

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA

UM MODELO MATEMÁTICO DO SISTEMA DE CONTROLE
DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO DO SANGUE

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA
CATARINA PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM ENGENHA
RIA ELÉTRICA

HILTON ABILIO GRÜNDLING

FLORIANÓPOLIS - MARÇO DE 1980

UM MODELO MATEMÁTICO DO SISTEMA DE
CONTROLE DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO
DO SANGUE

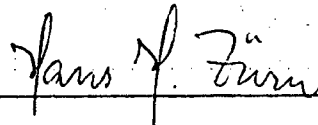
ii

HILTON ABILIO GRUNDLING

ESTA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE

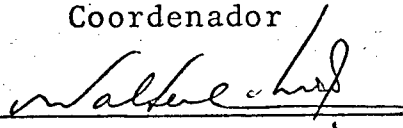
" MESTRE EM ENGENHARIA "

ESPECIALIDADE ENGENHARIA ELÉTRICA E APROVADA EM SUA FORMA FINAL PE
LO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO



Prof. Hans Helmut Zürn, Ph.D.

Coordenador

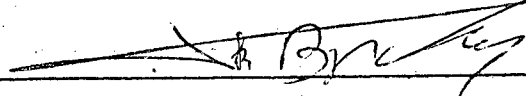


Prof. Walter Celso de Lima, L.D.

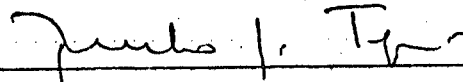
Orientador



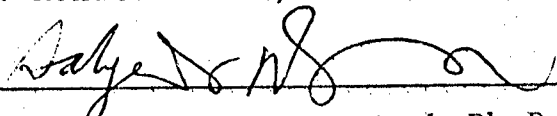
Prof. Danilo Freire Duarte, Dr.



Prof. Frederick Bordry, Dr. Ing.



Prof. Renato Terzi, L.D.



Prof. Sahgendra Narain Singh, Ph.D.

BANCA EXAMINADORA:

À minha família.

À minha noiva,

Maria Cristina.

A G R A D E C I M E N T O S

Ao Prof. WALTER CELSO DE LIMA, L.D. pela orientação dispensada durante todo o trabalho.

Ao Prof. DANILO FREIRE DUARTE, Dr. pela eficiente colaboração prestada à esta tese.

Aos meus professores e colegas, que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta.

Ao Departamento de Engenharia Elétrica pelo apoio fornecido.

À CAPES pelo auxílio financeiro.

RESUMO

O organismo humano possui um sistema de controle automático triplo destinado à regulação do pH sanguíneo. Este sistema é constituído pelos pulmões, rins e o próprio sangue. O tempo de resposta de cada um deles é diferente, sendo mais lento o controle realizado pelos rins.

O sistema, modelado matematicamente para análise em termos do sistema fisiológico, é baseado em modelos propostos por outros autores. Foi incluído um modelo da auto-regulação do fluxo sanguíneo renal. Dá-se, assim, um caráter original ao trabalho. No capítulo (2), concernente a formulação matemática, algumas equações propostas por outros autores foram adaptadas às condições do problema.

Para a modelagem usou-se o método iterativo de tentativa e erro utilizando-se um computador analógico-híbrido Telefunken RA-770 e dados da literatura médica.

Obtendo-se um modelo aceitável, simulou-se todo o sistema num computador digital (PDP 11/40) após ser provocado um distúrbio. Os resultados obtidos na simulação foram comparados com os dados de alguns pacientes do arquivo clínico do Hospital Celso Ramos de Florianópolis.

A simulação permite analisar os transitórios que ocorrem entre os estados de equilíbrio. São apresentadas várias modificações do equilíbrio ácido-básico: uma acidose respiratória, onde se diminui a ventilação alveolar, ocorrendo um aumento de pressão parcial de CO_2 ; casos de alcalose respiratória, acidose e alcalose metabólicas.

ABSTRACT

The human organism has a triple automatic control system to regulate the blood pH. This triple system is composed of the lungs, kidneys and the blood. The response time of each one is different, the slowest control is executed by the kidneys.

The system, mathematically modelled for analyses in terms of physiological system, is based on models proposed by others authors. It includes a model of self-regulation of renal blood flow. The inclusion is an original contribution in this thesis. The mathematical formulation obtained by others were adapted to the conditions of the problem.

For determining the mathematical model an interactive procedure was used with the help of analogue - hybrid computer Telefunken RA-770 and medical data from the literature.

Once an acceptable model was obtained, the whole system was simulated in the digital computer including disturbances. The results obtained in the simulation were compared with the data of some patients of the clinical archive of Hospital Celso Ramos at Florianópolis.

The simulation allows the analysis of transients occurring between equilibrium states. Several modifications of the acid-base equilibrium were presented: a respiratory acidosis where the alveolar ventilation is reduced following an increase of partial pressure of CO_2 ; cases of respiratory alkalosis, metabolic acidosis and alkalosis.

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1.	O Problema	1
1.2.	Revisão Bibliográfica	3
1.3.	Proposição	6
2.	METODOLOGIA	8
2.1.	Descrição do Modelo Fisiológico	8
2.2.	Formulação Matemática	12
2.2.1.	Sistema Físico-Químico do Sangue	12
2.2.2.	Regulação Pulmonar	15
2.2.3.	Regulação Renal	18
2.3.	Programação Analógica	30
2.4.	Programação Digital	32
2.5.	Metodologia dos Testes	34
2.6.	Identificação do Estado Ácido-Básico	36
3.	RESULTADOS	39
3.1.	Acidose Respiratória	39
3.2.	Acidose Metabólica	42
3.3.	Alcalose Respiratória	45
3.4.	Alcalose Metabólica	48
3.5.	Simulação do Paciente "R.M.J."	51
3.6.	Simulação do Paciente "M.L.M."	55
4.	DISCUSSÃO	59
4.1.	Discussão dos Métodos	59

4.2. Discussão dos Resultados	62
5. CONCLUSÕES	68
5.1. Conclusão	68
5.2. Sugestões para Trabalhos Futuros	70
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
APÊNDICE I	75
1. RESUMO DO FORMULÁRIO	76
2. LISTAGEM DAS VARIÁVEIS ENVOLVIDAS NO CAP. 2	78
3. CONSTANTES ENVOLVIDAS NO CAP. 2	80
APÊNDICE II-LISTAGEM DO PROGRAMA	83

1. INTRODUÇÃO

1.1. O Problema

Com o desenvolvimento de métodos e tecnologia relativamente simples e precisa para a determinação direta do pH do sangue e da pressão parcial do gás carbônico, possibilitou-se a análise e interpretação de uma série de fatos clínicos utilizando as modernas teorias físico-químicas. Com os valores de pH (cologarítmo da concentração de íons $|H^+|$ de uma solução, Sørensen 1909) e PCO_2 (pressão parcial do gás carbônico) de uma amostra de sangue e o auxílio da equação de Henderson * - Hasselbalch **, determina-se a concentração de bicarbonato ($|HCO_3^-|$), componente importante na avaliação do estado ácido-básico de um paciente.

Ao se analisar uma amostra de sangue, quaisquer que sejam os valores de pH, PCO_2 e $|HCO_3^-|$ observados, são os resultados de causas fisiopatológicas e normais e, o conhecimento do estado ácido-básico não revela a causa ou o percurso pelo qual aquele estado foi atingido.

A determinação de um série de parâmetros inerentes ao equilíbrio ácido-básico tornou-se na atualidade indispensável ao tratamento de pacientes acometidos de doenças graves, o que no passado, em situações análogas, era praticamente impossível determinar o tipo de alteração existente.

* Henderson - Em 1909 apontava o papel fundamental desempenhado pelo bicarbonato na manutenção do equilíbrio ácido-básico do sangue $|H^+| = K \cdot H_2CO_3 / |HCO_3^-|$.

** Hasselbalch - Em 1916, colocou em forma logarítma a equação de Henderson, facilitando a sua aplicação em condições clínicas. $pH = pK + \log (|HCO_3^-| / |H_2CO_3|)$

É hoje comum, em muitos hospitais, a determinação, repetidas vezes, dos parâmetros do estado ácido-básico do sangue, principalmente nos períodos pré, trans e pós-operatório, em pacientes. Em situações anormais consegue-se conhecer as causas que originaram tal desequilíbrio e assim pode-se tomar medidas de precaução para evitar que estados indesejáveis sejam atingidos.

A realização periódica de exames gasométricos de amostras sanguíneas de um mesmo paciente possui dois inconvenientes: o tempo de espera para que determinado período transcorra; e o fato de ter que extrair várias amostras de sangue, em alguns casos, torna-se um sacrifício para o paciente.

A solução para estes inconvenientes é a modelagem matemática do sistema fisiológico para simulação. Obtido este modelo, uma ou duas amostras de sangue do paciente em questão e o conhecimento das quantidades de medicamentos e/ou terapia fornecidos por processo químico (injeção de drogas) e por processo mecânico (ventilação forçada) seriam suficientes para acompanhar a evolução do seu equilíbrio ácido-básico.

A existência de um modelo torna fácil o estudo do seu funcionamento, principalmente em faixas não permissíveis de trabalho no sistema real.

Alguns obstáculos, entretanto, dificultam uma modelagem matemática precisa. Como todos os sistemas fisiológicos, o de controle do equilíbrio ácido-básico é demasiado complexo. Muitas variáveis, compartimentos e reações químicas estão envolvidas.

Na modelagem algumas simplificações serão introduzidas, cuidando-se para que o modelo não perca as principais características

do real. Estas características são tratadas no capítulo 2, item 2.1.

1.2. Revisão Bibliográfica

Com o surgimento de novas técnicas de integração de circuitos em larga escala e de modernos computadores a um custo relativamente baixo, é, hoje, bastante comum o seu uso em hospitais, clínicas e universidades, tanto para pesquisa como para dinamização do trabalho em diversas áreas de interesse.

Assim é que a avaliação do equilíbrio ácido-básico do sangue tem sido facilitada eliminando-se os cálculos manuais, nomogramas e outros métodos utilizados para sua obtenção.

Fazendo uso destas ferramentas poderosas é que Mass^(6.19) e colaboradores desenvolveram um programa para calcular em um mini-computador PDP-8 todos os parâmetros ácido-básicos de uma amostra de sangue. Este programa em linguagem FOCAL permite o cálculo pelo método indireto Astrup* ou o uso de fórmulas empíricas, derivadas da curva nomograma de Siggard-Andersen**. Obtendo-se em laboratório dados referentes a uma amostra de sangue (pH, PCO_2 , PO_2 e Hb) é fácil se conhecer todos os parâmetros restantes, com precisão considerável.

Baseado em trabalhos semelhantes, Goldberg^(6.11), utilizam

* Astrup - desenvolveu conjuntamente com outros colaboradores um aparelho para dosagem instantânea dos parâmetros ácido-básicos do sangue, tendo por base um microeletrodo que determina a PCO_2 e o pH de uma mesma amostra de sangue.

do-se de um minicomputador PDP-6, desenvolveu um programa que cal
cula e dá o diagnóstico do estado ácido-básico do paciente em ques
tão.

O programa, baseado em um mapa ácido-básico do tipo pergun
ta e resposta, é de grande utilidade no ensino e aprendizado. Da
das as condições iniciais e complementando-se as perguntas e res
postas fornecidas pelo programa chega-se a um diagnóstico. O mesmo
programa simula as questões que o usuário faz antes de chegar a
uma conclusão do estado ácido-básico de um paciente.

Foi com a proposição de estudar o sistema fisiológico de con
trole do equilíbrio ácido-básico como um todo, que Duvelleroy^(6.7) simulou num
computador analógico Analac equações diferenciais e algébricas, des
crevendo o modelo matemático do sistema. O modelo obtido, embora
bastante simplificado, permitiu simular diferentes modificações
do equilíbrio ácido-básico e de observar seu transitório no tempo.

Apter^(6.1) e Ploton^(6.1) elaboraram um modelo mais aperfei
çoado, o qual também foi implementado em um computador analógico
Analac-A 110. Neste trabalho são apresentados resultados de acido
se e alcalose metabólica e respiratória. A regulação renal está
bem formulada e existe no modelo a formação da urina.

Entretanto, os dois trabalhos citados de simulação do equilí
brio ácido-básico não levam em consideração a auto-regulação do flu
xo sanguíneo renal (A.R.F.S.R.), que tem influência sobre o ritmo
da filtração glomerular (R.F.G.).

Outros trabalhos de simulação, analógica e digital, descre

*** Siggard - Andersen - (1960-1965) aperfeiçoou nomogramas de apli*
cabilidade prática para a determinação do equilíbrio ácido-básico
do sangue conhecendo-se apenas alguns de seus parâmetros.

vendo somente o sistema respiratório e envolvendo as trocas gasosas a nível celular e pulmonar como o de Milhorn^(6.21), mostram a importância da simulação no estudo de sistemas fisiológicos.

Longobardo^(6.18) e Grodins^(6.12) realizaram trabalhos com o mesmo fim, procurando detalhar ainda mais o modelo físico-químico.

O modelo proposto por Longobardo difere do de Milhorn pelos seguintes procedimentos:

I) O controle da ventilação alveolar (\dot{V}_A) depende da PCO_2 arterial.

II) O oxigênio é armazenado no sangue arterial e no sangue venoso.

III) O armazenamento do dióxido de carbono é distribuído em três compartimentos separados, cada qual com sua razão metabólica, fluxo sanguíneo e curva de dissociação.

O primeiro compartimento contém o CO_2 armazenado no sangue arterial; o segundo contém o CO_2 armazenado nos músculos e a pressão parcial do gás carbônico neste compartimento está em equilíbrio com a PCO_2 do sangue venoso; o terceiro compartimento consiste do CO_2 contido em todos os outros tecidos, que não sejam músculos, e a PCO_2 deste compartimento é considerada a mesma do sangue venoso que deles é drenado.

O modelo proposto por Grodins, o mais completo deles, divide o processo (planta) em três compartimentos: pulmão, cérebro e tecidos. Estes três compartimentos estão conectados pela circulação sanguínea. Ainda, o compartimento cerebral é separado do reservatório de fluido cérebro-espinhal por uma membrana de permeabilidade restrita.

O controle do processo inclui: estruturas receptoras, as quais são sensíveis a variações químicas em localizações particulares; nervos aferentes, os quais transmitem estas informações ao sistema nervoso central; os próprios centros neurológicos; nervos motores para os músculos respiratórios; os próprios músculos e, finalmente, o fole toraco-pulmonar o qual ele controla.

1.3. Proposição

a) Objetivos específicos:

1. O objetivo deste trabalho é o de desenvolver um modelo matemático do sistema de controle do equilíbrio ácido-básico do sangue no homem, para análise em termos de sistema de controle automático.

2. Propõe-se basear este modelo nos existentes, porém, propõe-se também tentar várias modificações e melhorias, bem como ampliação.

3. O modelo encontrado será então simulado e analisado com a ajuda de um minicomputador. O programa para realizar tal propósito deverá ter condições de fornecer, ao usuário, resultados adequados e de análise como: gráficos, valores máximos e mínimos das variáveis e facilidades na utilização.

4. Na modelagem matemática procurar-se-á dar maior ênfase ao sistema de controle renal, principalmente com o controle da filtração glomerular (F.G.), pois esta tem grande importância na regula

ção do equilíbrio ácido-básico.

A regulação pulmonar não será por demais detalhada, uma vez que existem excelentes trabalhos neste sentido. O interesse neste caso, será o de encontrar uma lei de controle que descreva o sistema satisfatoriamente para complementar o modelo.

No modelo, desenvolvido no capítulo 2, são feitas uma série de considerações com o objetivo de simplificá-lo, dada a complexidade do sistema fisiológico. Assim, não se faz distinção entre um parâmetro arterial e o equivalente venoso, uma vez que regulando um, automaticamente estar-se-á regulando o outro.

b) Objetivos complementares:

1. Atingido os objetivos específicos, pretende-se que este trabalho contribua para ampliar o conhecimento do mecanismo de controle do equilíbrio ácido-básico.

2. Proporcionar aos estudantes de Fisiologia um laboratório simulado para fins didáticos.

2. METODOLOGIA

2.1. Descrição do Modelo Fisiológico

A concentração hidrogeniônica ($[H^+]$) do meio interno dos organismos vivos é mantida dentro de limites muito estreitos. No homem, normalmente, o pH do sangue é mantido em torno de 7,4. A faixa vital fica entre 6,8 e 7,8. Este valor normal do pH, ao redor de 7,4, é necessário para manter o funcionamento adequado dos processos bioquímicos, tanto extra como intracelulares, pois o pH do meio tem grande importância sobre a atividade enzimática bem como sobre o estado das proteínas do organismo.

Diante disto, o organismo humano se utiliza de um sistema de controle triplo, para manter dentro de níveis aceitáveis o pH sanguíneo e outros parâmetros relacionados com o equilíbrio ácido-básico.

Este sistema triplo destinado à regulação do pH, é composto pelos sub-sistemas relacionados abaixo, os quais estão ordenados segundo o menor tempo de resposta:

1º) O sistema físico-químico tampão ("buffer") do sangue, que age mais rapidamente no sentido de minimizar os efeitos de distúrbios, corrigindo, nas variações de pH, o seu valor.

2º) O sistema pulmonar; age em fração de minutos ou pouco mais.

3º) O sistema renal que é o mais lento dos três e sua ação

só é perceptível após várias horas ou mesmo dias.

O modelo fisiológico básico é apresentado na figura (1), dando origem ao diagrama de blocos apresentados na figura (2).

Na figura (2) tem-se o sistema circulatório venoso e o sistema circulatório arterial reunidos num só bloco, designado sistema sanguíneo. Isto se deve ao fato de que, uma vez regulando os parâmetros do sangue arterial, estar-se-á também regulando os do sangue venoso, em que pese estes serem diferentes do primeiro.

Fechando uma malha de realimentação tem-se o sistema tampão (Hemoglobina e o par Bicarbonato/Ácido Carbônico) agindo dentro do sistema sanguíneo.

O segundo sistema a agir sobre o sistema sanguíneo é o sistema pulmonar. Este é representado pelos sensores de PCO_2 , PO_2 e pH (quimiorreceptores, aórticos, carotídeos e o líquido céfalo raquidiano, respectivamente) que agem sobre o centro respiratório (C.R.) do sistema nervoso central (S.N.C.). Este, por sua vez, age sobre os músculos da parede do tórax que movimentam os pulmões produzindo uma ventilação alveolar (\dot{V}_A) mais ou menos intensa e provocando a saída de um maior ou menor volume de gás carbônico ($\dot{V}CO_2$). "f" é uma função que relaciona \dot{V}_A com $\dot{V}CO_2$.

O terceiro sistema a compor o modelo, o renal, está representado pela Auto-Regulação do Fluxo Sanguíneo Renal (A.R.F.S.R.), da qual depende a Filtração Glomerular (F.G.) e pela reabsorção de bicarbonato que é função da F.G. e da pressão parcial do gás carbônico nas células dos túbulos renais (PCO_2).

