. Jr. — Pulmonary Insufficiency and hypercapnia complicated by potassium responsive alkalosis. *The New Engl. J. Med.* — 268: 521-525, 1963.
- 12 — DAVENPORT, H. W. — *The ABC of acid-base chemistry.* 4th Ed. Univ. Chicago. Press. Chicago, 111, 1958.
- 13 — ELKINTON, J. R. SQUIERE, R. D. CROSLY, A. P. Jr. — Intracellular cation exchange in metabolic alkalosis. *J. Clin. Invest.* 30: 369, 1951.
- 14 — ELKINTON, J. R. — Clinical Disorders of Acid-Base regulation. A survey of seventeen year's Diagnostic Experience. *The Med. Clin. of Ncr. Amer.* 50: 1.325-1.350, 1966.
- 15 — FERGUSON, J. K. W.; ROUGHTON, F. J. W. — *J. Physiol.* — 83, 68, 87, 1934.
- 16 — FERGUSON, J. K. W. — *J. Physiol.* — 88: 40, 1936.
- 17 — HASSELBALCH, K. A. — *Biochem. Z.* 30: 317, 1910.
- 18 — HASSELBACH, K. A. — *Biochem. Z.* 78: 112, 1916.
- 19 — HASSELBACH, K. A. & GAMMELTOFT — *Biochem. Z.* 68: 206, 1915.
- 20 — HENDERSON, L. J. — *Ergebn. Physiol.* 8: 254, 1909.
- 21 — HENRIQUES, D. M. — *Biochem. Z.* 200: 1, 5, 10, 18, 22, 1928.
- 22 — HUTH, E. J.; SQUIERS, R. D.; ELKINTON, J. R. — Experimental potassium depletion in normal human subjects. II. Renal and hormonal factors in the development of extracellular alkalosis during depletion. *J. Clin. — Invest.* 38: 1149, 1959.
- 23 — KASSIER, J. P. & SCHWAKFZ, W. B. — Response of normal man to selective depletion of hydrochloric acid, factors in the genesis of persistent gastric alkalosis. — *Am. J. Med.* 40: 10, 1966.
- 24 — KERRIDGE, P. T. — *Biochem. J.* — 19: 611, 1923.
- 25 — LATTA, T. — *Lancet.* 2: 274, 1831-32.
- 26 — LOWRY, T. M. — *Chem. Ind. (London) 1923: Trans. Faraday Soc.* 20: 13, 1924.
- 27 — LUNDSSGAARD, C. — *Biochem. Z.* 41: 247, 1912.
- 28 — MAGNUS LEVY, O. — *Arch. Exper. Path. Pharm.* 42: 149, 1899.
- 29 — MINKOWSKY, O. — *Arch. Exper. Path. Pharm.* 18: 5, 1884.
- 30 — MOORE, F. D.; BOLINF, E. A.; DITMORE, H. B. Jr.; SICULAR, A.; TETERICK, J. E.; ELLISON, A. E.; HOYLE, S. J.; BAALL, J. R. — Body sodium and potassium. V. Relationship of alkalosis Potassium. V. Relationship of alkalosis, potassium deficiency and surgical stress to acute hypokalemia in man. *Metabolism*, 4: 379, 1955.
- 31 — MOORE, F. D. — *Metabolic care of the surgical Patient.* Ed. N. B. Saunders Co. — Philadelphia and London, 1960.
- 32 — MOORE, F. D.; Mc MURREY, J. D.; PARKER, H. V.; MAGNOS, I. C. — Symposium: water and electrolytes: body composition: total body and electrolytes: intravascular and extravascular phase volumes. *Metabolism*. 5: 447-467, 1956.
- 33 — O'SHAUGHNESSY, W. B. — *Lancet*, 1: 490, 1831-32.
- 34 — ROBERTS, K. E.; POPPEL, J. W.; VANAMEE, P.; BEALS, A.; SANOALL, H. T. — Evaluation of respiratory compensation in metabolic alkalosis. — *J. Clin. Invest.* 35: 261, 1956.
- 35 — SCRIEBNER, B. H.; FREMONT-SMITH, K.; BURNELL, J. M. — Effect of acute respiratory acidosis in internal equilibrium of potassium — *J. Clin. Invest.* 34: 1276-1285, 1955.
- 36 — SCRIEBNER, B. A. & BURNEID, J. M. — Symposium water and electrolytes: interpretation of serum potassium concentration. *Metabolism* 5: 468-479, 1956.
- 37 — SELLARDS, A. W. — *Philippine J. Sci.* Sec. B. 5: 263, 1910.
- 38 — SCHEINER, E.; ISAACS, M.; VANAMEE, P. — Water and electrolyte disturbances in cancer patients. *Med. Clin. North Amer.* 50 (3): 711-732, May, 1966.
- 39 — SHOCK, N. W. and HASTINGS, A. B. — *J. Biol. Chem.* 104: 585; 112: 239, 1934.
- 40 — SIGGAARD-ANDERSEN, O.; ENGEL, K.; JORGENSEN, K.; ASTRUP, P. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 12: 172, 1960.
- 41 — SIGGAARD-ANDERSEN, O. — *The acid-base status of the blood.* — Munksgaard Copenhagen, Denmark, 1964.
- 42 — SØRENSEN, S. P. L. — *Biochem. Z.* 21: 301; 352, 1909.
- 43 — STADELMANN, E. — *Arch. Exper. Path. Pharm.* 18: 5, 1884.
- 44 — STADIE, W. C. & O'BRIEN, H. — *J. Biol. Chem.* 117: 439, 1937.
- 45 — VAN SLYKE, D. D. — *J. Biol. Chem.* — 48: 153, 1921.
- 46 — VAN SLYKE, D. D., Wu, H.; Mc. LEAN, F. C. J. — *Biol. Chem.* 78: 765.