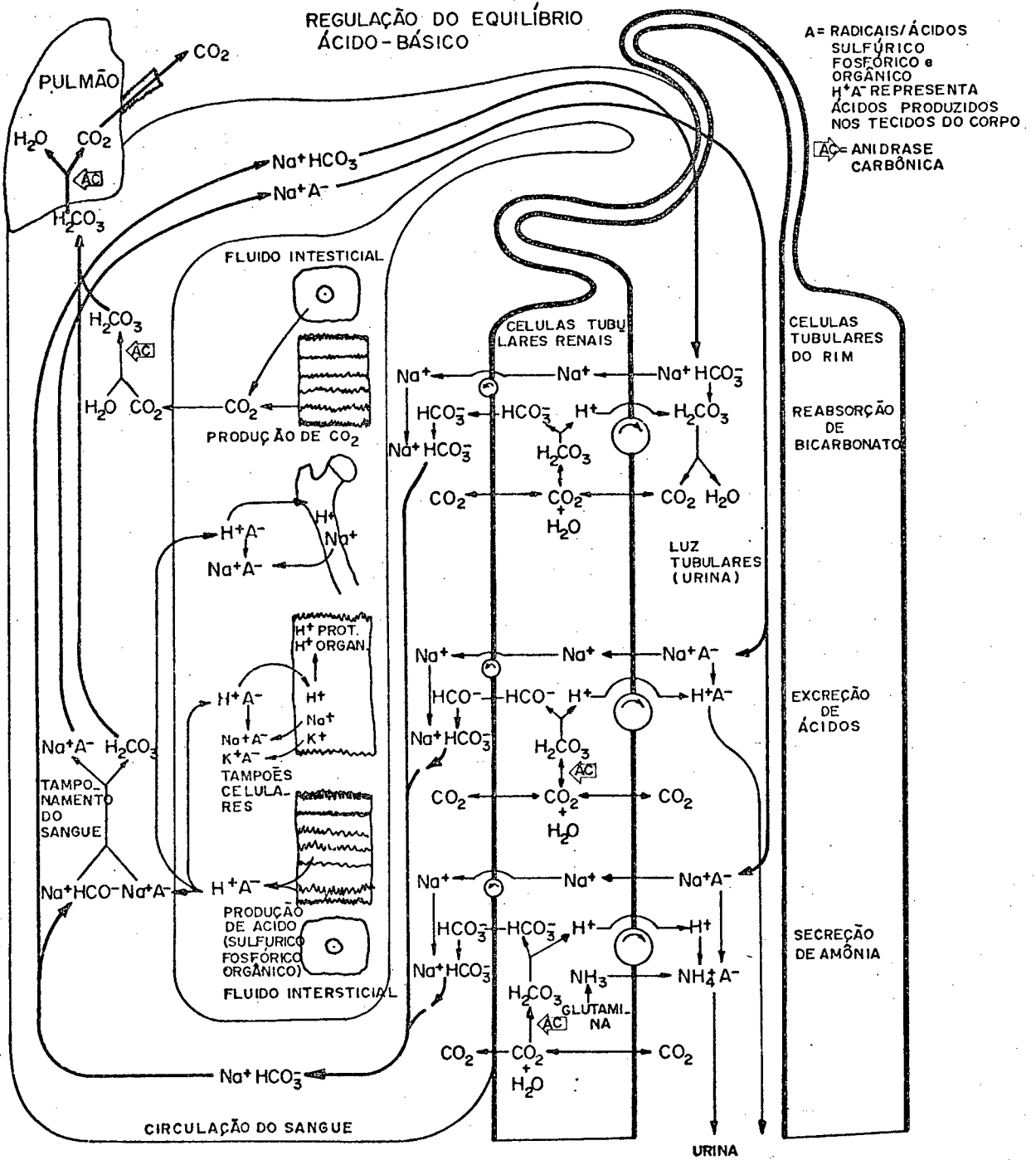


fig.: 1

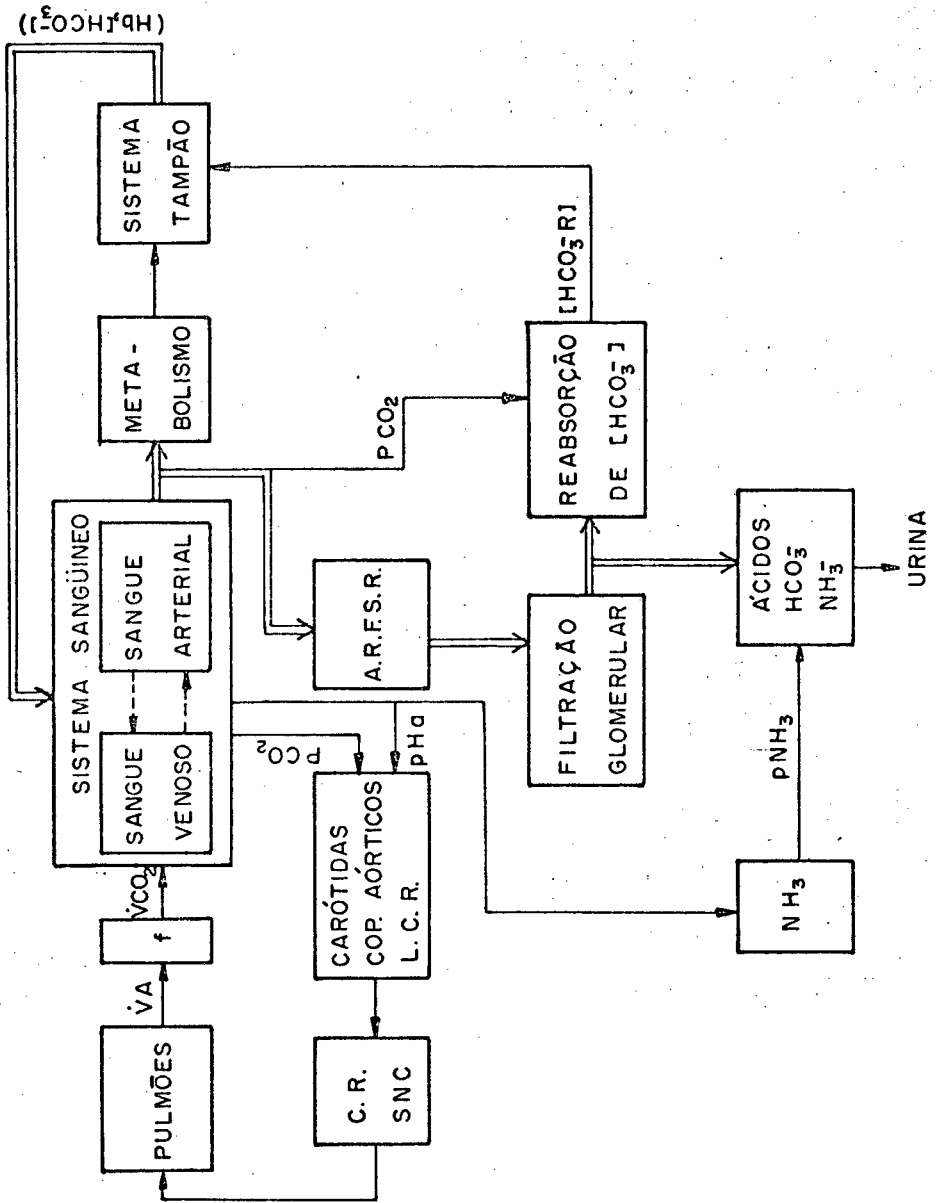


fig.: 2

2.2. Formulação Matemática

2.2.1. Sistema Físico-Químico do Sangue

Entre os diversos fenômenos físico-químicos existentes no sangue os de maior importância são :

- O comportamento tampão ("buffer") do bicarbonato-ácido carbônico.

- O comportamento tampão dos proteínatos-proteína (incluindo a hemoglobina). Existem ainda outros tampões do sangue, mas que não serão considerados pois suas influências não são expressivas.

O primeiro fenômeno é descrito pela equação de Henderson-Hasselbalch (do equilíbrio ácido-básico) :

$$\text{pH} (t) = \text{pK} + \log \left\{ \frac{|\text{HCO}_3^- (t)|}{a \text{PCO}_2 (t)} \right\} \quad (1)$$

onde:

$\text{pH} (t)$: cologaritmo da concentração de íons $|\text{H}^+|$; em condições normais do equilíbrio ácido-básico do sangue $\text{pH} = 7,4$;

$\text{PCO}_2 (t)$: pressão parcial do gás carbônico; em condições normais $\text{PCO}_2 = 40,0 \text{ mmHg}$;

$|\text{HCO}_3^- (t)|$: concentração de bicarbonato plasmático; em condições normais $|\text{HCO}_3^-| = 24,0 \text{ mM/litro}$;

pK : cologaritmo da constante de dissociação do ácido carbônico (H_2CO_3); $\text{pK} = 6,1$;

a : coeficiente de solubilidade do ácido carbônico no sangue, $a = 0,0301 \text{ |mM/ℓ.mmHg|}$

Colocando a equação (1) na forma de uma equação diferencial tem-se:

$$\frac{dpH(t)}{dt} = \log e \{ (1/|\text{HCO}_3^-(t)|) \cdot (d\text{HCO}_3^-(t)/dt) - (1/\text{PCO}_2(t)) \cdot (d\text{PCO}_2(t) / dt) \} \quad (2)$$

A colocação da equação 1 na forma 2 é desejável, pois a seguir se estará tratando com variações de PCO_2 e de bicarbonato.

O segundo fenômeno é a linha de equilibração do gás carbônico aproximada por Peters e Van Slyke e depois por Siggard-Andersen e que é apresentada por Duvelleroy^(6,7).

$$|\text{HCO}_3^-(t)| = \text{tg}\Psi (\text{pH}(t) - \text{pHN}) + |\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| \quad (3)$$

onde:

$\text{tg}\Psi$: é a inclinação da reta, suposta constante. O valor numérico de $\text{tg}\Psi$ é dado por:

$$\text{tg}\Psi = - | 8,2 + 1,56 (\text{Hb}) | \text{ mM/ℓ.} \quad (4)$$

(Duvelleroy^(6,7))

onde:

Hb : é a concentração de hemoglobina no sangue, em gramas por 100 mililitros ou por decilitros; Hb= 15 g/dℓ para um indivíduo normal (Davenport^(6.6)). Para este valor normal de "Hb" a inclinação da reta é igual a : $\text{tg}\Psi = -31,6 \dots \Psi = -88,19^\circ \dots$

Entretanto, esta inclinação da reta, $\text{tg}\Psi$, não é rigorosamente independente de $|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)|$.

Quanto maior for a concentração de bicarbonato reabsorvido, maior será o poder tamponante do par ($\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$), fazendo com que os outros componentes tampões sejam liberados para exercerem outras funções, como é o caso da hemoglobina. A hemoglobina é responsável pelo transporte de quase todo o oxigênio circulante no sangue (cerca de 90%). Em determinadas situações, como por exemplo acidoses, ela perde um pouco de sua capacidade de transporte de oxigênio para vir em auxílio dos outros componentes tampões. Em casos de alcaloses a Hb pode ficar até 100% saturada com O_2 , perdendo, em parte, sua ação tamponante o que aumenta o poder tampão de outros componentes.

Sendo assim:

$$\text{tg}\Psi = - |8,2 + 1,56 (\text{HB})| + 0,3 (|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| - |\text{HCO}_3^-\text{RN}|) \quad (5)$$

(Duvelleroy^(6.7)).

Substituindo (5) em (3) tem-se:

$$|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| = \{ |-8,2 - 1,56(\text{HB})| + 0,3 (|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| - |\text{HCO}_3^-\text{RN}|) \} \times (\text{pH}(t) - \text{pHN}) + |\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| \quad \text{mM}/\ell \quad (6)$$

onde:

pHN : valor normal do pH sanguíneo, pHN = 7,4;

$|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)|$: concentração de bicarbonato plasmático regenerado pelo rim (vide regulação renal) que depende da filtração glomerular (F.G.) e da PCO_2 .

$|\text{HCO}_3^-\text{RN}|$: valor normal de bicarbonato reabsorvido, que para uma atividade renal normal; $|\text{HCO}_3^-\text{RN}| = 24,0 \text{ mM}/\ell$.

2.2.2. Regulação Pulmonar

Em funcionamento normal, a pressão parcial do gás carbônico é mantida constante, pois a quantidade deste gás excretada é exatamente igual a quantidade produzida no metabolismo. Entretanto, ocorrendo um aumento ou um decréscimo no débito de gás carbônico, o pulmão pode elevar ou diminuir a quantidade de CO_2 contido dentro do organismo e, por conseguinte, modificar a sua pressão parcial.

O débito de gás carbônico excretado é função da ventilação alveolar, que depende da amplitude e frequência respiratória. Ela é estimulada por diversos fatores mas, principalmente, pela pressão parcial de CO_2 e do pH.

O mecanismo de regulação pulmonar é representado pelas equações que seguem:

$$d\text{PCO}_2(t)/dt = K \cdot (\dot{\text{VCO}}_2(t) - \dot{\text{VCO}}_2N + \Delta) \quad \text{mmHg/min} \quad (7)$$

Duvelleroy^(6.7).

$\dot{\text{VCO}}_2(t)$: débito total de gás carbônico excretado.

$\dot{\text{VCO}}_2N$: débito normal de gás carbônico excretado que é igual ao débito normal de gás carbônico fornecido pelo metabolismo.

$\dot{\text{VCO}}_2N \approx 232,0 \text{ ml/min.}$ (segundo Günther^(6.14)).

Δ : variação eventual do débito de gás carbônico fornecido pelo metabolismo.

K : constante de proporcionalidade. Esta constante é negativa pelo fato de que um aumento na excreção de gás carbônico ($\dot{\text{VCO}}_2$)

produz um decréscimo na pressão parcial deste. Seu valor numérico, conforme Duvelleroy^(6.7), foi determinado por identificação:

$$K = - (0,1/60) \text{ mmHg/ml.}$$

Esta equação exprime que a velocidade de variação da PCO_2 é proporcional a diferença entre a quantidade de gás carbônico excretado e a quantidade de gás CO_2 fornecido pelo metabolismo.

É necessário fazer a hipótese que o gás carbônico total está contido em um volume constante, para se estabelecer uma relação de proporcionalidade entre a pressão PCO_2 e a quantidade de gás carbônico $\dot{V}CO_2$.

Ainda é necessário pressupor que o gás contido dentro deste volume é imediatamente disponível, pois não se leva em consideração o atraso devido à circulação sanguínea e que o CO_2 não está contido unicamente no sangue, mas igualmente dentro dos diferentes líquidos e tecidos do organismo.

A solução da equação (7) é dada por :

$$PCO_2(t) = K \int^t (\dot{V}CO_2(t) - \dot{V}CO_2 N - \Delta) dt + PCO_2(t_0) \text{ mmHg} \quad (8)$$

O débito de gás carbônico excretado é dado pela equação (9).

$$\dot{V}CO_2(t) = \dot{V}A(t) \cdot PCO_2(t)/K_1 \text{ ml/min. (Günther}^{(6.14)}). \quad (9)$$

onde :

$$K_1 = 0,863 \text{ mmHg conforme (Günther}^{(6.14)}).$$

$\dot{V}A(t)$: é a ventilação alveolar, dada em litros/minuto.

A equação (9) exprime que o débito de gás carbônico excretado é proporcional à ventilação alveolar e a sua pressão parcial. O coeficiente K_1 é obtido a partir dos valores normais de $\dot{V}CO_2(t)$

($\dot{V}CO_2N = 231,8 \text{ ml/min.}$), $\dot{V}A(t)$ ($\dot{V}AN = 5,0 \text{ l/min}$) e $PCO_2(t)$ ($PCO_2N = 40,0 \text{ mmHg}$), conforme Günther^(6.14).

$$K_1 = \dot{V}AN \cdot PCO_2N / \dot{V}CO_2N = 5,0 \cdot 40,0 / 231,8 \text{ |l/min} \cdot \text{mmHg} / \text{ml/min|}.$$

$$K_1 = 0,863 \text{ mmHg}.$$

A equação que descreve a ventilação alveolar ($\dot{V}A$) é dada em (10).

$$\dot{V}A(t) = \dot{V}AN + 1,1 (PCO_2(t) - PCO_2R) - 53,0 \cdot (pH(t) - pHN) \quad (10)$$

onde:

$\dot{V}AN$: é a ventilação alveolar normal; $\dot{V}AN = 5,0 \text{ l/min}$.

PCO_2R : é a pressão parcial do gás carbônico de referência que, salvo casos particulares (acidose metabólica prolongada), seu valor é igual a PCO_2N . $PCO_2 = 40 \text{ mmHg}$.

A equação (10), traduzida matematicamente por Duvelleroy^(6.7), revela bem o fato de que a compensação pulmonar de uma acidose metabólica não pode ser total. O grau de compensação depende dos coeficientes da equação, respectivamente 1,1 (l/min.mmHg) e 53,0 (l/min). Por outro lado, ela não se adapta bem com a compensação pulmonar de uma alcalose, pois a mesma não leva em conta informações sobre o oxigênio.

Para solucionar este problema lança-se mão de uma outra equação (11) descrita por Longobardo^(6.18).

$$\dot{V}A(t) = 1,81 (PCO_2(t) - 31,0) + 23,53(PCO_2(t) - 31) / (PO_2(t) - 32,44) - 15 \text{ l/min.} \quad (11)$$

Nesta equação a ventilação alveolar é descrita como função da

pressão parcial do gás carbônico e da pressão parcial do oxigênio arterial.

Aqui a PO_2 é considerada constante em cada caso simulado, ficando, então, a ventilação alveolar como sendo função somente da pressão parcial do gás carbônico. Isto se deve ao fato de que as trocas gasosas ao nível dos alvéolos pulmonares, para o oxigênio e também para o gás carbônico, se dá por um processo de difusão, e, portanto, o volume de O_2 carregado pelo sangue arterial depende da capacidade de difusão das membranas alveolares e do oxigênio consumido pelo organismo a nível celular.

Sendo assim, a PO_2 não interfere diretamente no controle do equilíbrio ácido-básico, mas é uma consequência das condições orgânicas e patológicas de cada ser.

2.2.3. Regulação Renal

O rim intervém em todos os casos de desequilíbrios ácido-básicos do organismo. Sua ação é suficiente para corrigir alterações de origem metabólica e compensar casos de etiologia respiratória.

Em funcionamento normal, a quantidade de ácidos-fixos excretados pelo rim equilibra rigorosamente a quantidade produzida pelo metabolismo e conseqüentemente mantém o equilíbrio entre ácidos-fixos e bicarbonato. Em condições anormais o rim pode reabsorver mais bicarbonato, excretando mais ácidos-fixos, ou ainda, reabsorver menos bicarbonato, excretando menos ácidos-fixos e até mesmo excre

tando bicarbonato.

A atividade renal, a qual um dos objetivos principais é o de manter o pH em seu valor normal, é estimulada por diversos fatores, mas, principalmente, pela pressão parcial do gás carbônico, pela concentração de sódio ($|\text{Na}^+|$) intratubular ao nível da mácula densa e por outros íons como cloro ($|\text{Cl}^-|$) e potássio ($|\text{K}^+|$).

O mecanismo de regulação renal está representado matematicamente pelas equações que seguem:

$$\text{DHCO}_3^-\text{F}(t) = \alpha \cdot \text{FG}(t) \cdot |\text{HCO}_3^-(t)| \quad \text{mM/min} \quad (12)$$

Gründling. - Equação Modificada de Apter^(6.1).

Esta equação estabelece que o débito de bicarbonato filtrado pelo rim (DHCO_3^-F), mais precisamente, pelos glomérulos, depende da concentração arterial de bicarbonato e do ritmo de filtração glomerular (F.G.).

O sangue que atravessa o rim, é, em parte, filtrado através dos capilares dos glomérulos. Devido a esses capilares, muito estreitos, não é possível passar moléculas de proteínas. Por esta razão, a concentração de bicarbonato no filtrado glomerular é mais elevada que no plasma. As proteínas são provenientes de ácidos fracos. Sua ausência no filtrado glomerular, e conseqüentemente ausência de cargas negativas, modifica a proporção de anions e de cations conforme a lei de Gibson-Donan (Malnic^(6.20)).

O produto destes fatores é o coeficiente " α " que é igual a 1,13 (segundo Apter^(6.1)).

O bicarbonato filtrado pelos glomérulos é, salvo condições normais, quase que totalmente reabsorvido pelas células (peritubu

lares) das paredes dos túbulos renais.

O rim possui um limite máximo de reabsorção de bicarbonato (TM, denominado $TDHCO_3^-$) a partir do qual não consegue mais reabsorver este anion e passa a excretá-lo na urina. O débito máximo de bicarbonato que pode ser reabsorvido pelo rim não é fixo, pois varia com a pressão parcial do gás carbônico, isto é, o rim em determinadas circunstâncias adapta-se às condições do equilíbrio ácido-básico para mais facilmente corrigí-lo. Por assim dizer, pode-se afirmar que o rim exerce um controle adaptativo na manutenção do equilíbrio ácido-básico do sangue.

A equação(13) é a que descreve o valor máximo de reabsorção de bicarbonato.

$$TDHCO_3^-(t) = FG(t) \cdot (PCO_2(t)/2,0241 \cdot 10^{-3})^{1/3} \text{ mM/min} \quad (13)$$

Apter^(6.1). Aqui modificada para débito (mM/min).

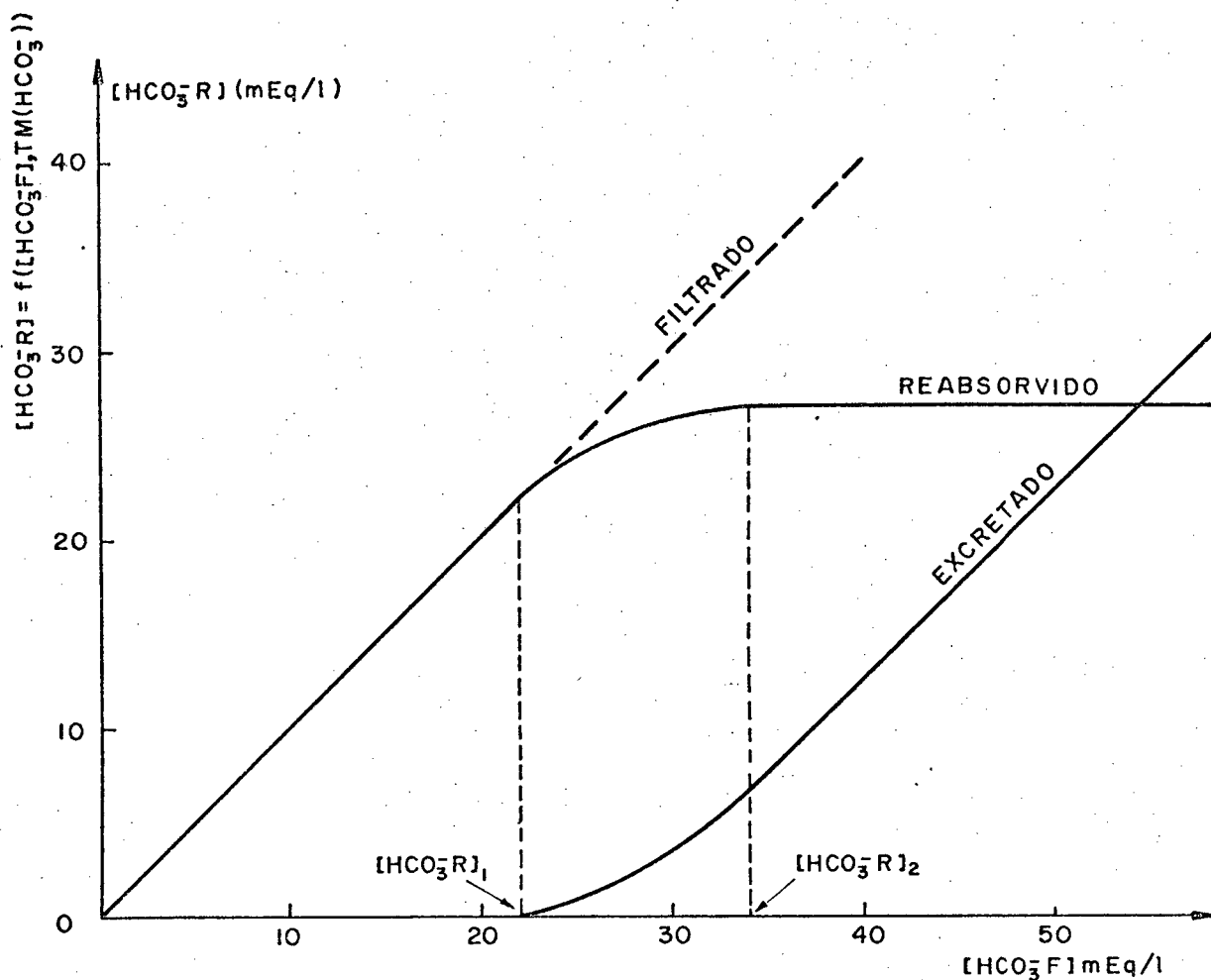
Pelo exposto até aqui pode-se notar que o débito de bicarbonato, que é reabsorvido pelo rim, depende da carga filtrada pelos glomérulos e da capacidade máxima de reabsorção renal deste anion. Assim é que na expressão (14) tem-se:

$$DHCO_3^-R(t) = f(|HCO_3^-(t)|, FG(t), TDHCO_3^-) \text{ mM/min.} \quad (14)$$

Malnic^(6.20).

Sabe-se que o débito de bicarbonato reabsorvido pelo rim ($DHCO_3^-R(t)$) é função da concentração plasmática de bicarbonato do rítimo da filtração glomerular e da capacidade máxima de reabsorção tubular.

Para uma dada PCO_2 ($TDHCO_3^-(t) = f(FG(t))$), a concentração de bicarbonato reabsorvido em função do bicarbonato filtrado é dada pela curva mostrada na figura 3. Esta curva foi obtida por Pitts



REABSORÇÃO DE BICARBONATO PELOS TÚBULOS RENAIIS EM FUNÇÃO DA QUANTIDADE FILTRADA POR LITRO DE FILTRADO GLOMERULAR.

(De PITTS R.F. e Coll: J. Clin. INVEST. 1949, 28: 37)

fig.: 3

e traduzida matematicamente por Apter^(6.1).

Para a formulação matemática, a curva é dividida em três partes. Neste trabalho, o desenvolvimneto matemático de Apter^(6.1), foi adaptado às condições do problema, uma vez que aqui se trata com débitos de bicarbonato.

$$a) \text{DHCO}_3^- \text{R}(t) = \text{DHCO}_3^- \text{F}(t) \quad \text{se:}$$

$$\text{DHCO}_3^- \text{F}(t) \leq \text{TDHCO}_3^- (t) - 4,7 \text{ FG}(t) \quad (15)$$

$$b) \text{DHCO}_3^-\text{R}(t) = \{\text{TDHCO}_3^-(t) - (1/\text{FG}(t))\}.$$

$$\cdot | \cdot 0,175 (\text{DHCO}_3^-(t) - \text{TDHCO}_3^-(t) - 1,33 \cdot \text{FG}(t))^2 \}$$

$$\text{se: } \text{TDHCO}_3^-(t) - 4,4\text{FG}(t) \leq \text{DHCO}_3^-\text{F}(t) \leq \text{TDHCO}_3^-(t) + 7,6 \cdot \text{FG}(t) \quad (15)$$

$$c) \text{DHCO}_3^-\text{R}(t) = \text{TDHCO}_3^-(t) \quad \text{se:}$$

$$\text{DHCO}_3^-\text{F}(t) \geq \text{TDHCO}_3^-(t) + 7,6 \cdot \text{FG}(t) \quad (15)$$

Pelas equações (15), a, b e c respectivamente, pode-se calcular o débito de bicarbonato reabsorvido pelo rim.

Este débito de bicarbonato reabsorvido pelas células dos túbulos renais retorna ao sangue dos capilares peritubulares e volta a circular no sistema sanguíneo. A concentração de bicarbonato referente ao débito reabsorvido, que retorna ao sistema sanguíneo é obtida pela equação (17).

$$d|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)|/dt = K_2(\text{DHCO}_3^-\text{R}(t) - \text{DHCO}_3^-) \quad (16)$$

Gründling

$$|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| = K_2 \int^t (\text{DHCO}_3^-(t) - \text{DNHCO}_3^-\text{R}) dt + |\text{HCO}_2^-\text{R}(t_0)| \quad (17)$$

onde:

DNHCO_3^-R : é o débito normal de bicarbonato reabsorvido pelo rim, que em condições normais é:

$$\text{DNHCO}_3^-\text{R} = 3,0 \text{ mM/min. (Davenport}^{(6.6)}).$$

Após vários testes de simulação chegou-se a conclusão que o valor normal de bicarbonato reabsorvido (DNHCO_3^-R), para o modelo proposto era de:

$$\text{DNHCO}_3^-\text{R} = 3,163 \text{ mM/min.}$$

K_2 : é uma constante de proporcionalidade cujo valor numéri

co é determinado a partir da reserva total de bicarbonato no organismo que é de aproximadamente 300,0 milimoles, e da concentração normal de bicarbonato plasmático que é de 24,0 milimoles por litro de plasma.

$$K_2 = 24,0/300,0 \text{ (mM/}\ell\text{.mM)} = 0,08 \ell^{-1}$$

A expressão (16) exprime que a variação da concentração de bicarbonato reabsorvida pelo rim é proporcional à diferença entre o débito reabsorvido e o débito normal de bicarbonato reabsorvido (regenerado).

Completando a modelagem matemática do sistema, apresenta-se o mecanismo de regulação do ritmo de filtração glomerular (F.G.) a qual depende diretamente da auto-regulação do fluxo sanguíneo renal.

A idéia de auto-regulação deve-se ao fato de que a regulação do fluxo sanguíneo renal independe do sistema nervoso autônomo, pois persiste inalterada quando os nervos simpáticos são seccionados, ou mesmo, quando o rim é isolado e perfundido com sangue ou plasma.

Entre as várias teorias aventadas para explicar a ARFSR, Malnic^(6.20) faz menção a apenas duas.

A miogênica, a qual admite que a tensão transmural arterial é o principal fator regulador do tônus vascular do rim, e a que relaciona a concentração de sódio no fluido tubular distal, ao nível da mácula densa, com liberação local de angiotensina. (Teoria baseada no Sistema Renina Angiotensina, Thurau^(6.26)).

Como explica Malnic^(6.20), na região onde o túbulo distal entra em contato com a arteríola aferente do glomérulo, observa-se

que as células epiteliais tubulares, bem como as células da camada média arteríola aferente, se modificam dando origem, respectivamente, à mácula densa e às células juxta-glomerulares. O conjunto é denominado aparelho juxta-glomerular (figura(4)).

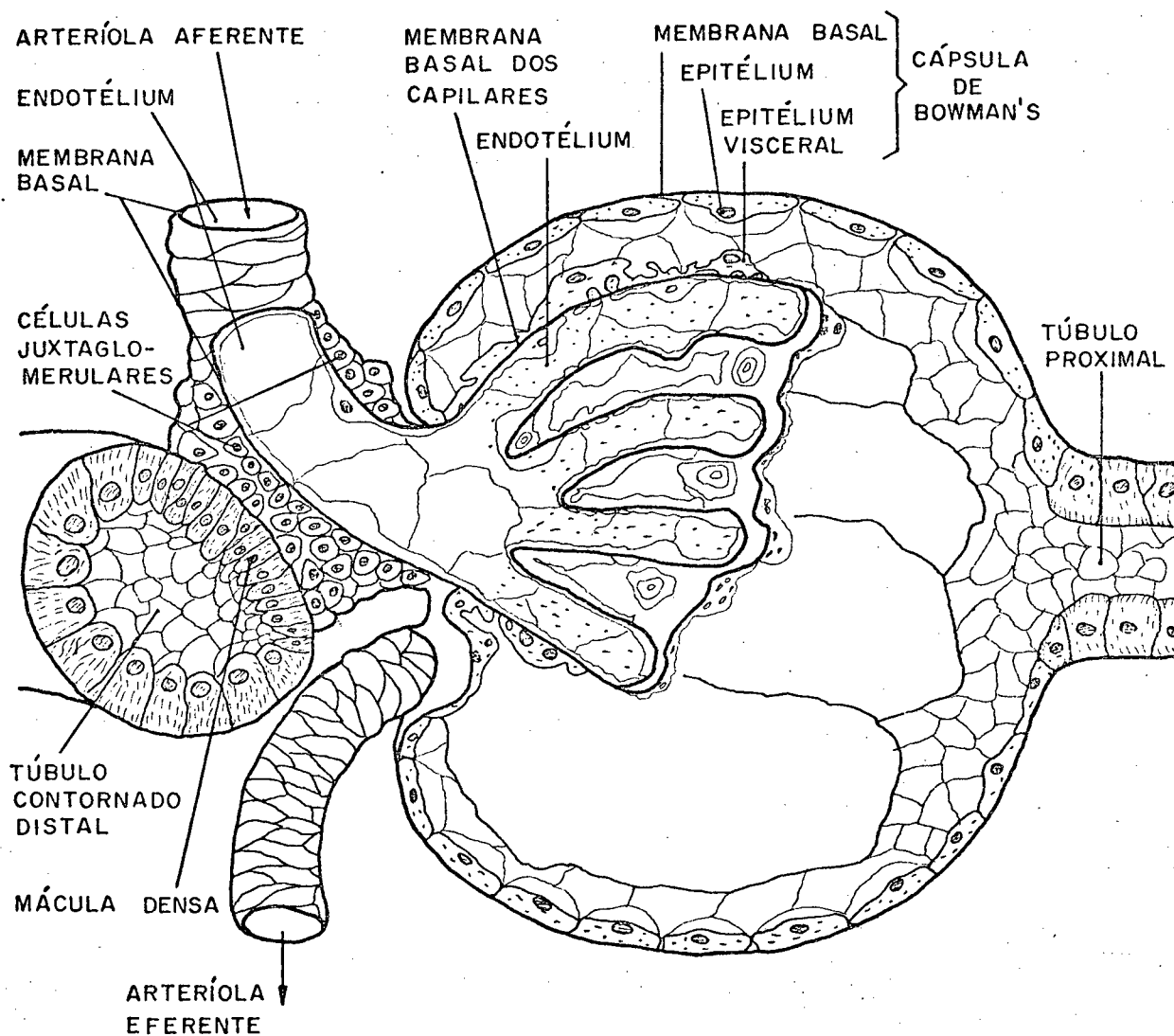


fig.: 4

Esta segunda teoria, defendida por Thurau^(6.26), postula que a concentração de sódio no túbulo distal, ao nível da mácula densa, regula a produção de renina pelas células juxta-glomerulares.

A renina, conforme experimentalmente demonstrado, age sobre uma globulina plasmática resultando, após reações intermediárias,

a formação de angiotensina II que tem ação vasoconstritora. A teoria admite que a liberação de angiotensina se faça rapidamente a fim de exercer seu efeito vasoconstritor já na arteríola aferente do glomérulo, modulando assim, o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular. As seguintes relações foram sugeridas: alta concentração de sódio na mácula densa acarretaria aumento na produção de angiotensina; concentração baixa de sódio na mácula densa diminuiria a produção de angiotensina.

Vários dados experimentais prestam apoio a esta teoria, entre os quais Malnic^(6.20) cita os seguintes:

a) A estreita relação anatômica entre uma estrutura tubular (mácula densa) e o local onde a renina é produzida (células juxta-glomerulares).

b) O fato de ser necessária a existência de um fator plasmático na auto-regulação renal, uma vez que esta é abolida quando o rim é perfundido com soluções artificiais.

c) A auto-regulação do fluxo sanguíneo renal diminui consideravelmente ou é até mesmo abolida em rins depletados de renina por ingestão de dieta rica em sódio.

d) Os resultados experimentais de microperfusão através das quais pode-se variar a concentração em sódio do fluido no túbulo distal.

Usou-se esta teoria de Thurau para modelar a filtração glomerular.

Na figura (5) tem-se um diagrama simplificado do modelo pro

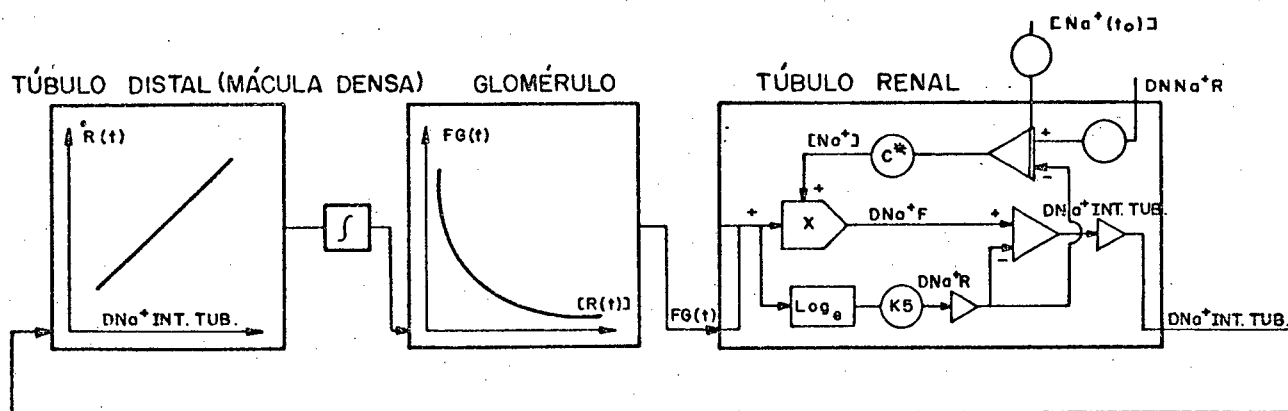


fig. 5

posto para a auto-regulação da F.G., segundo a teoria baseada no sistema renina-angiotensina.

Com este modelo e dados obtidos nas literaturas consultadas tem-se as seguintes equações:

1º) Aproximando a filtração glomerular em função da renina por uma exponencial decrescente tem-se:

$$FG(t) = K_3 e^{-b'R(t)} \quad (18)$$

$$dFG(t)/dt = -K_3 \cdot b' \cdot e^{-b' \cdot R(t)} \cdot dR(t)/dt \quad (19)$$

$$dFG(t)/dt = -b'FG(t) \cdot dR(t)/dt \quad (20)$$

2º) Aproximando-se a filtração glomerular em função da renina por uma hipérbole tem-se:

$$FG(t) = a_1/R(t) \quad (21)$$

$$dFG(t)/dt = -a_1/R(t))^2 \cdot dR(t)/dt \quad (22)$$

$$dFG(t)/dt = -((FG(t))^2/a_1) \cdot dR(t)/dt \quad (23)$$

$$\dot{R}(t) = dR(t)/dt = K_4 \cdot DNa^+ \text{ Int.Tub.}(t). \quad (24)$$

$$a) DNa^+ \text{ Int.Tub.}(t) = DNa^+ F(t) - DNa^+ R(t) \quad (25)$$

$$b) DNa^+ F(t) = |Na^+| \cdot FG(t)$$

$$c) DNa^+ R(t) \approx K_5 \ln(FG(t))$$

onde:

$DNa^+ \text{ Int.Tub.}(t)$: débito de sódio intra-tubular ao nível da mácula densa;

$DNa^+ F(t)$ = débito de sódio filtrado nos glomérulos;

$DNa^+ R(t)$ = débito de sódio reabsorvido pelas células dos túbulos renais.

Substituindo (25) em (24) e após em (20) tem-se:

$$dFG(t)/dt = -b \cdot FG(t) \{ |Na^+(t)| \cdot FG(t) - K_5 \ln(FG(t)) \} \quad (26)$$

onde :

$$b = K_4 \cdot b'$$

Substituindo (25) em (24) e após em (23) tem-se:

$$dFG(t)/dt = -(1/a)\{(FG(t))^2\}\{|Na^+(t)| \cdot FG(t) - K_5 \ln(FG(t))\} \quad (27)$$

onde :

$1/a = K_4/a_1 = b$: constante de proporcionalidade obtida pelo método iterativo de tentativa e erro através de simulação analógica.

Os valores de b e $1/a$ nas duas equações (26) e (27) é de a proximadamente $0,5/\text{mEq}$; e $0,5 \text{ min}/\text{mEq} \cdot \ell$, respectivamente.

K_5 : constante de proporcionalidade obtida a partir das condições normais de equilíbrio, ou seja, para uma atividade renal normal:

$$|Na^+(t)| = 145,0 \text{ mEq}/\ell.$$

$$FG(t) = 0,125 \text{ } \ell/\text{min}.$$

$$K_5 = |Na^+(t)| \cdot FG(t) / \ln(FG(t)) = -8,71628 \text{ mEq}/\ell$$

O débito de sódio reabsorvido ($DNa^+R(t)$) foi aproximado por uma função logaritma cujo argumento é a filtração glomerular, (eq. (25-c), $FG(t)$).

A equação (25-c) não revela todo o mecanismo de reabsorção do sódio, pois este é bem mais complexo e depende de diversos fatores como : aldosterona, potássio, cloro, hormônio anti-diurético e outros (Günther^(6.15)). Conhece-se da literatura que o sódio não possui um TM fixo de reabsorção (Malnic^(6.20)) como por exemplo, o da glicose. Entretanto, para o que se propõe a equação satisfaz, como se verificou posteriormente na simulação.

A concentração de sódio no sangue, em condições normais, man

têm-se fixa e é de aproximadamente 145 mEq/l. Ocorrendo alguma alteração no equilíbrio ácido-básico do sangue sua concentração pode variar.

Aqui, a variação na concentração de sódio é considerada como sendo proveniente da diferença entre o débito reabsorvido e o débito anormal reabsorvido.

$$d|\text{Na}^+(t)|/dt = C^*(\text{DNa}^+\text{R}(t) - \text{DNNa}^+\text{R}) \quad (28)$$

onde :

$$\text{DNa}^+\text{R}(t) \approx K_5 \ln (\text{FG})$$

$$\text{DNNa}^+\text{R} \approx 18,125 \text{ mEq/min.}$$

onde :

C^* : constante de proporcionalidade que depende da reserva de sódio no organismo e da concentração normal deste íon no sangue arterial. A reserva total de sódio no organismo humano adulto é aproximadamente a seguinte:

$$\text{Extracelular} = 2.500,0 \text{ mEq (45\%)}$$

$$\text{Intracelular} = 400,0 \text{ mEq (7\%)}$$

$$\text{Esqueleto} = 2.700,0 \text{ mEq (48\%)}$$

$$\text{Total} = 5.600,0 \text{ mEq (100\%) (Malnic}^{(6.20)})$$

O sódio do esqueleto se apresenta sob duas formas:

a) 50% trocável

b) 50% não-permutável (Malnic^(6.20))

O sódio não-trocável, por integrar áreas firmemente mineralizadas, é menos acessível à circulação e dificilmente se liberta do esqueleto. Portanto, a reserva de sódio passível de ser altera

da no organismo humano é de 4.250,0 mEq ou aproximadamente 76% da reserva total.

Feitas estas considerações pode-se calcular o valor aproximado da constante C^* .

$$C^* = |\text{Na}^+|_{\text{normal}} / \text{Reserva de Sódio Permutável}$$

$$C^* = 145,0 / 4.250,0 \text{ l}^{-1} .$$

$$C^* = 0,034 \text{ l}^{-1} .$$

Sendo assim : a concentração de sódio no sangue é dada por:

$$|\text{Na}^+(t)| = C^* \int^t (K_1 \cdot \ln(\text{FG}(t)) - 18,125) dt + |\text{Na}^+(t_0)| . \quad (29)$$

O bicarbonato e o sódio filtrados nos glomérulos são reabsorvidos nos túbulos renais. O primeiro pode ser reabsorvido de duas maneiras: Reabsorção do íons como tal ou por decomposição do íon na luz tubular devido à secreção de íons H^+ . O segundo pode ser reabsorvido em troca da secreção de íons H^+ para a luz tubular, o que completaria a reabsorção de NaHCO_3 .

Existe, portanto, um fator de equilíbrio entre o sódio filtrado e o bicarbonato reabsorvido.

Este fator de equilíbrio é aqui sugerido como sendo a razão entre a concentração de bicarbonato que é reabsorvida e a concentração normal de bicarbonato reabsorvido.

$$\text{F.E.} = |\text{HCO}_3^-(t)| / |\text{HCO}_3^-\text{RN}|$$

Incluindo-se este fator nas equações (27) e (28) tem-se:

$$d\text{FG}(t)/dt = - b \cdot \text{FG}(t) \{ |\text{Na}^+(t)| (|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| / |\text{HCO}_3^-\text{RN}|) \cdot \text{FG}(t) - K_5 \ln(\text{FG}(t)) \} \quad (30)$$

e :

$$dFG(t)/dt = -(1/a) (FG(t))^2 \{ |Na^+(t)| (|HCO_3^-R(t)| / |HCO_3^-RN|) \cdot FG(t) - K_5 \ln(FG(t)) \} \quad (31)$$

2.3. Programação Analógica

A programação analógica é implementada num computador analógico RA-770 da Telefunken. Este equipamento, instalado no Centro Tecnológico da Universidade Federal de Santa Catarina, possui, além dos componentes analógicos normais, um painel digital, um conjunto de geradores de funções utilizando diodos, um traçador de gráficos (HP 7004B X-Y, Recorder), saídas para osciloscópio e saídas para voltímetro.

Na programação analógica simula-se os sistemas físico-químico, pulmonar (respiratório) e Renal, com o objetivo de ajustar os parâmetros (constantes) envolvidos nas diversas equações que compõem cada um destes.

Os coeficientes ajustados através da programação analógica são: o coeficiente K da equação (7), $\dot{V}CO_2N$, o coeficiente K_1 da equação (9), os coeficientes das equações (10) e (11), o coeficiente K_2 da equação (16), $DHCO_3^-R$, o coeficiente $1/a$ da equação (27), o coeficiente "b" da equação (26), o coeficiente K_5 das equações (26) e (27), DNa^+R e a constante C^* da equação (28).

Os ajustes são feitos por aproximação (método de tentativa e erro) baseando-se em dados obtidos na literatura médica.

Nos testes realizados verificou-se que a maioria dos parâmetros previamente conhecidos, ou calculados a partir de dados da literatura médica, eram os esperados. Alguns, no entanto, necessitaram de pequenas correções para o melhor funcionamento de cada um dos sistemas.

2.4. Programação Digital

O modelo completo é simulado num minicomputador digital PDP 11/40^(*) em linguagem FORTRAN IV, disponível no sistema RT-11. Este minicomputador, instalado na Universidade Federal de Santa Catarina, é provido de uma memória de 24.000 palavras (24 K"bytes"), de um terminal de discos ("flop-disk", RX 01 da Digital), de um terminal tipo tela utilizado para traçar gráficos da Digital*, de conversores analógico-digital (Laboratory Peripheral System), impressora Digital Decprinter I e de um terminal entrada e saída de dados ("Decwriter Digital Equipment Corporation").

O programa é do tipo conversação para facilitar o diálogo do operador com a máquina. O mesmo indica a forma de como os dados devem ser inseridos e formula questões como : Deseja traçar algum resultado ? Deseja imprimir os valores calculados ? Deseja provocar algum distúrbio ? Deseja ..., etc...

Na figura (6) apresenta-se o diagrama de fluxo do programa de simulação.

Inicialmente, no programa, tem-se a entrada de dados que são as condições iniciais do caso a ser simulado. No próximo passo, pergunta-se se algum distúrbio será provocado e ainda o início e o término do distúrbio. O programa então passa a realizar a simulação propriamente dita.

Após o cálculo, o programa volta ao controle do operador questionado se deseja traçar algum gráfico. Caso afirmativo pergunta onde deve ser traçado o gráfico (tela =1, papel=2) e qual

* Digital Equipment Corporation.

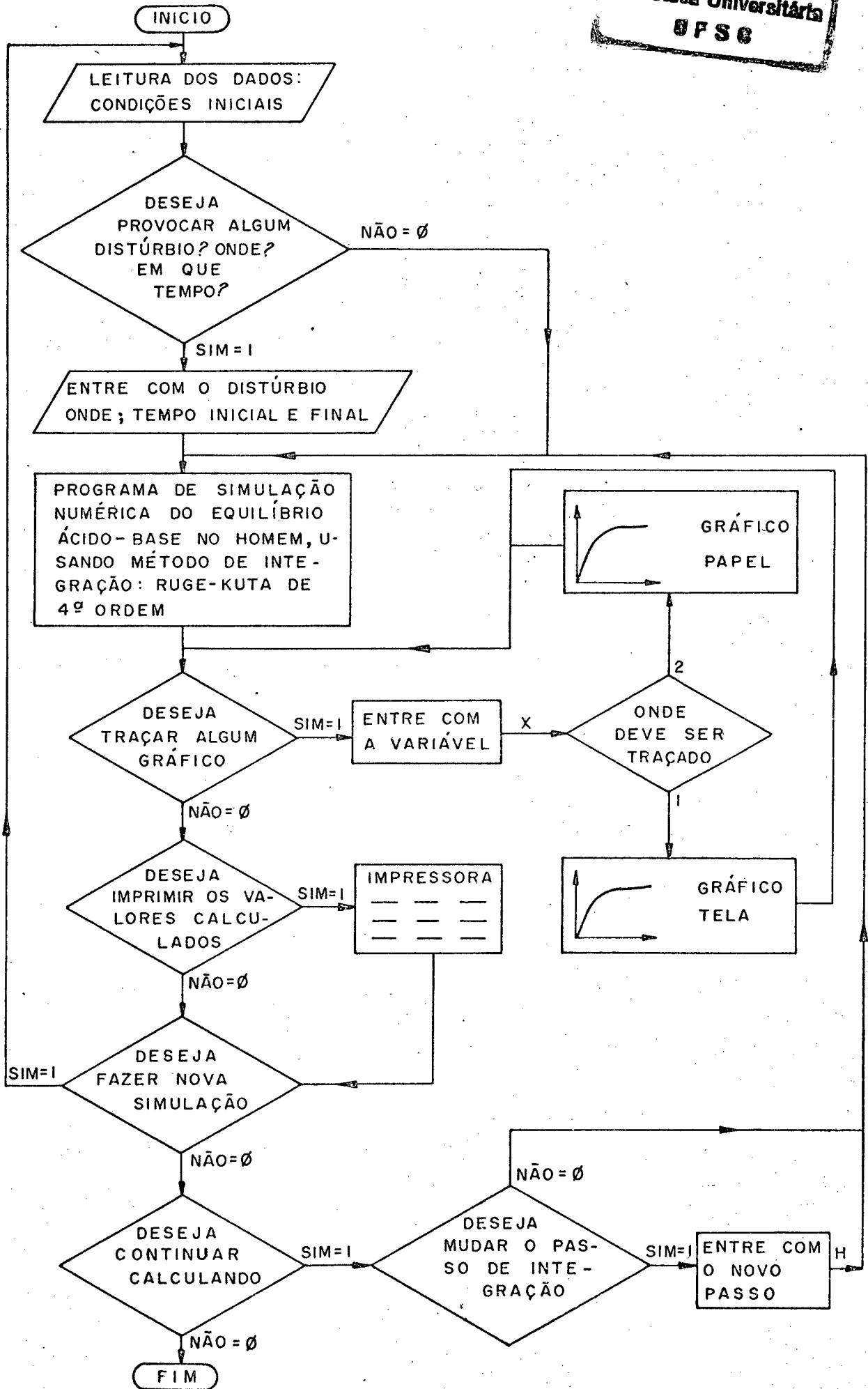


fig.: 6

variável deve ser traçada.

Depois de traçado o gráfico de uma determinada variável, questiona se deseja traçar outro gráfico, se deseja imprimir os valores calculados, se deseja fazer nova simulação, se deseja continuar calculando e se deseja mudar o passo de integração numérica.

Para realizar a integração numérica utiliza-se o método de Runge-Kuta, Stagg^(6.22), aproximação de quarta ordem, pois este método é bastante preciso e o erro cometido na integração é praticamente nulo.

O programa é apresentado no Apêndice II, bem como uma listagem de todas as variáveis e constantes envolvidas no mesmo. No Apêndice I são apresentados os valores normais destas variáveis e os valores das constantes com suas respectivas unidades.

2.5. Metodologia dos Testes

Os testes podem ser realizados de duas formas. A primeira é fornecendo apenas as condições iniciais do problema (paciente) deixando o programa rodar sem incluir interferências externas, como por exemplo adição de ácidos ou bases. Nesta primeira fase é possível introduzir alterações nos parâmetros (ganhos) do sistema para representar uma anomalia do modelo fisiológico. Por exemplo, se um determinado paciente tem problemas renais, como pouca excreção de urina, ou problemas respiratórios, pode-se considerar, para efeito de simulação, como sendo uma alteração nos ganhos do sistema

em questão.

A segunda forma de realizar os testes é introduzindo perturbações durante um determinado tempo. O programa só permite perturbações tipo pulso e tipo rampa, pois outros tipos não são de interesse.

A escolha destes dois tipos de perturbações deve-se ao fato de que na prática (hospitais, clínicas, etc...) elas realmente o correm mesmo sem serem percebidas.

A perturbação pode ocorrer individualmente nos sistemas físico-químico, respiratório (pulmonar) e renal, ou conjuntamente nos sistemas físico-químico-respiratório e físico-químico-renal.

Os testes realizados são comparados com dados obtidos do arquivo médico do Hospital Celso Ramos (*).

Selecionou-se, do arquivo, pacientes nos quais vários exames de gasometria e urina foram realizados. Embora os intervalos de tempo entre um e outro exame de um mesmo paciente não sejam constantes, mesmo assim, prestam-se para uma comparação entre o real e o simulado. Com estes dados traçam-se gráficos para cada uma das variáveis disponíveis no exame, em função do tempo para posterior comparação.

* HOSPITAL CELSO RAMOS - FLORIANÓPOLIS - SC.

2.6. Identificação do Estado Ácido-Básico

Para avaliação do estado ácido-básico de um indivíduo é necessário se obter, de uma amostra do sangue deste, no mínimo o pH plasmático, a concentração de bicarbonato e a pressão parcial do CO_2 .

Determinando-se dois destes parâmetros por um processo ou mecanismo de medida (Van Slayke*, Corning**) o terceiro pode ser conhecido utilizando-se da equação de Henderson-Hasselbalch. Cada um destes parâmetros pode assumir valor alto, baixo ou normal e podem ser combinados de nove maneiras diferentes, como é mostrado no diagrama pH/Bicarbonato da figura 7.

O desequilíbrio ácido-básico pode ser de origem metabólica, respiratória ou mista e o estado ácido-básico primário, proveniente deste desequilíbrio, pode ser classificado como :

- Acidose Respiratória
- Acidose Metabólica
- Alcalose Respiratória
- Alcalose Metabólica

A tabela abaixo facilita a identificação do estudo ácido-básico primário.

	Acidose RESP.	Ac.METABÓLICA	Alcalose RESP.	Al.MET.
$ \text{HCO}_3^- _p$	↑	↓	↓	↑
PCO_2	↑	↓	↓	↑
pH	↓	↓	↑	↑
$ \text{HCO}_3^- _{v-a}$	↑	↑	↓	↓
ou dif. de base.				

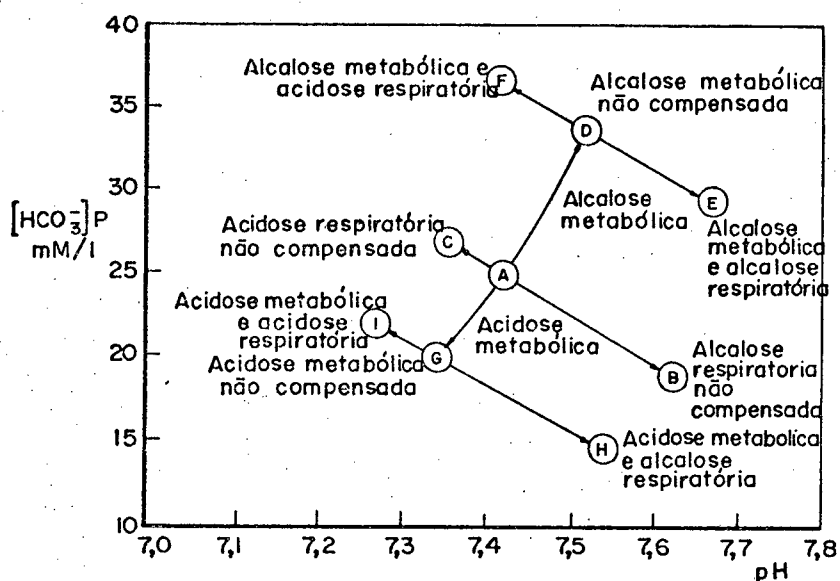


fig.: 7

Basicamente, uma acidose metabólica é caracterizada por um balanço positivo de íons Hidrogênio devido a um excesso de ácido forte ou à perda de bicarbonato extracelular. A principal anormalidade química do sangue é o decréscimo na concentração das bases tampões totais (componente metabólico).

A acidose respiratória é um desequilíbrio caracterizado por uma insuficiência respiratória (ex.: decréscimo na ventilação alveolar em relação a produção de gás carbônico pelos tecidos).

A alcalose metabólica é proveniente de um déficit de íons Hidrogênio e pode ser devido a perda de ácido forte ou ao ganho de bicarbonato ou de base forte pelo líquido extracelular. A principal anormalidade bioquímica do sangue é o aumento na concentração das bases tampões totais.

A alcalose respiratória trata-se de uma anomalia onde existe um aumento da ventilação alveolar de modo desproporcional à produção de gás carbônico pelos tecidos. Caracteriza-se por um déficit

de CO_2 . Verifica-se no sangue uma redução na PCO_2 .

As causas dos estados do equilíbrio ácido-básico são as mais variadas possíveis e algumas são analisadas e discutidas no capítulo (4) : (Discussão dos Resultados - 4.2.).

* Van Slyke : Em 1917, idealizou o primeiro aparelho para estimativa clínica do CO_2 total do plasma.

$$|\text{CO}_2| \text{ total} = |\text{HCO}_3^-| \text{ plasmático} + a \cdot \text{PCO}_2$$

onde : $a = 0,031$ mM/l.mmHg.

** Corning : Equipamento de medida direta dos parâmetros do equilíbrio ácido-básico, utilizando eletrodos para determinação de pH, PCO_2 e PO_2 .

3. RESULTADOS

3.1. Acidose Respiratória

Nas figuras 8 e 9 tem-se os resultados da simulação de uma acidose respiratória.

As condições iniciais para simulação são :

$$\text{pH} (t_0) = 7,337$$

$$\text{PCO}_2 (t_0) = 50,00 \text{ mmHg}$$

$$\text{FG} (t_0) = 0,1250 \text{ m\text{L}/min.}$$

$$| \text{HCO}_3^- \text{ R} (t_0) | = 26,00 \text{ mM/litro}$$

$$\text{Hb} = 15 \text{ g\%} = 15 \text{ g/dl}$$

$$| \text{Na}^+ |_a = 145,0 \text{ mEq/litro} \quad | \text{Constante} |$$

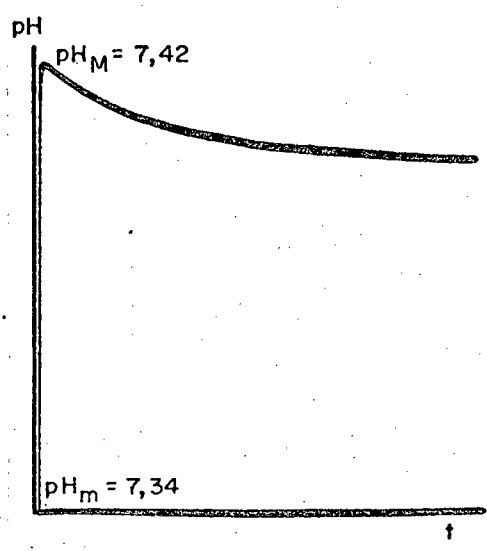
$$\text{H} = 0,10 \text{ minuto} = 6,0 \text{ segundos}$$

$$\text{PCO}_2 \text{R} = 40,00 \text{ mmHg}$$

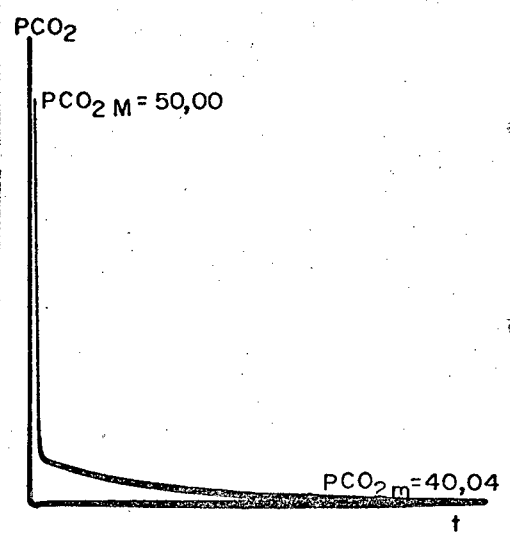
$$\text{K} = 20.000 \text{ Pontos Calculados}$$

$$\text{VAM} = 20,00 \text{ litros/minuto.}$$

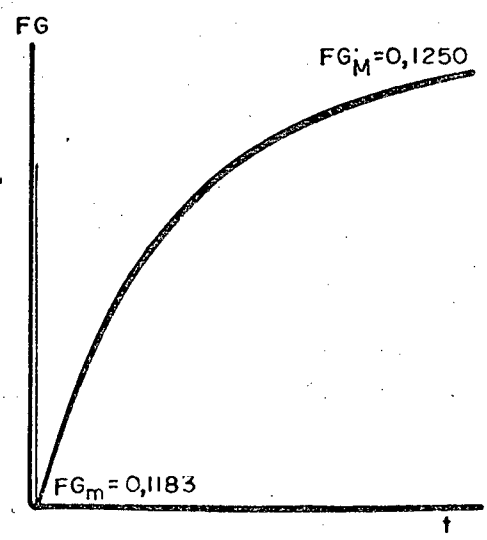
Observação: Os índices M e m das variáveis colocadas nos gráficos significam respectivamente, Máximo e mínimo.



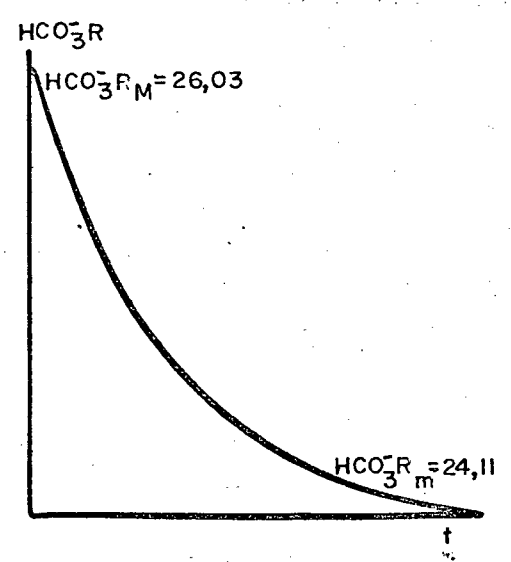
-a-



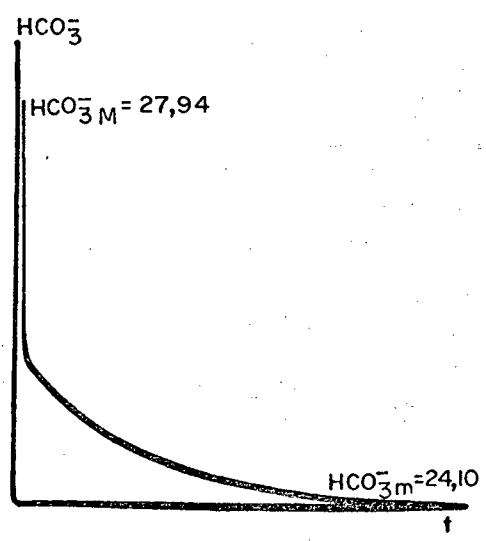
-b-



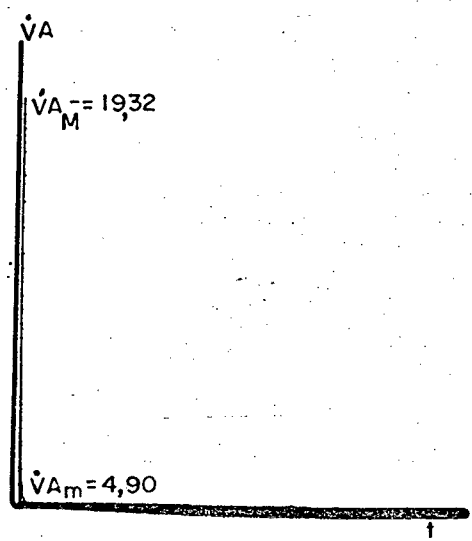
-c-



-d-

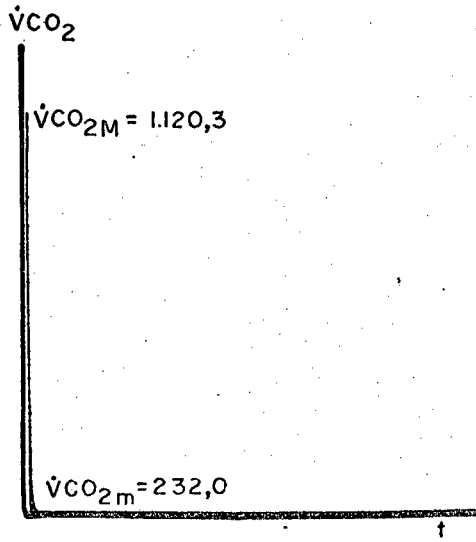


-e-

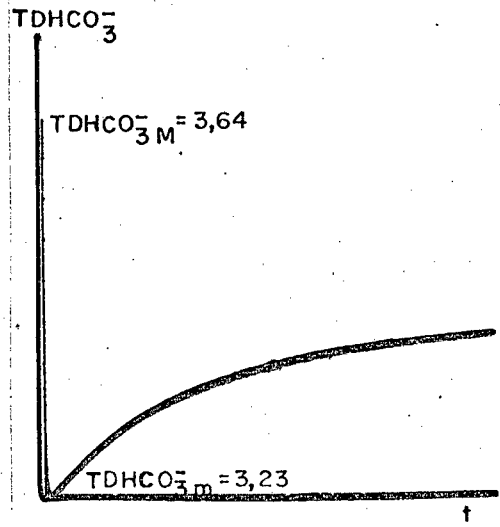


-f-

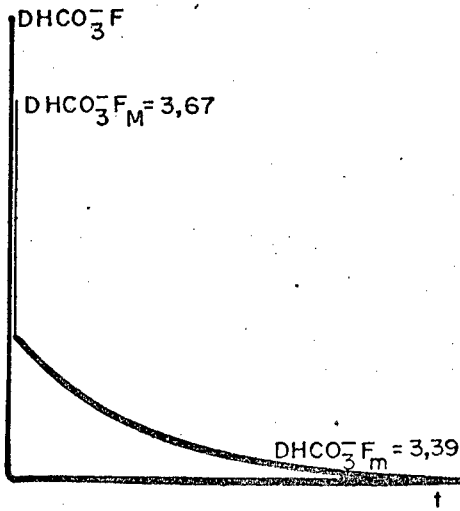
fig.: 8



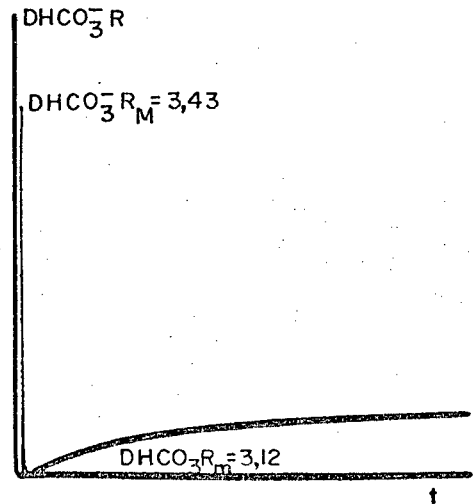
-g-



-h-



i



j

fig.: 9

3.2 Acidose Metabólica

Nas figuras 10 e 11 tem-se os resultados da simulação de uma acidose metabólica.

As condições iniciais para simulação são :

$$\text{pH} (t_0) = 7,31$$

$$\text{PCO}_2 (t_0) = 35,00 \text{ mmHg}$$

$$\text{FG} (t_0) = 0,1250 \text{ ml/min.}$$

$$| \text{HCO}_3^- \text{R} (t_0) | = 17,00 \text{ mM/litro}$$

$$\text{Hb} = 15 \text{ g\%}$$

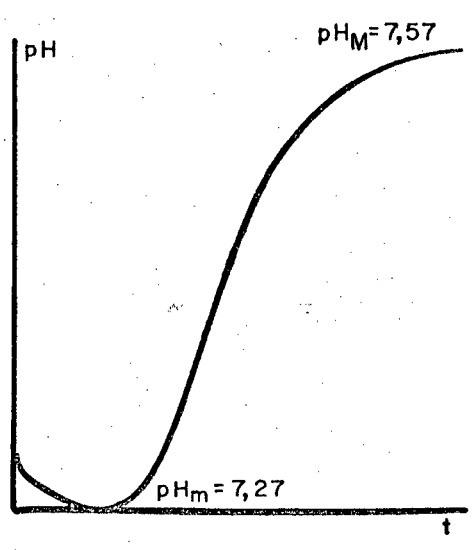
$$| \text{Na}^+ (t_0) | = 145,0 \text{ mEq/litro}$$

$$\text{H} = 0,10 \text{ minuto} = 6,00 \text{ segundos}$$

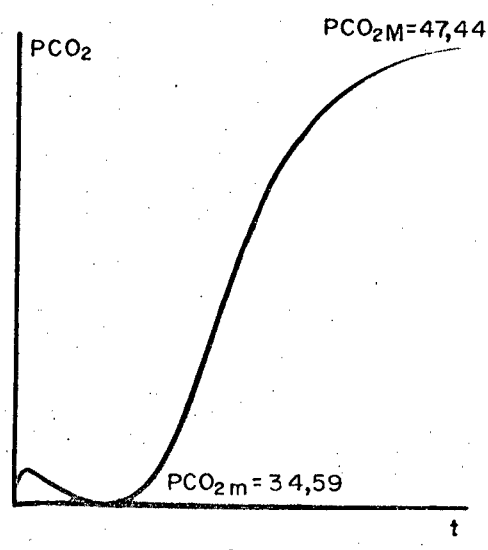
$$\text{PCO}_2\text{R} = 40,00 \text{ mmHg}$$

$$\text{K} = 10.000 \text{ Pontos Calculados}$$

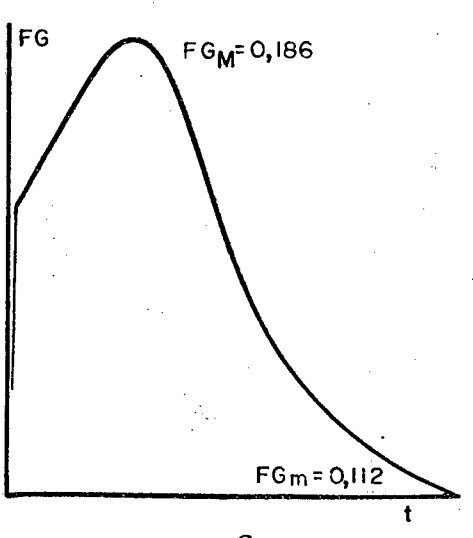
$$\text{VAM} = 20,0 \text{ l/minuto}$$



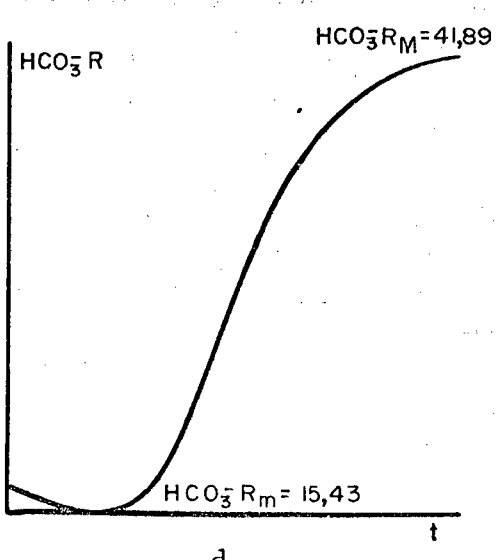
-a-



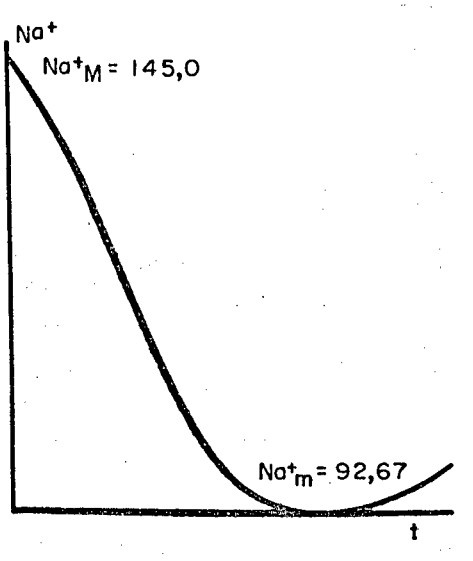
-b-



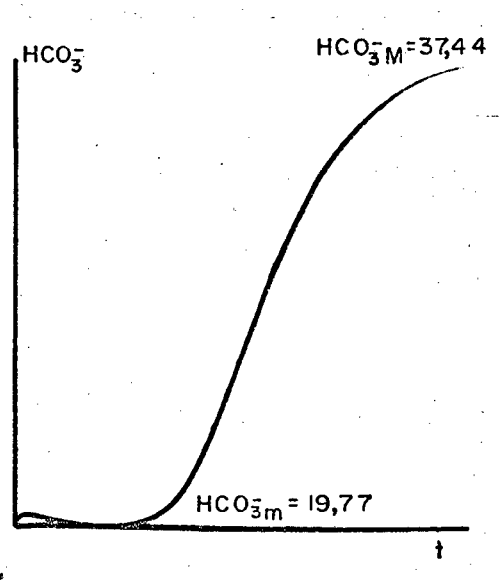
-c-



-d-

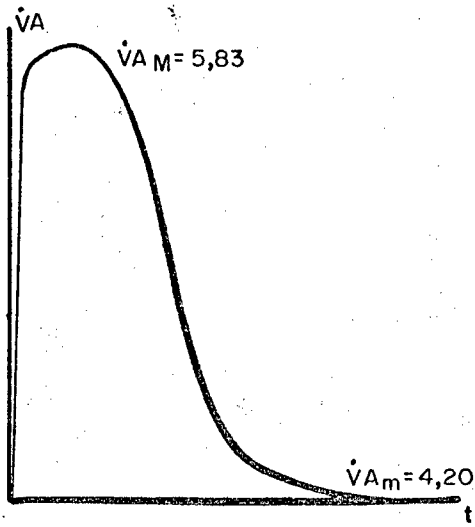


-e-

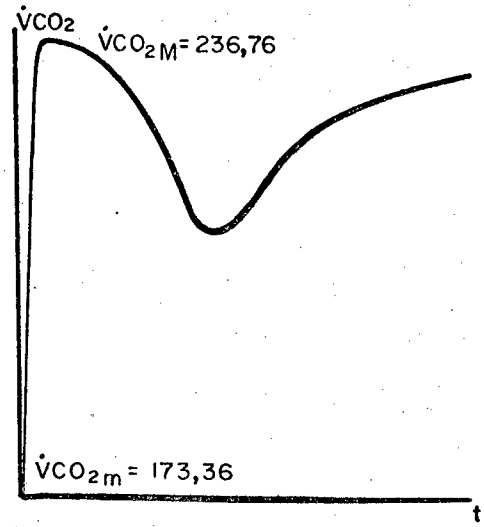


-f-

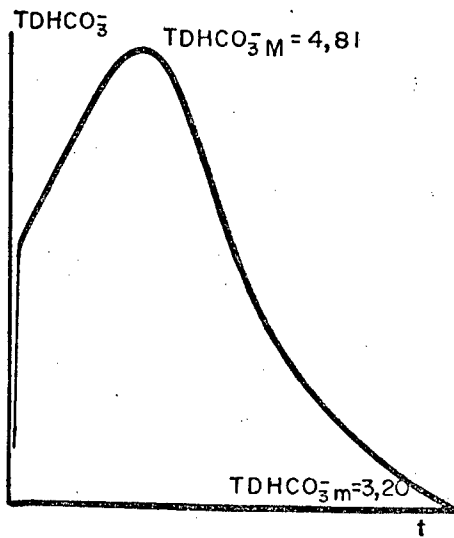
fig.: 10



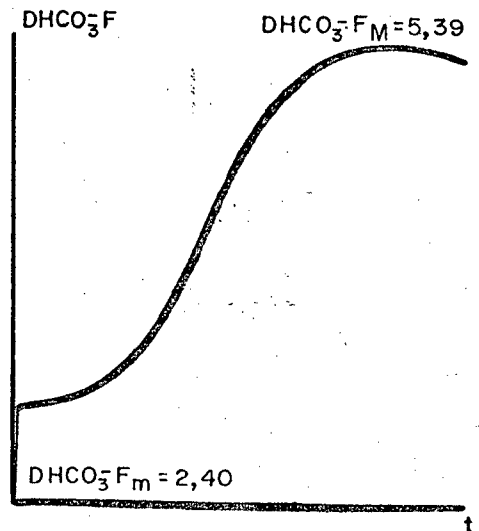
-g-



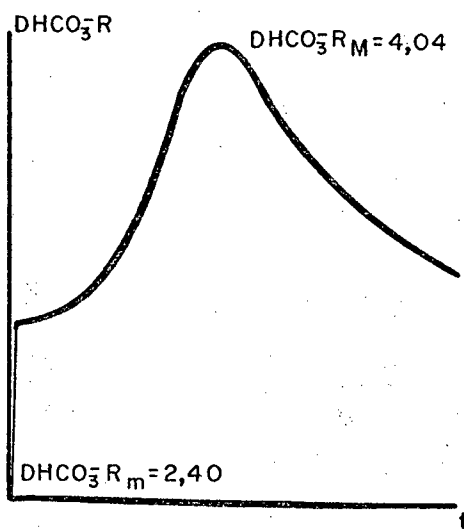
-h-



-i-



-j-



-l-

fig.: 11

3.3 Alcalose Respiratória

Nas figuras 12 e 13 observa-se os resultados da simulação de uma alcalose respiratória.

As condições iniciais para simulação são :

$$\text{pH} (t_0) = 7,60$$

$$\text{PCO}_2 (t_0) = 25,0 \text{ mmHg}$$

$$\text{FG} (t_0) = 0,1250 \text{ ml/min.}$$

$$| \text{HCO}_3^- \text{ R} (t_0) | = 23,8 \text{ mM/litro}$$

$$\text{Hb} = 15 \text{ g\%}$$

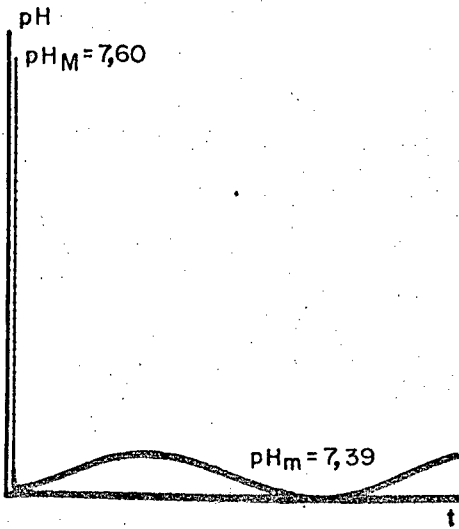
$$| \text{Na}^+ (t_0) | a = 145,0 \text{ mEq/litro}$$

$$\text{H} = 0,1 \text{ minuto} = 6,0 \text{ segundos}$$

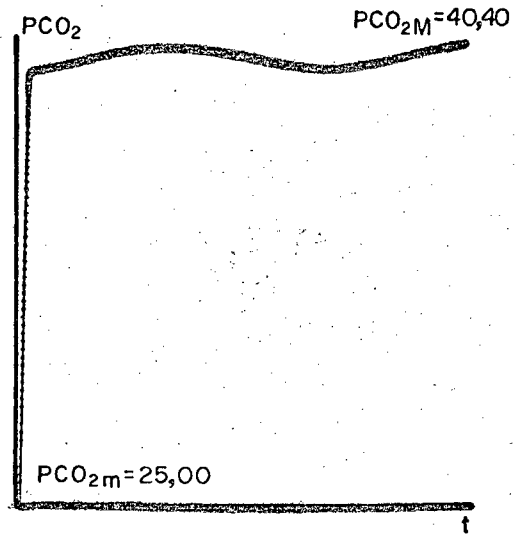
$$\text{PCO}_2 \text{R} = 40,00 \text{ mmHg}$$

$$\text{K} = 30.000 \text{ Pontos Calculados}$$

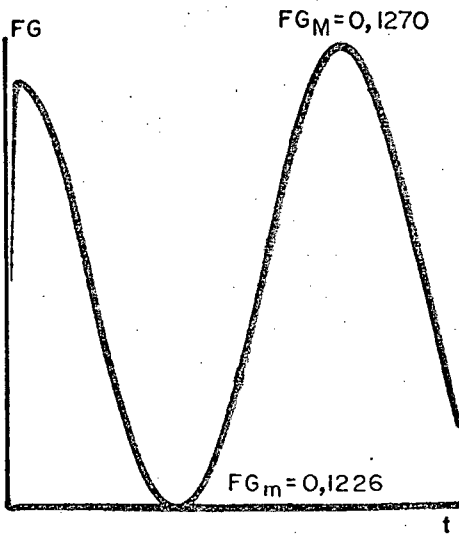
$$\dot{V}\text{AM} = 20,00 \text{ litros/minuto.}$$



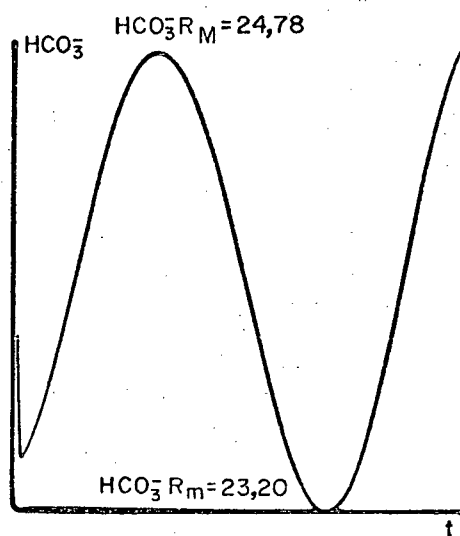
-a-



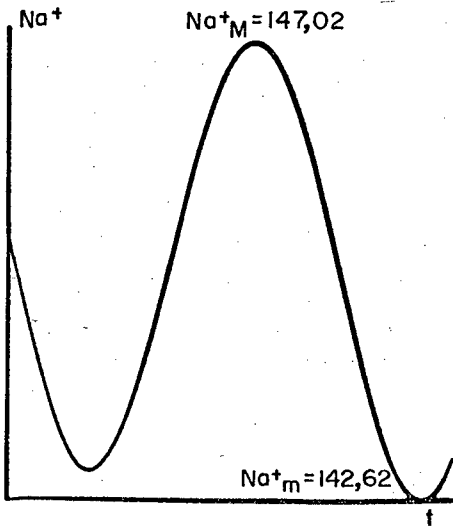
-b-



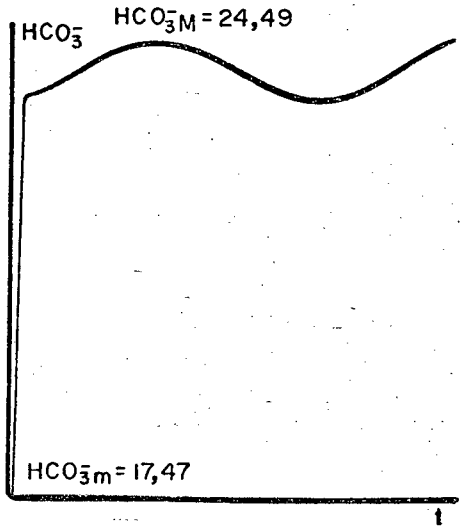
-c-



-d-

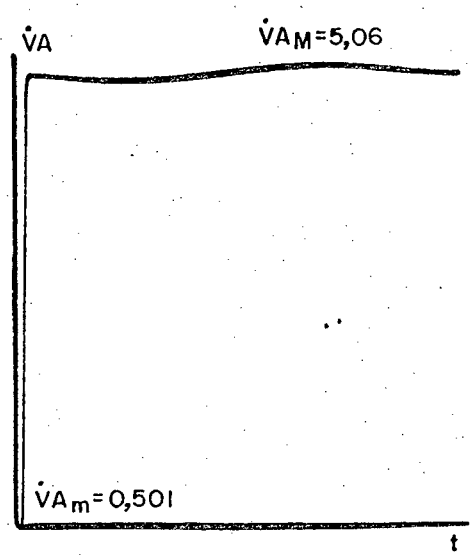


-e-

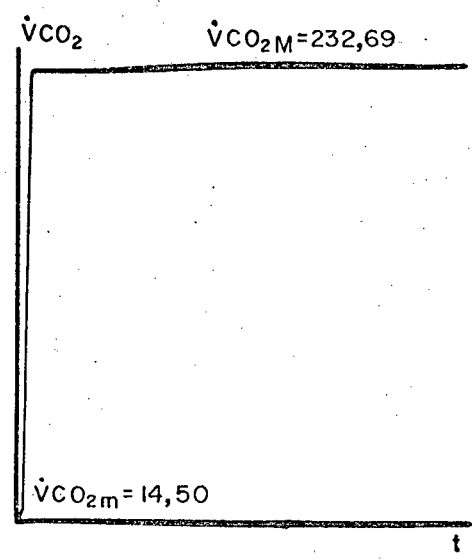


-f-

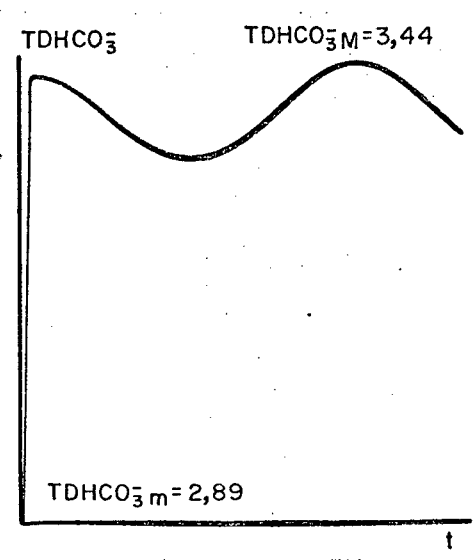
fig.: 12



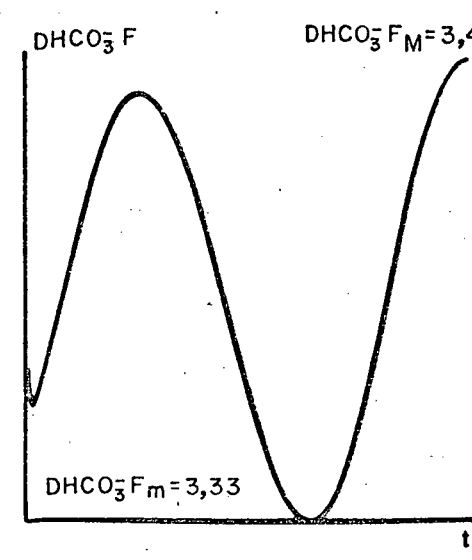
-g-



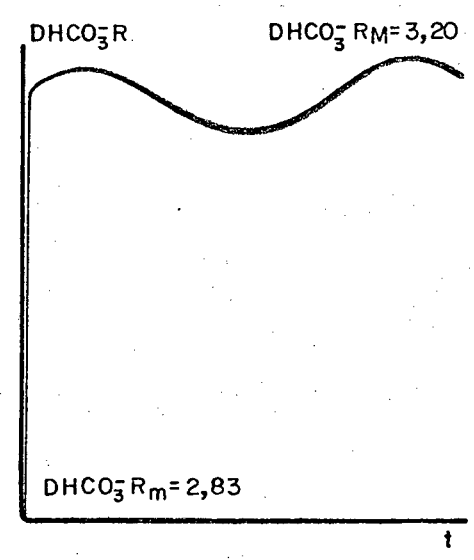
-h-



-i-



-j-



-l-

fig.: 13

3.4 Alcalose Metabólica

Nas figuras 14 e 15 observa-se os resultados da simulação de uma alcalose metabólica.

As condições iniciais para simulação são :

$$\text{pH} (t_0) = 7,60$$

$$\text{PCO}_2 (t_0) = 45,00 \quad \text{mmHg}$$

$$\text{FG} (t_0) = 0,1250 \quad \text{m\&/minuto}$$

$$| \text{HCO}_3^- \text{R} (t_0) | = 42,83 \quad \text{mM/litro}$$

$$\text{Hb} = 15\text{g\%}$$

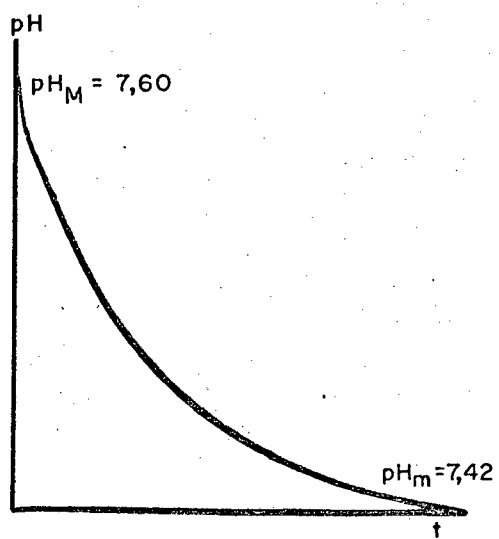
$$| \text{Na}^+ |_a = 145,00 \quad \text{mEq/litro}$$

$$\text{H} = 0,10 \text{ minuto} = 6,0 \text{ segundos}$$

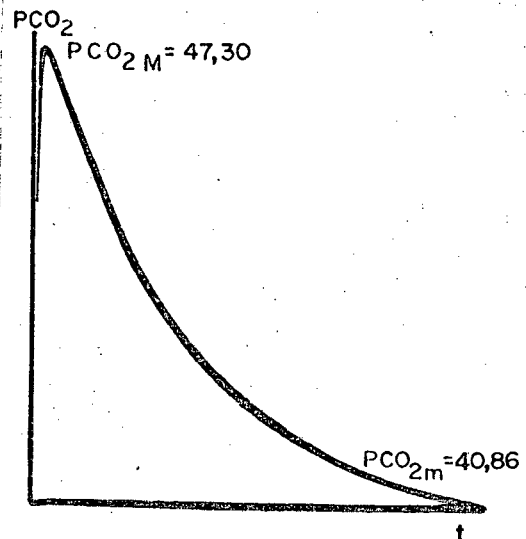
$$\text{PCO}_2\text{R} = 40,00 \quad \text{mmHg}$$

$$\text{K} = 10.000 \quad \text{Pontos Calculados}$$

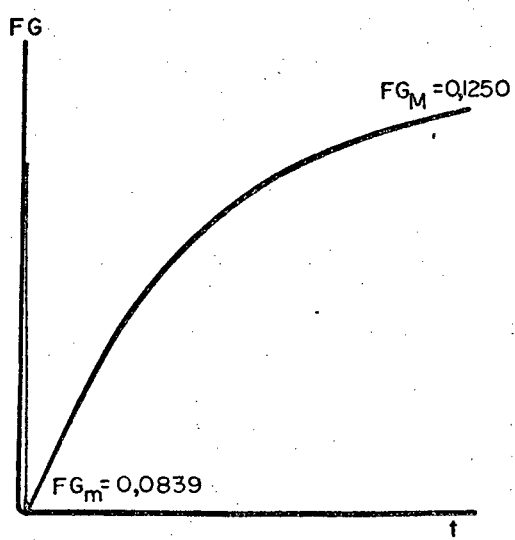
$$\dot{\text{VAM}} = 10 \quad \text{litros/minuto}$$



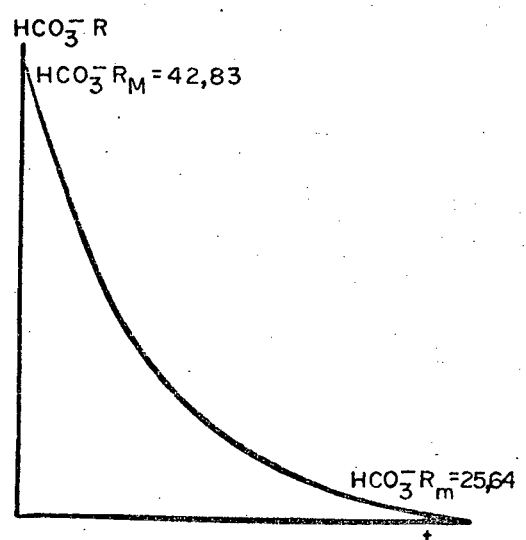
-a-



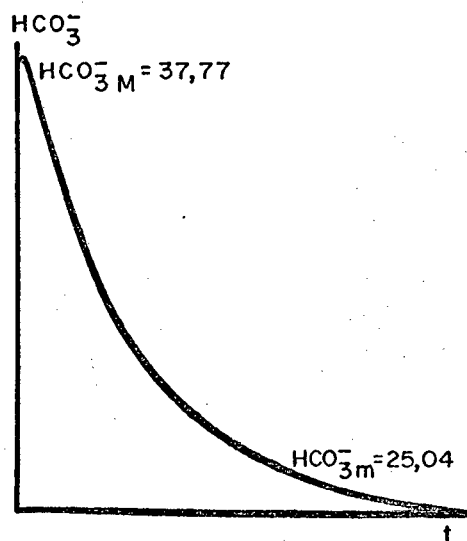
-b-



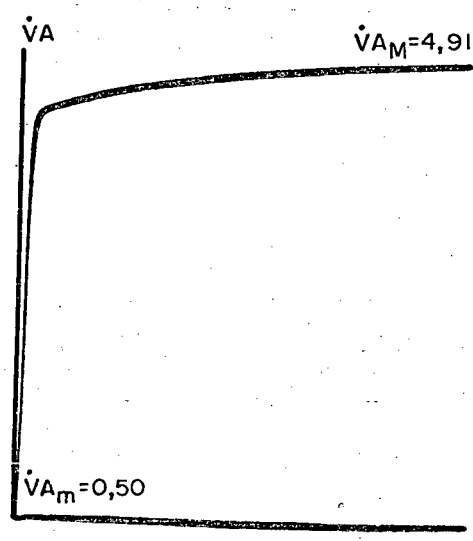
-c-



-d-

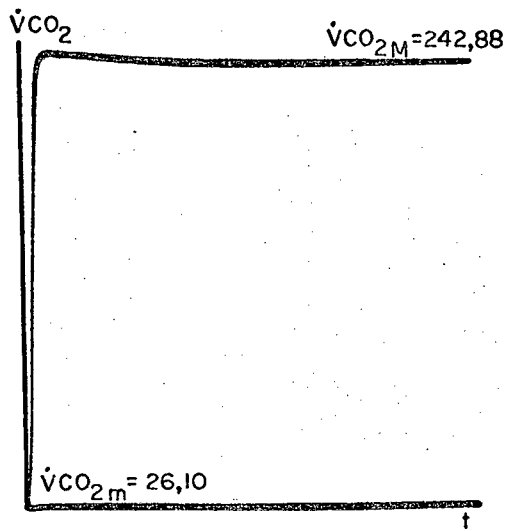


-e-

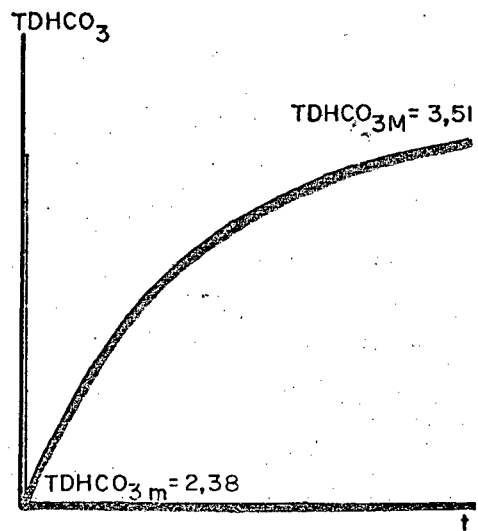


-f-

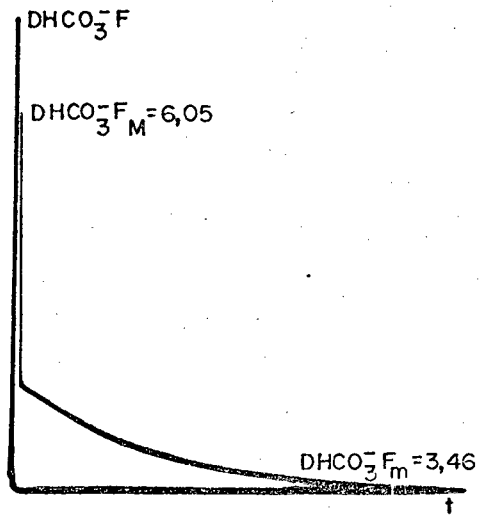
fig.: 14



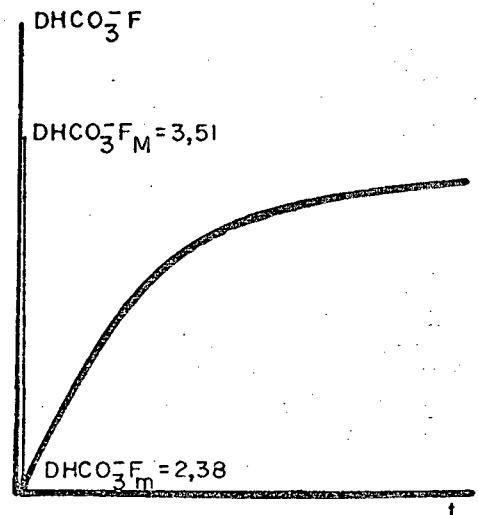
-g-



-h-



-i-



-j-

fig.: 15

3.5 Simulação do Paciente "R.M.J."

Nas figuras 16 e 17 tem-se a simulação de um caso real com dados obtidos do arquivo médico do Hospital Celso Ramos.

As condições iniciais para simulação são :

$$\text{pH} (t_0) = 7,48$$

$$\text{PCO}_2 (t_0) = 31,9 \quad \text{mmHg}$$

$$\text{FG} (t_0) = 0,1250 \quad \text{m\AA/min.}$$

$$| \text{HCO}_3^- \text{ R} (t_0) | = 22,60 \quad \text{mM/litro}$$

$$\text{Hb} = 14,2 \quad \text{g\%}$$

$$| \text{Na}^+ | = 22,60 \quad \text{mM/litro}$$

$$\text{Hb} = 14,2 \quad \text{g\%}$$

$$| \text{Na}^+ |_a = 140,00 \quad \text{mEq/litro} \quad (\text{Constante})$$

$$\text{H} = 0,1 \quad \text{minuto} = 6 \quad \text{segundos}$$

$$\text{PCO}_2 \text{ R} = 40 \quad \text{mmHg}$$

$$\text{K} = 30.000 \quad \text{Pontos Calculados}$$

$$\dot{V}\text{AM} = 20,00 \quad \text{litros/minuto}$$

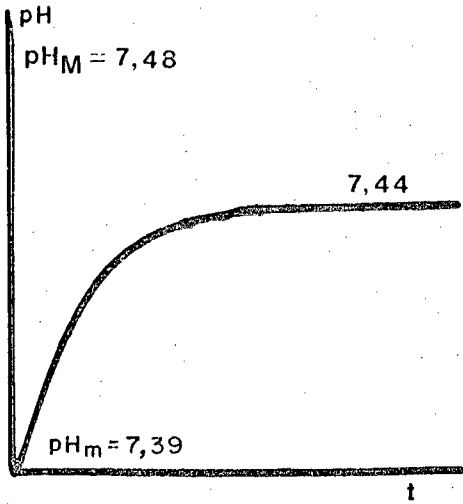
Na tabela 3.5 são apresentados os dados de alguns exames realizados no paciente.

DIA	MES	HORA	DH	pH	PCO ₂	CO ₂ T	PO ₂	%SO ₂	Ex.B.	B.S.	B.A.	Hb	HMT
07	11	10,30	0,0	7,48	31,9	23,6	135,4	98,6	0		22,6	10,6	39,
"	"	11,10	0,40	7,41	32,4	20,7	115,9	98,0	-4,2		19,6	10,4	39,
"	"	11,30	0,20	7,36	33,7	19,6	141,8	96,7	-6,3		18,4	7,2	26,
"	"	11,31	0,01	7,3	44,8	22,8	52,7	85,4	-4,8		21,2	7,2	26,
"	"	11,50	0,19	7,37	42,3	24,7	108,7	97,7	-1,6		23,4	7,0	25,5
"	"	22,30	10,40	7,37	38,2	22,6	280,2	99,8	-3,5		21,4	11,0	39,
08	11	8,00	09,30	7,42	41,8	27,3	84,0	95,4	-1,6		26	09,8	36,5.

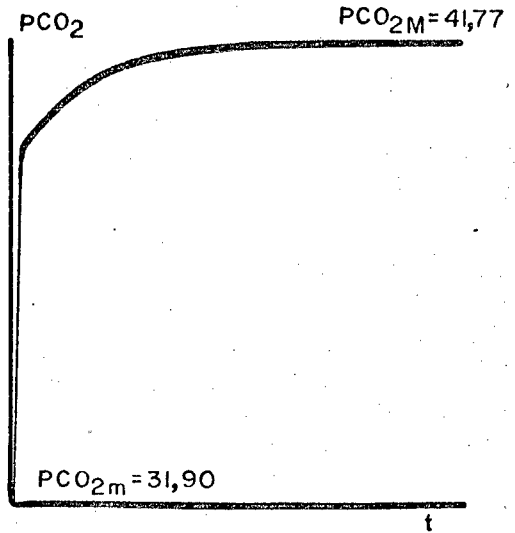
DIA	MES	HORA	DH	U	C	G	Na ⁺	K ⁺	G.V.	Hb	HMT
29	10			38,0	1,1	72,0	140,	4,5	5,0	14,2	43,

Dados do paciente R.M.J.

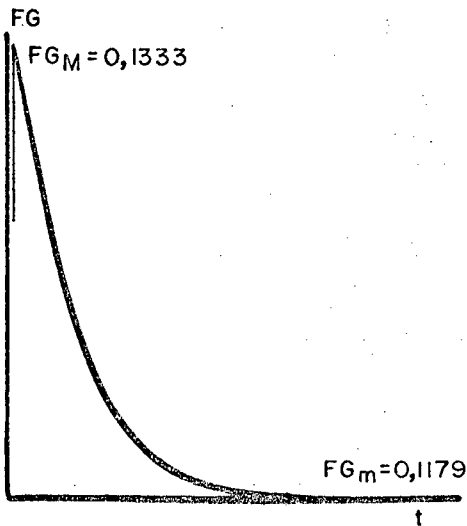
Tabela 3.5



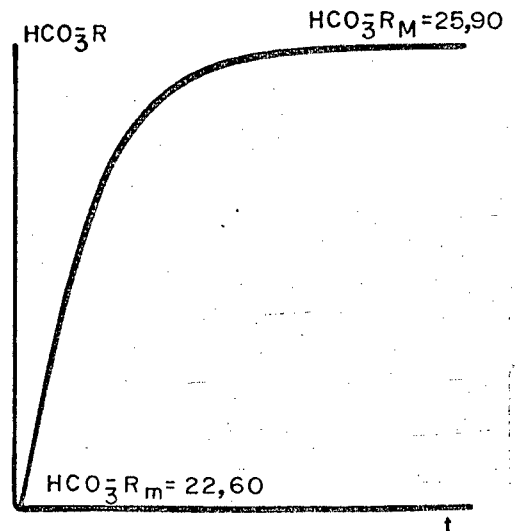
-a-



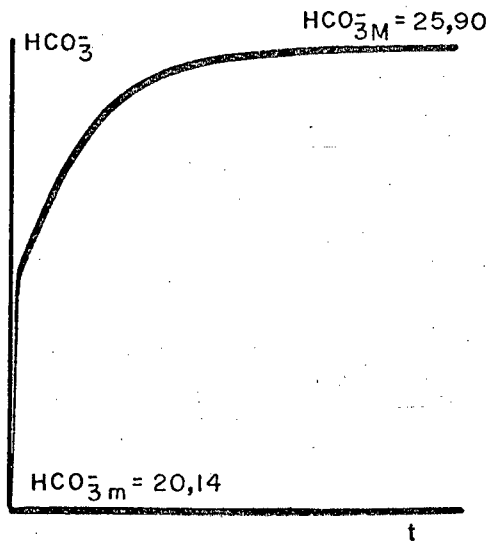
-b-



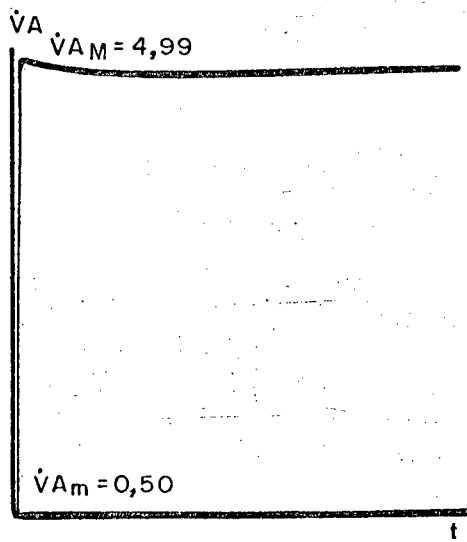
-c-



-d-

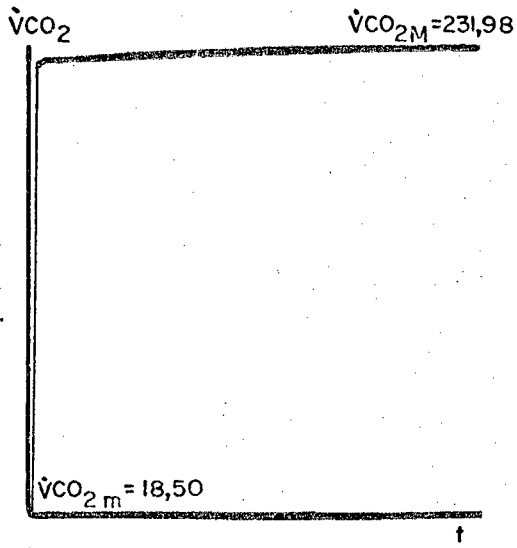


-e-

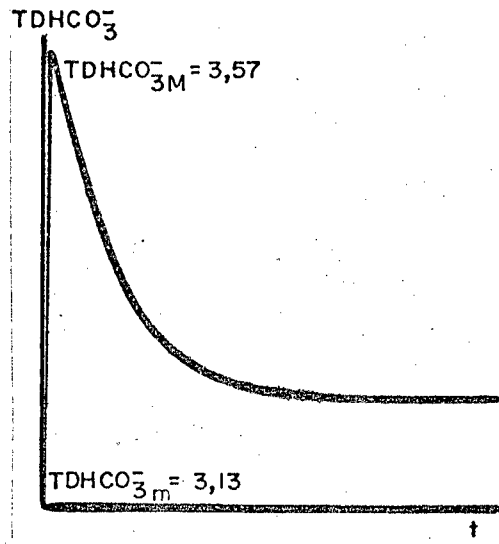


-f-

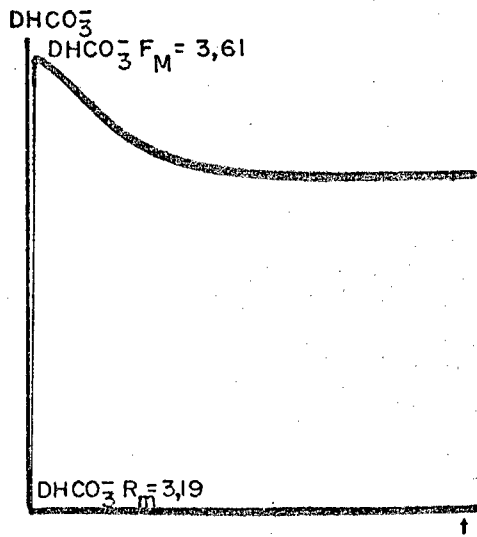
fig.: 16



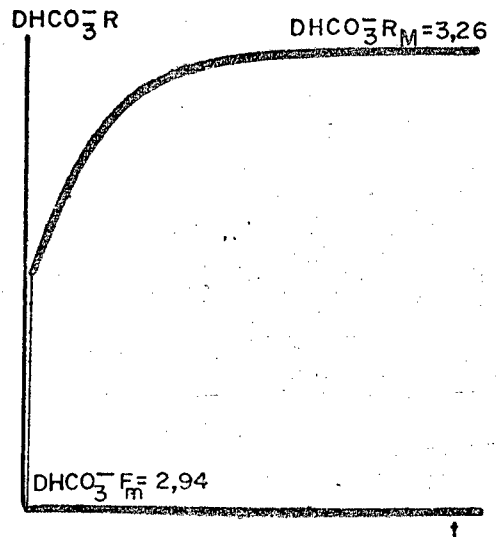
-g-



-h-



-i-



-j-

fig.: 17

3.6 Simulação do Paciente " M.L.M."

Nas figuras 18 e 19 tem-se a simulação de um caso real com dados obtidos do arquivo médico do Hospital Celso Ramos.

As condições iniciais para simulação são :

$$\text{pH} (t_0) = 7,53$$

$$\text{PCO}_2 (t_0) = 24,7 \quad \text{mmHg}$$

$$\text{FG} (t_0) = 0,1250 \quad \text{mL/minuto}$$

$$| \text{HCO}_3^- \text{R} (t_0) = 19,8 \quad \text{mM/litro}$$

$$\text{Hb} = 11,4 \text{ g\%}$$

$$| \text{Na}^+ |_a = 138,0 \quad \text{mEq/litro} \quad (\text{Constante})$$

$$\text{H} = 0,10 \text{ minuto} = 6 \text{ segundos}$$

$$\text{PCO}_2\text{R} = 40,0 \quad \text{mmHg}$$

$$\text{K} = 10.000 \quad \text{Pontos Calculados}$$

$$\text{VAM} = 10,00 \quad \text{litros/minuto}$$

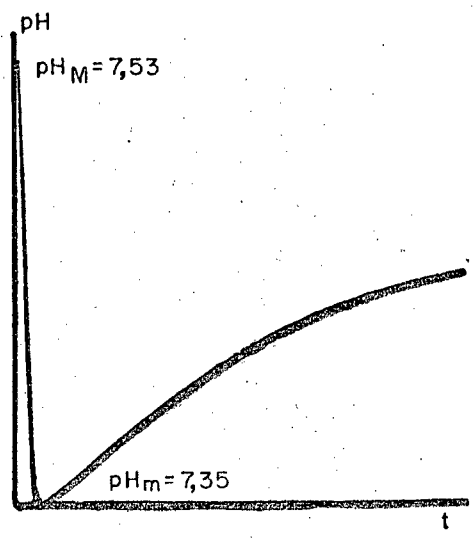
Na tabela 3.6 são apresentados os dados de alguns exames realizados no paciente.

DIA MES HORA	DH	pH	PCO ₂	CO ₂ T	PO ₂	%SO ₂	Ex.B.	B.S.	B.A.	Hb	HMT	
14	11	10,30	0,0	7,53	24,7	20,6	118	98,	-1,0	19,8	11,4	42
"	"	10,45	,15	7,47	28,1	20,5	270,4	99,8	+2,6	19,6	9	32
"	"	11,45	1,0	7,49	23,1	18,0	270,6	99,8	-5,1	17,2	8	30
"	"	12,10	,25	7,45	25,8	18,1	72,9	93,8	-5,3	17,3	9,8	33,3
"	"	20,45	8,35	7,34	32,8	18,4	285,3	99,7	-7,7	17,3	13	42

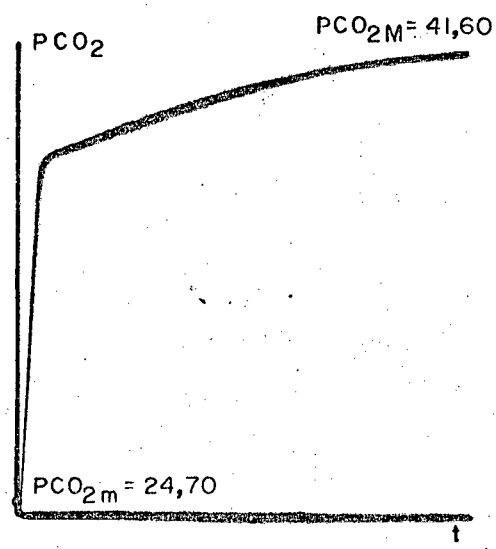
DIA MES HORA	DH	U	C	G	Na ⁺	K ⁺	G.V.	Hb	HMT	
27	10			0,75	112	138	5,0	5,5	15,35	48
08	11							5,0	14,8	44
14	11				137		3,8			
15	11				140		5,3			

Tabela 3.6

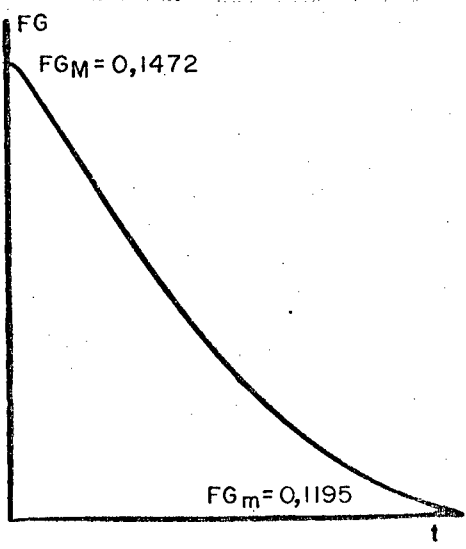
Dados do paciente M.L.M.



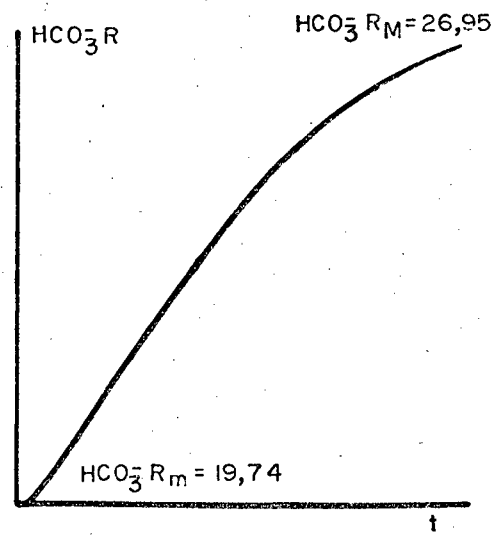
-a-



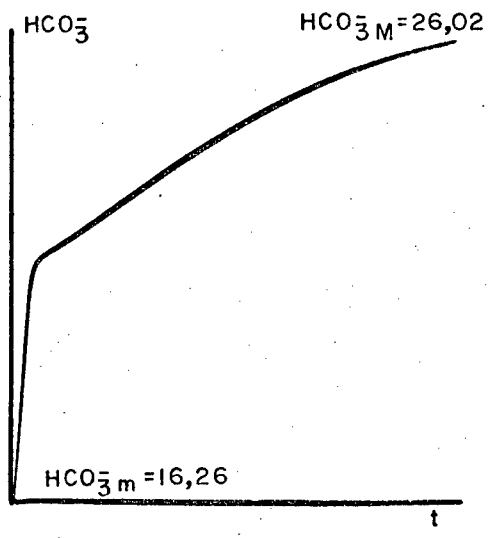
-b-



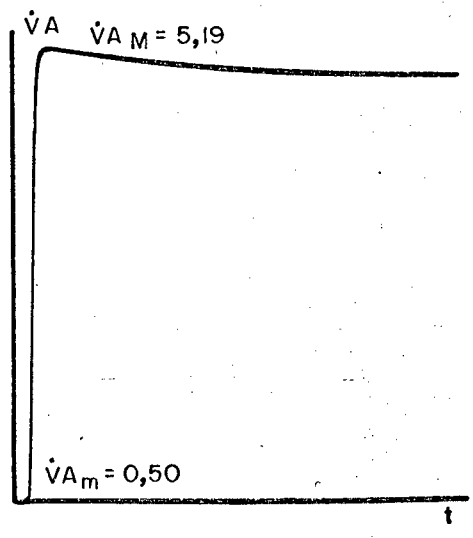
-c-



-d-

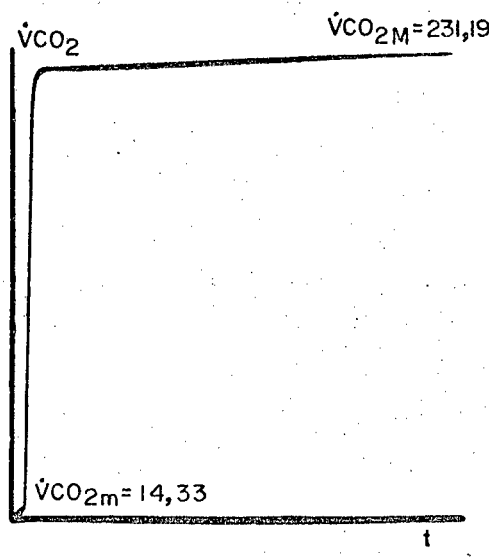


-e-

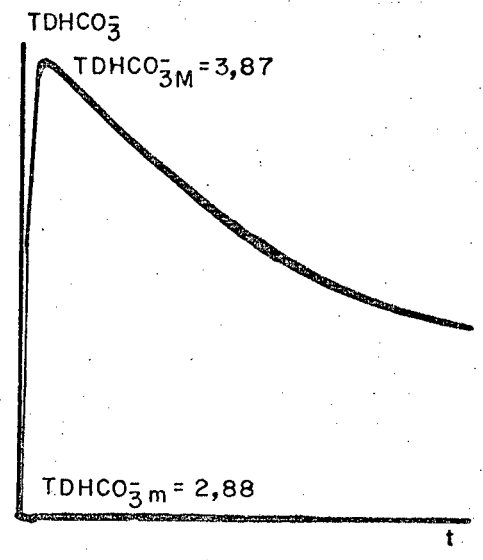


-f-

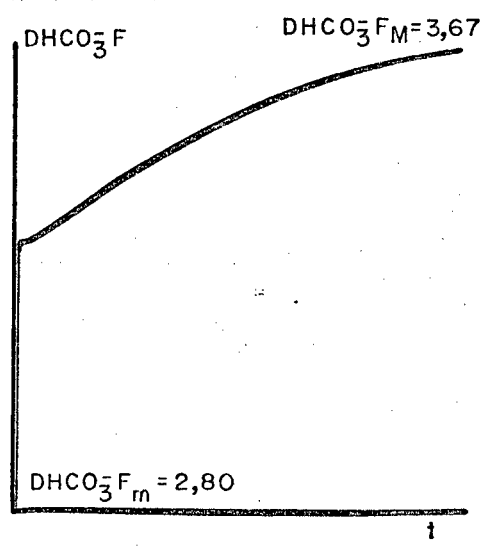
fig.: 18



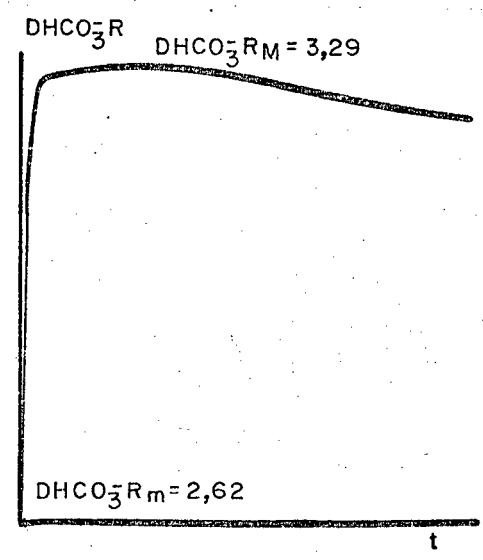
-g-



-h-



-i-



-j-

fig.: 19

4. DISCUSSÃO

4.1. Discussão dos Métodos

Na determinação de um modelo que representasse o sistema de controle do equilíbrio do ácido-básico, foi necessário estudar as estruturas envolvidas no modelo físico, suas funções em particular e o seu funcionamento como um todo. Na estrutura do modelo renal surgem alguns problemas, pois a auto-regulação do fluxo sanguíneo renal ainda não tem seu funcionamento perfeitamente conhecido. Diante de algumas teorias sugeridas, a escolha recaiu sobre a defendida por Thureau, baseada no sistema renina-angiotensina ao nível da mácula densa, pois é a mais aceita (Günther) e a de maior credibilidade como explica Malnic.

O modelo pulmonar é, no entanto, bem mais complexo do que o apresentado. Não se leva em conta as trocas gasosas a nível celular como também o mecanismo de transporte da célula para o meio externo e do meio externo para a célula.

No modelo, o meio extracelular e o intracelular são considerados como um único meio. Isto implica em que os parâmetros de um meio sejam iguais aos do outro, embora na verdade difiram um pouco. Um exemplo disto é a pressão parcial plasmática do gás carbônico, que é levemente diferente da pressão parcial do CO_2 alveolar. Se levássemos em conta esta diferença, isto implicaria em uma maior sofisticação do modelo, sem que a mesma trouxesse um maior conteúdo de informação à simulação.

A falta de um maior conhecimento a nível da membrana celular e da vasta variedade de tecidos que compõem o organismo humano dificulta uma distinção clara das diferenças que ocorrem no meio extracelular e intracelular.

Na formulação matemática do modelo físico, analisa-se principalmente a relação existente entre um sistema e outro, definindo-se as variáveis e suas interdependências. A maioria das relações e interdependências das variáveis são traduzidas matematicamente por equações obtidas a partir de dados experimentais de laboratórios, fornecidos por diversos autores.

Os ajustes destas equações e de suas constantes são feitos partindo-se do conhecimento de dados normais encontrados na literatura. É evidente, no entanto, que estes valores normais são dados médios. Os ajustes são, então, necessários para fazer com que o sistema, nas condições normais, esteja bem regulado e que forneça os valores normais de cada variável.

Para os ajustes destas constantes usou-se a tentativa e o erro originado quando da simulação de cada um dos sistemas em separado e posteriormente como um todo. Os valores encontrados nos ajustes aproximam-se bastante dos fornecidos na literatura, os quais são tomados como ponto de partida.

A escolha do computador digital para simulação deve-se a capacidade limitada do computador analógico (Telefunken RA-770) instalado na U.F.S.C., bem como a fácil disponibilidade de computadores digitais existentes em outros centros brasileiros, o que já não ocorre com computadores analógicos.

O uso do computador digital implica na escolha de um método

de integração numérica.

A escolha da integração numérica recaiu no método de Runge-Kuta, pois o mesmo é largamente utilizado, de fácil implementação e o erro introduzido é desprezível, o que não implica na possibilidade do uso de outros métodos. Um fato importante, porém, é que o passo (T = intervalo entre dois pontos para integração) de integração não deve ser maior que 10% do valor da menor constante de tempo do sistema, sob pena de aumentar o erro de integração.

Como citado no item 2.1 os tempos de respostas dos sistemas tampão, pulmonar (respiratório) e renal são diferentes (O sistema tampão é o que age mais rapidamente).

Como os três sistemas estão interligados um tem influência sobre o outro e vice-versa.

O sistema tampão está representado por uma equação algébrica de equilíbrio, pois supôs-se que as variações existentes nos outros sistemas são imediatamente sentidas por ele.

Para se levar em conta o tempo de resposta deste sistema seria necessário considerar uma série de fatores como : a velocidade com que as reações químicas se processam no organismo; o meio (compartimento) onde elas ocorrem; as interdependências entre estes compartimentos; o equilíbrio iônico entre os meios e o transporte de massas.

Como os tempos de respostas dos outros dois sistemas são muito maiores em relação a este, preferiu-se usar uma equação de equilíbrio contornando, assim, o problema.

O tempo de resposta do sistema pulmonar (alguns minutos) é o

que deve ser considerado ao se fazer a simulação. Como este tempo aproxima-se da unidade de tempo das variáveis envolvidas, um valor adequado para o passo de integração (T) é o de 0,1 unidade de tempo (0,1 minuto = 6 segundos).

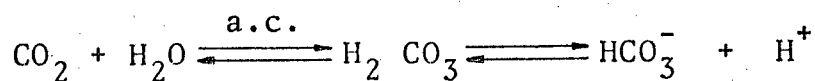
Verificou-se posteriormente que este tempo, em casos particulares simulados, poderia chegar até 0,3 minuto .

4.2.. Discussão dos Resultados

Os resultados obtidos no item 3.2. representam o comportamento que um indivíduo normal, que colocado artificialmente em uma das situações apresentadas, evoluiria, após um determinado tempo, para as condições normais do equilíbrio ácido-básico.

Experimentalmente, numa acidose respiratória onde a concentração plasmática de bicarbonato ($|\text{HCO}_3^-|$) e a pressão parcial do CO_2 (PCO_2) são elevados e o pH baixo, observa-se que a ventilação alveolar está alta.

Em laboratórios este estudo é obtido fazendo-se com que o indivíduo observado respire dentro de um recinto apropriado, ar com um excesso de CO_2 . Com isto o organismo tende a reter CO_2 fazendo com que a sua pressão parcial se eleve. Este excesso de CO_2 juntamente com a água dos líquidos extracelulares e intracelulares, e mais a ajuda da enzima anidrase carbônica (a.c.) forma o ácido carbônico e posteriormente transforma-se em bicarbonato e íons hidrogênio, segundo a reação química:



O bicarbonato, assim formado, eleva ainda mais sua concentração no meio extracelular e também o hidrogênio elevando sua concentração faz com que o pH do meio baixe.

Sendo esta a condição inicial para simulação, observa-se nos gráficos obtidos uma variação rápida da ventilação alveolar, fazendo a pressão parcial do CO_2 baixar ao mesmo tempo em que o pH se eleva.

O rim começa então a reabsorver menos bicarbonato e a diferença entre o filtrado nos glomérulos e o reabsorvido é eliminada. Não tão rápido quanto o sistema pulmonar, o rim está corrigindo o desequilíbrio existente. Para tanto, faz com que a filtração glomerular aumente. A reabsorção de bicarbonato, sem poder ultrapassar o seu limite máximo, não acompanha o aumento da quantidade que é filtrado nos glomérulos e o rim passa a excretá-lo na urina. O bicarbonato excretado na urina é acompanhado pelo sódio diminuindo, assim, sua concentração ao nível da mácula densa, o que aumenta mais ainda a filtração glomerular.

Os íons Hidrogênio ($|\text{H}^+|$) em excesso são também eliminados na urina na forma de amônio (NH_4^+) e também combinados com o fosfato, o qual é o responsável pela acidez titulável da urina.

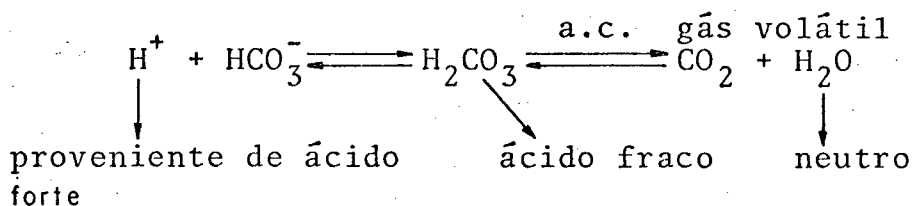
A evolução deste estado ácido-básico é observada em laboratórios utilizando-se na maioria das vezes cães. Os resultados são obtidos analisando-se periodicamente amostras de sangue e de urina, observadas durante um determinado período de tempo não inferior a 12 horas.

Desta forma, após algum tempo, o equilíbrio ácido-básico vol

ta ao normal, como se verifica nos gráficos. O tempo necessário para a volta ao equilíbrio normal é variável e depende do grau de desequilíbrio provocado e das condições fisiológicas de cada organismo.

Hoje, com as técnicas de micropunção (Malnic^(6.20)), a análise urinária já pode ser feita ao nível dos túbulos renais obtendo-se, assim, resultados mais precisos. Utilizando-se destas técnicas é que Thureau observou que o Sódio ao nível da mácula densa mais o sistema renina-angiotensina, influenciavam a constrição da arteríola aferente renal, o que possibilitou formular sua teoria.

Uma acidose metabólica pode ser obtida em laboratório, fornecendo-se ao sangue circulante de um animal, uma determinada concentração de ácido forte (ex: HCl). O ácido forte irá aumentar a concentração H^+ do sangue fazendo o pH baixar. Parte destes íons H^+ são tamponados principalmente pelo bicarbonato extracelular fazendo a sua concentração baixar. O processo de tamponamento é dado pela reação:



Na simulação, o sistema respiratório, para compensar o desequilíbrio ocorrido, aumenta a ventilação alveolar e começa a excretar uma quantidade maior de CO_2 ocorrendo, portanto, um decréscimo na sua pressão parcial. Com isto o sistema respiratório consegue compensar, em parte, o desequilíbrio existente.

A correção do desequilíbrio só é conseguida com o auxílio do sistema renal que, além de reabsorver (regenerar) uma maior

quantidade de bicarbonato que é filtrado, passa a eliminar uma maior quantidade de íons H^+ na urina. O rim começa, então, a eliminar uma urina mais ácida.

O fato da PCO_2 estar baixa, provocando um decréscimo no limite máximo de reabsorção de bicarbonato, não obriga a uma eliminação deste pelo rim. Sua concentração no sangue também está baixa e o débito filtrado nos glomérulos não chega a atingir o limite máximo do débito que pode ser reabsorvido. Assim, a excreção de bicarbonato fica dificultada, como é desejável.

Uma alcalose respiratória pode ser obtida aumentando-se a ventilação alveolar, através de uma ventilação forçada, ocorrendo então um abaixamento na PCO_2 . A correção deste estado ácido-básico é equivalente ao do caminho inverso percorrido por uma acidose respiratória. Este estado é muitas vezes atingido em intervenções cirúrgicas, devendo ser, no entanto, evitado.

A oxigenação dos tecidos é um fator muito importante numa cirurgia. A hemoglobina que é um dos principais tampões extracelulares é a responsável pelo transporte de 90% do oxigênio circulante no sangue. A hemoglobina, quando na forma de carbamino ($HbCO_2$), perde o seu poder de transporte de oxigênio.

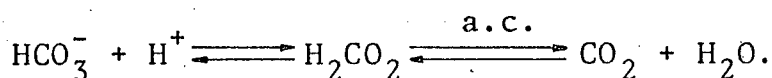
Ocorrendo uma ventilação forçada, há uma maior excreção de CO_2 e uma maior quantidade de Hb é liberada para o transporte do Oxigênio.

Diz-se, então, que a percentagem de saturação da hemoglobina com o O_2 (% $SHbO_2$) aumentou.

A pressão parcial do O_2 (PO_2) aumenta e este é um fator importante que deve ser considerado quando da correção de uma alca

lose.

Uma alcalose metabólica é obtida em laboratório adicionando-se uma determinada concentração de base forte (ex: NaHCO_3) ao meio extracelular de uma cobaia. Ao se fazer isto, a concentração de bicarbonato eleva-se aumentando o poder tamponante deste. Uma quantidade de H^+ sendo neutralizada faz o pH do meio subir. Isto pode ser visto pela reação química:



O excesso de CO_2 proveniente do tamponamento provoca uma elevação na PCO_2 do meio.

Sendo esta a condição de simulação, a correção não pode ser completa somente com o sistema respiratório. Uma maior excreção de CO_2 implica num abaixamento da PCO_2 e num aumento do pH do meio, segundo a equação de Henderson-Hasselbalch.

A correção total só pode ser conseguida se o rim começar a excretar bicarbonato na urina. Para isto, a grande quantidade deste íon que é filtrado nos glomérulos é só em parte reabsorvida pelos túbulos renais devido ao limite máximo existente nestes.

Assim, então, o rim elimina a diferença não reabsorvida na urina, tornando-a mais básica.

Todos os casos discutidos até aqui podem ocorrer sem serem provocados artificialmente. Basta para isto que ocorra uma alteração fisiológica ou patológica em algum sistema relacionado com o equilíbrio ácido-básico do sangue. Se, porventura, um desequilíbrio ocorrer por deficiência de algum dos mecanismos de regulação ácido-básica, a correção deste só poderá ser atingida com o auxílio

lio de elementos externos. Os elementos externos pode ser químicos (adição de ácido ou base) ou físicos (ventilação forçada, diálise).

5. CONCLUSÕES

5.1. Conclusão

O modelo, aqui proposto, simula o sistema fisiológico, embora o modelo real seja bem mais complexo.

Os modelos propostos por Duvelleroy^(6.7) e Apter^(6.1) diferem deste nos seguintes aspectos:

1. Não levam em consideração o mecanismo de regulação da filtração glomerular. Isto pode levar a um erro, quando da regulação renal, em distúrbios ácido-básicos metabólicos.

2. Usam as massas filtradas, reabsorvidas e excretadas como concentrações em milimoles/litro. Tratando-se as referidas massas por débitos (milimoles/minuto), tem-se a vantagem de relacioná-las com a F.G. e com as quantidades que fluem de um compartimento para outro, como no caso da passagem destas para os túbulos renais, dos túbulos renais para as células peritubulares e posteriormente para o sangue.

O modelo apresentado por Apter^(6.1) é eficiente por dar um tratamento mais rigoroso aos sistemas físico-químico e respiratório, e por incluir a formação da urina. Nada impede se utilizar isto para aprimorar o modelo que se propõe.

Os modelos do sistema respiratório, propostos por Milhorn (ref.:6.21), Longobardo^(6.18) e Grodins^(6.12), desde que convenientemente adaptados, podem ser também inseridos neste trabalho.

O programa de simulação é fácil de ser usado. O mesmo, juntamente com os equipamentos instalados no Departamento de Engenharia Elétrica da UFSC, vem proporcionar aos estudantes de fisiologia um laboratório simulado para fins didáticos.

As formas possíveis de obtenção de resultados dos gráficos, valores calculados e valores máximos e mínimos das variáveis facilitam a análise da simulação.

Nos resultados obtidos comprova-se que o modelo desenvolvido para o sistema renal é adequado, mas pode ser melhorado.

A simulação corroborou a teoria de Thureau, pois é necessário a existência de um fator plasmático ($[Na^+]$) na auto-regulação renal, quando da correção de desequilíbrio ácido-básicos.

A utilização deste modelo em clínicas é polêmica.

Por um lado, além das limitações do modelo, introduzidas quando da modelagem matemática, o mesmo está baseado em dados estatísticos. Isto implica em possíveis erros nos resultados obtidos da simulação. Por outro lado, a simulação possibilitaria prever o estado futuro do paciente. Esta pode ser feita desde que seja possível estimar uma margem de erro para cada caso simulado. A estimativa da margem de erro pode ser feita analisando-se as condições atuais do paciente em questão. Os erros poderiam ser minimizados alterando-se os ganhos e constantes de algumas variáveis do modelo, de acordo com as condições do paciente.

5.2. Sugestões para Trabalhos Futuros

O modelo, aqui apresentado, pode ser melhorado dando-se um tratamento mais detalhado a outros compartimentos, incluindo as diferenças existentes entre os parâmetros e variáveis de cada um destes. Se possível, adaptar o modelo respiratório proposto por Grodins^(6.20) por ser mais completo na opinião do autor, ou um dos citados anteriormente.

Pode ser incluído no modelo a formação da urina, como no proposto por Apter^(6.1).

Pode ser feito um estudo do sistema renal em termos de controle adaptativo, pois o rim modifica sua histologia para melhor corrigir desequilíbrios ácido-básicos.

Caso não existisse a auto-regulação renal, o mesmo continuaria a corrigir, de uma forma precária, desequilíbrios. Mas, pelo fato de se auto-regular, proporciona melhores condições para a correção de desequilíbrios em um tempo menor.

O modelo simulado pode permitir o estudo e análise do equilíbrio ácido-básico em geriatria.

Sabe-se que os sistemas biológicos, com o passar do tempo, se modificam. Os parâmetros do equilíbrio ácido-básico em indivíduos idosos são um pouco diferentes dos jovens. Pouco se tem feito neste sentido, mas os resultados que porventura forem encontrados certamente contribuirão para descobrir as causas destas diferenças e possibilitará um melhor tratamento clínico a pacientes idosos.

Sugere-se também fazer um estudo sobre domínios de estabili

dade para o modelo proposto. Isto possibilitaria conhecer-se melhor em que situações um determinado paciente teria condições de por si só, sem interferências externas, voltar ao seu equilíbrio normal.

Os equipamentos de gasometria usando eletrodos para determinação direta do pH, PCO_2 e PO_2 , como o Corning, são muito caros por serem importados.

Sugere-se a construção de equipamento semelhante utilizando-se de componentes eletrônicos e mecânicos encontrados no mercado nacional.

A parte de cálculo dos parâmetros, pode ser facilmente implementada em um microprocessador, mas as maiores dificuldades de verão ser encontradas na calibração dos eletrodos a serem utilizados.

Um equipamento deste, sendo fabricado aqui, com tecnologia nacional, certamente teria um custo mais baixo do que similares estrangeiros, o que facilitaria sua aquisição por clínicas, hospitais e laboratórios.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 6.1. Apter, H., & Ploton, J. : Simulation de L'Equilibre Acido-Basique de L'Organisme. Marché n° 65-00-157-00-212-75-01 . Analac CMC FOCH. 1967.
- 6.2. Austin, W.H., Lacombe, E., Rand, P.W., & Chatterjee, M.: Solubility of Carbon Dioxide in Serum from 15 to 38°. C.J. Appl. Physiol. 18 (2) : 301-304. 1963.
- 6.3. Bellville, J.W. : The effect of Drugs on the Respiratory Response to Carbon Dioxide. Anesthesiology. Vol. 21, n° 6. 727-741. 1960.
- 6.4. Borkowski, A.J., Stuart, S.H., & Laragh, J.H. : Angiotensin and Electrolyte Excretion in Renovascular Hypertension. Am.J. Physiol. 208 (6) : 1087-1092. 1965.
- 6.5. Carvalho, A.P. de, & Costa Fonseca, A. : "Circulação e Respiração." 2^a Ed. Série Cadernos Didáticos, FENAME, Rio de Janeiro, 1976.
- 6.6. Davenport, H.W. : "The ABC of Acid-Base Chemistry." 4th Ed. University of Chicago Press, Chicago, 1958.
- 6.7. Duvelleroy, M., Duranteau, A., & Fouquet M. : Simulation sur Calculateur Analogique de L'Equilibre Acido-Basique. Anesthésie, Analgésie et Reanimation, XXIII, n°2 437-458. 1966.
- 6.8. Faintuch, J.; Birolini D., Cerqueira, M, & Machado C.: O Equilíbrio ácido-básico na prática clínica. Editora Manole Ltda, São Paulo 1975.

- 6.9. Giebisch, G., Ruth M.K. & Windhager, E.E.: Micropuncture Study of Hypertonic Sodium Chloride Loading in the Rat. *Am. J. Physiol.* 206 (3) : 687-693. 1964.
- 6.10. Gilmore, P.P. : Influence of Tissue Pressure on Renal Blood Flow Autoregulation. *Am. J. Physiol.* 206 (4) : 707-713. 1964.
- 6.11. Goldberg, M., Sylvan, B.G., Mass, M.L., Marbach, C.B. & Garfinkel, D. : Computer-Based Instruction and Diagnosis of Acid-base Disorders. *JAMA*, Vol 223, n° 3. 269-275. 1973.
- 6.12. Grodins, F.S., Buell, J., & Bart, A.J. : Mathematical Analysis and Digital Simulation of Respiratory Control System. *J. Appl. Physiol.* 22 (2) : 260-276. 1967.
- 6.13. Gr^undling, H.A., & Lima, W.C. de : Modelagem Matemática e Simulação do Sistema de Controle do Equilíbrio Ácido-Básico no Homem. *Ci. & Cult. (Supl.)*, 31 (7) : 29, jul., 1979.
- 6.14. G^unther, B., Diaz, G., Grez, S., & Tascón, M.S.: *Fisiologia de Sistemas; Respiracion*". Ediciones de la Universidad de Chile. Chile 1977.
- 6.15. G^unther, B. & Gibson, G.H. : "Fisiologia Integrativa". Ediciones de la Universidad de Chile. Chile 1970.
- 6.16. Guyton, A.C. : 4^a. ed. *Tratado de Fisiologia Médica*. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro - GB. 1973.
- 6.17. Healy, J.K., Barcena, C. Brian O'Connell, J.M., & Schreiner G.E. : Renal and Pressor Action of Angiotensin in Normal Dog. *Am. J. Physiol.* 208 (6) : 1093-1099. 1965.

- 6.18. Longobardo, G.S., Cherniach, N.S. & Fishman, A.P. : Cheyne - Stokes Breathing Produced by a Model of the Human Respiratory System. *J. Appl. Physiol.* 21 (6) : 1839-1846. 1966.
- 6.19. Mass, A.H.J., Kreuger, J.A., Hoelen, A.J., & Visser, B.F.: A Computer Program for calculation the Acid-Base Parameters in Samples of Blood. Using a Mini-Computer. *Pflügers Arch.* 334, 264-275. 1972.
- 6.20. Malnic, G. & Marcondes, M. : "Fisiologia Renal." 2^a Ed. Edart, São Paulo, FENAME, Rio de Janeiro, 1977.
- 6.12. Milhorn, H.T., Jr, & Guyton, A.C. : An Analog Computer Analysis of Cheyne - Stokes Breathing. *J. Appl. Physiol.* 20 (2) : 328-333. 1965.
- 6.22. Stagg, G.W., & El-Abiad, A.H. : "Computer Methods in Power System Analysis," Mc Graw-Hill, Kogakusha, Tokyo, Japan, 1968.
- 6.23. Schwartz, J.H., & Steinmetz, P.R. : CO₂ Requirements for H⁺ Secretion by the Isolated Turtle Blader. *Am. J. Physiol.* 220 (6) . 2051-2057. 1971.
- 6.24. Siggard Andersen: The pH-log Blood Acid-Base Nomogram Revised. *J. Clin. & Lab. Investigation* 598-604, 15, Scandinav. 1962.
- 6.25. Stein, J.H., & Fadem, S.Z. : The Renal Circulation, *JAMA*, vol. 239, n° 13, 1308-1312. 1978.
- 6.26. Thurau, K., Schnermann, J., Nagel, W., Hoester, M., & Wahl, M.: Composition of Tubular Fluid in the Macula Densa Segment as a Factor Regulating the Function of the Juxtaglomerular Apparatus. Supplement II to *Circulation Research*, vols XX and XXI, 11-79--11-90. 1967.

APÊNDICE I

- 1) FORMULÁRIO
- 2) SIMBOLOGIA
- 3) COEFICIENTES E CONSTANTES ENVOLVIDAS NO
FORMULÁRIO

1. RESUMO DO FORMULÁRIO

Sistema Físico - Químico

$$dpH(t)/dt = \log e \{ (1/|HCO_3^-R(t)|) \cdot dHCO_3^-(t)/dt - (1/PCO_2(t)) \cdot dPCO_2(t)/dt \} \quad (1)$$

$$|HCO_3^-(t)| = \text{tg}\Psi \cdot (pH(t) - pHN) + |HCO_3^-R(t)| \text{ mM/}\ell$$

$$\text{tg}\Psi = - [8,2 + 1,56 (Hb)] + 0,3 (|HCO_3^-R(t)| - |HCO_3^-RN|) \quad (2)$$

Sistema Pulmonar (RESPIRATÓRIO)

$$dPCO_2/dt = K (\dot{V}CO_2(t) - \dot{V}CO_{2N} - \Delta) \text{ |mmHg/min|} \quad (3)$$

$$\dot{V}CO_2(t) = \dot{V}A(t) \cdot PCO_2(t)/K_1 \text{ |m}\ell/\text{min|} \quad (4)$$

$$a) \dot{V}A(t) = \dot{V}AN + 1,1 (PCO_2(t) - PCO_{2R}) - 53,0 (pH(t) - pHN) \text{ |}\ell/\text{min|} \quad (5)$$

$$b) \dot{V}A(t) = 1,81 \cdot (PCO_2(t) - 31,0) + 23,53 \cdot (PCO_2(t) - 31,0) / (PO_2(t) - 32,44) - 15 \text{ |}\ell/\text{min|}$$

Sistema Renal

$$DHCO_3^-F(t) = \alpha \cdot FG(t) \cdot |HCO_3^-(t)| \text{ |mM/min|} \quad (6)$$

$$TDHCO_3^-(t) = FG(t) \cdot (PCO_2(t)/2,0241 \cdot 10^{-3})^{1/3} \text{ |mM/min|} \quad (7)$$

$$a) \text{DHCO}_3^-\text{R}(t) = \text{DHCO}_3^-\text{F}(t) \text{ se : } \text{DHCO}_3^-\text{F}(t) \leq \text{TDHCO}_3^-(t) - 4,4 \cdot \text{FG}(t) \quad (8)$$

$$b) \text{DHCO}_3^-\text{R}(t) = \{ \text{TDHCO}_3^-(t) - (1/\text{FG}(t)) | 0,175 (\text{DHCO}_3^-\text{F}(t) - \text{TDHCO}_3^-(t)) - 1,33\text{FG}(t) |^2 \}$$

$$\text{se : } \text{TDHCO}_3^-(t) - 4,4 \cdot \text{FG}(t) \leq \text{DHCO}_3^-\text{F}(t) \leq \text{TDHCO}_3^-(t) + 7,6 \text{FG}(t).$$

$$c) \text{DHCO}_3^-\text{R}(t) = \text{TDHCO}_3^-(t) \text{ se : } \text{DHCO}_3^-\text{F}(t) \geq \text{TDHCO}_3^-(t) + 7,6 \text{FG}(t)$$

|mM/min|

$$d) \text{HCO}_3^-\text{R}(t)/dt = K_2 (\text{DHCO}_3^-(t) - \text{DNHCO}_3^-\text{R}) \quad |mM/min| \quad (9)$$

$$a) d\text{FG}(t)/dt = -b' \cdot \text{FG}(t) \{ |\text{Na}^+(t)| (|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| / |\text{HCO}_3^-\text{RN}|) \cdot \text{FG}(t) - K_5 \ln(\text{FG}(t)) \} \quad |m\ell/min| \quad (10)$$

$$b) d\text{FG}(t)/dt = -(1/a) (\text{FG}(t))^2 \{ |\text{Na}^+(t)| (|\text{HCO}_3^-\text{R}(t)| / |\text{HCO}_3^-\text{RN}|) \cdot \text{FG}(t) - K_5 \ln(\text{FG}(t)) \}$$

$$d) |\text{Na}^+(t)| / dt = C^* |\text{DNa}^+\text{R}(t) - \text{DNNa}^+\text{R}| \quad |mEq/\ell| \quad (11)$$

2. LISTAGEM DAS VARIÁVEIS ENVOLVIDAS NO CAP. 2.

$\text{DHCO}_3^- \text{F}$: débito de bicarbonato filtrado nos glomérulos. mM/min
$\text{DHCO}_3^- \text{R}$: débito de bicarbonato reabsorvido pelo rim mM/min
$\text{DNa}^+ \text{F}$: débito de sódio filtrado. mEq/min
$\text{DNa}^+ \text{INT.TUB}$: débito de sódio intra-tubular ao nível da mácula densa. mEq/min
$\text{DNa}^+ \text{R}$: débito de sódio reabsorvido mEq/min
FG	: ritmo da filtração glomerular ℓ/min
Hb	: concentração de hemoglobina do sangue g/100mℓ ou g%
$ \text{HCO}_3^- $: concentração plasmática de bicarbonato. mM/ℓ
$ \text{HCO}_3^- \text{R} $: concentração de bicarbonato reabsorvido. mM/ℓ
PCO_2	: pressão parcial do gás carbônico.
PCO_2	: pressão parcial do gás carbônico de referência.
pH	: cologarítmo da concentração hidrogeniônica do sangue.
PO_2	: pressão parcial do oxigênio arterial.
R	: concentração de renina na mácula densa.
$\dot{\text{R}}$: débito de renina produzida na mácula densa.
TDHCO_3^-	: (TM de bicarbonato); valor máximo de bicarbonato que pode ser reabsorvido pelos rins.
$\text{Tg}\Psi$: inclinação da reta (equação 3).

$\dot{V}A$: débito de ar ao nível dos alvéolos pulmonares
|l/min|

$\dot{V}CO_2$: débito de gás carbônico excretado nos pulmões.

3. CONSTANTES ENVOLVIDAS NO CAP. 2.

a = constante de proporcionalidade que relaciona a $|\text{CO}_2|$ dissolvido no sangue arterial com a sua pressão parcial.

$$|\text{CO}_2| \text{ dissolvido} + \text{H}_2\text{CO}_3 = a' \cdot \text{PCO}_2 + a'' \cdot \text{PCO}_2 = (a' + a'') \text{PCO}_2$$

$$|\text{CO}_2| \text{ dissolvido} + \text{H}_2\text{CO}_3 = a \cdot \text{PCO}_2$$

Como $|\text{H}_2\text{CO}_3|$ é muito pequeno em relação a $|\text{CO}_2|$, considera-se : $|\text{CO}_2| \text{ dissolvido} = a \text{PCO}_2$.

Para uma temperatura de 37°C ; $a = 0,0301 \text{ |mM/}\ell \cdot \text{mmHg|}$

a_1 : constante de proporcionalidade, utilizada em 21, que relaciona a concentração de renina com o ritmo da filtração glomerular (F.G.).

$$a_1: 2,0 \text{ |} (\ell/\text{min}) \cdot (\text{mM}/\ell)^{-1} \text{|}$$

b = constante utilizada em 26. Seu valor é de aproximadamente 0,5. $b = 0,5$

C^* : constante relativa a concentração de sódio arterial e a reserva de sódio permutável do organismo humano. $C^* \approx 0,034 \text{ |}\ell^{-1}\text{|}$

$\text{DNHCO}_3^- \text{ R}$: débito normal de bicarbonato reabsorvido nos túbulos renais; $\text{DNHCO}_3^- \text{ R} \approx 3,16325 \text{ |mM}/\text{min|}$.

$\text{DNNa}^+ \text{ R}$: débito normal de sódio reabsorvido nos túbulos renais; $\text{DNNa}^+ \text{ R} \approx 18,125 \text{ |mEq}/\ell\text{|}$

$|\text{HCO}_3^- \text{ RN}|$: concentração normal de bicarbonato reabsorvido nos túbulos renais; $|\text{HCO}_3^- \text{ RN}| \approx 24,0 \text{ |mM}/\ell\text{|}$

K : constante relativa ao débito de CO_2 , excretado;

$$K = 1,666 \cdot 10^{-3} \quad |\text{mmHg}/\text{m}\ell|$$

K_1 : constante de proporcionalidade entre o débito de CO_2 excretado e o produto ventilação alveolar e pressão parcial do gás carbônico; $K_1 = 0,863 \quad |\text{mHg}|$

K_2 : constante que relaciona a concentração de bicarbonato arterial com a reserva total de bicarbonato do organismo humano;
 $K_2 = 0,08 \quad |\ell^{-1}|$

K_3 : ganho referente a equação 18. A determinação do valor de K_3 não foi necessário.

K_4 : constante de proporcionalidade entre o débito de sódio intratubular e velocidade de produção de renina. Seu valor não foi determinado, mas sua parcela de contribuição aparecem em "b".
 $b = K_4 \cdot b'$

K_5 : constante que relaciona o débito de bicarbonato reabsorvido com o ritmo da filtração glomerular (F.G.);
 $K_5 = -8,71628 \quad |\text{mEq}/\ell|$

$|\text{Na}^+|_N$: concentração normal de sódio no sangue arterial;
 $|\text{Na}^+|_N = 145,0 \quad |\text{mEq}/\ell|$

PCO_2N : pressão parcial normal do CO_2 arterial; $\text{PCO}_2N = 40,0 \quad \text{mmHg}$

pHN : valor normal de pH; $\text{pHN} = 7,4$

pK : cologarítmo da constante de dissociação do ácido carbônico (H_2CO_3); $\text{pK} = 6,1$.

$\dot{V}\text{AN}$: ventilação alveolar normal; $\dot{V}\text{AN} = 5,0 \quad |\ell/\text{min}|$

$\dot{V}\text{CO}_2N$: débito normal de CO_2 excretado;
 $\dot{V}\text{CO}_2N = 232,0 \quad |\text{m}\ell/\text{min}|$

α : coeficiente referente ao débito de bicarbonato filtrado pelos capilares dos glomérulos segundo a lei de GIBSON-DONAN;

$$\alpha = 1,13$$

Δ : variação eventual do débito de CO_2 fornecido pelo metabolismo celular.

APÊNDICE II

LISTAGEM DO PROGRAMA

```

C     PROGRAMA DE SIMULACAO NUMERICA
C     INTEGRACAO PELO METODO RUNGE KUTA
C     APROXIMACAO DE QUARTA ORDEM
C
C     INICIO DO PROGRAMA
0001  DIMENSION HCO3A(4),VA(4),VCO2(4)
0002  DIMENSION TDHCO3(4),DHCO3F(4),DHCO3R(4)
0003  DIMENSION V(5,5),XX(11,500),X(11)
0004  999 WRITE(7,1000)
0005  1000 FORMAT(/,5X,'PROGRAMA DE SIMULACAO DO EQUILIBRIO ACIDO BASE',5X,
*,/,5X,'ENTRE COM AS CONDICAOES INICIAIS NA ORDEM INDICADA',/,5X
*, 'PH(0)='/,/,5X,'PCO2(0)='/,/,5X,'FG(0)='/,/,5X,'HCO3R(0)='/,/,5X,'HB=
*'/,/,5X,'SAART='/,/,5X,'H='/,/,5X,'PCO2R='/,/,5X,'K=NUM.INT.MAX.=30000
*'/,/,5X,'VAN='/,/,5X,'PO2='/,/,5X,'ITVFOR=')
0006  WRITE(7,1052)
0007  1052 FORMAT(/,5X,'SE PO2=0:1A V.A. E ESTIMULADA POR PH E PCO2',
*/,5X,'PO2#0:1V.A. E ESTIMULADA POR PCO2 E PO2',/,5X,
* 'ITVFOR#0,VA FORCADA COM DURACAO=ITVFOR E VA=VAN')
0008  READ(5,1001)(X(I),I=1,4),HE,X(5),H,PCO2R,N,VAN,PO2,ITV
0009  1001 FORMAT(8(F10.5,/,),15,/,2(F10.5,/,),15)
0010  1011 NO=N/500
0011  NP=0
0012  PHN=7.4
0013  VAN=5.0
0014  PCO2N=PCO2R
0015  HCO3N=24.0
0016  VCO2N=232.
0017  B=.5
0018  C1=-8.71628
0019  C2=1.
0020  C3=1.
0021  K=1
0022  XX(1,1)=X(1)
0023  XX(2,1)=X(2)
0024  XX(3,1)=X(3)
0025  XX(4,1)=X(4)
0026  XX(5,1)=X(5)
0027  7001 WRITE(7,7000)
0028  7000 FORMAT(/,5X,'DESEJA PROVOCAR DISTURBIOS?',
*/,5X,'SIM=1',10X,'NAO=0')
0029  READ(5,1004)ISIM
0030  IF(1SIM.EQ.0)GOTO7009
0032  WRITE(7,2001)
0033  2001 FORMAT(/,5X,'EM QUE SISTEMA?',/,
*5X,'SISTEMA FISICO-QUIMICO=1',5X,'SISTEMA RESPIRATORIO=2',/,
*5X,'SISTEMA RENAL=3',5X,'QUIMICO-RESPIRATORIO=4',/,
*5X,'QUIMICO RENAL=5')
0034  READ(5,1004)ITIF
0035  WRITE(7,2002)
0036  2002 FORMAT(/,5X,'ENTRE COM O TEMPO INICIAL E FINAL DO DISTURBIO',
*/,5X,'TIN MAIOR OU IGUAL A 0',5X,'TFI MENOR OU IGUAL A 30000')
0037  READ(5,2060)ITIN,ITFI
0038  2060 FORMAT(15,/,15)
0039  WRITE(7,2003)

```

```
0040 2003 FORMAT(/,5X,'A PERTURBACAO PODE SER TIPO SALTO OU RAMPA',
* /,5X,'X=A+B*I',5X,'A=0', 'RAMPA INIC. ORIGEM',/,5X,
*'B=0 SALTO COM AMPLITUDE A')
0041 IF (ITIP.EQ.1)GOTO7004
0043 IF (ITIP.EQ.2)GOTO7005
0045 IF (ITIP.EQ.3)GOTO7006
0047 IF (ITIP.EQ.4)GOTO7007
0049 IF (ITIP.EQ.5)GOTO7008
0051 WRITE(7,2009)
0052 2009 FORMAT(/,5X,'ENTROU COM NUMERO ERRADO')
0053 GO TO 7001
0054 7004 WRITE(7,2004)
0055 2004 FORMAT(/,5X,'ENTRE COM A0 E B0')
0056 READ(5,2011)A0,B0
0057 2011 FORMAT(F10.5,/,F10.5)
0058 GO TO 7009
0059 7005 WRITE(7,2005)
0060 2005 FORMAT(/,5X,'ENTRE COM A1 E B1')
0061 READ(5,2011)A1,B1
0062 GO TO 7009
0063 7006 WRITE(7,2006)
0064 2006 FORMAT(/,5X,'ENTRE COM A2 E B2')
0065 READ(5,2011)A2,B2
0066 GO TO 7009
0067 7007 WRITE(7,2007)
0068 2007 FORMAT(/,5X,'ENTRE COM A0,B0,A1 E B1')
0069 READ(5,2012)A0,B0,A1,B1
0070 2012 FORMAT(3(F10.5,/,),F10.5)
0071 GO TO 7009
0072 7008 WRITE(7,2008)
0073 2008 FORMAT(/,5X,'ENTRE COM A1,B1,A2 E B2')
0074 READ(5,2012)A1,B1,A2,B2
0075 7009 DO 11 K0=1,N
0076 NP=NP+1
0077 IF (ISIN.EQ.0)GOTO2052
0079 IF (K0.GE.1TIN)GOTO2051
0081 GO TO 2052
0082 2051 DHC03I=A0+B0*(K0-1TIN)
0083 DVC02=A1+B1*(K0-1TIN)
0084 DNA=A2+B2*(K0-1TIN)
0085 IF (K0.GE.1TFI)GOTO2052
0087 GO TO 2050
0088 2052 DHC03I=0.0
0089 DVC02=0.0
0090 DNA=0.0
0091 2050 DO 1 LS=1,5
0092 V(LS,1)=0.0
0093 1 CONTINUE
0094 DO 3 L=2,5
0095 M=L-1
0096 XX1=X(1)+V(1,M)/2.
0097 XX2=X(2)+V(2,M)/2.
0098 XX3=X(3)+V(3,M)/2.
0099 XX4=X(4)+V(4,M)/2.
```

```

0100      XX5=X(5)+V(5,M)/2.
0101      XZ(L)=XX4-24.0
0102      HCO3A(L)=(-8.2-1.56*(HB))+.3*XZ(L)*(XX1-PHN)+XX4
      C
      C      FOI CALCULADO O BICARBONATO ARTERIAL
      C
0103      X(6)=HCO3A(2)
0104      IF (IVF.GT.K0)GO TO 201
0106      IF (PO2.GT.0)GO TO 1050
0108      VA(L)=(VAM+1.1*(XX2-PCO2N)-53.*(XX1-PHN))
0109      GO TO 1051
0110  201  VA(L)=VAM
0111      GO TO 1051
0112  1050 VA(L)=1.81*(XX2-31.)+23.53*(XX2-31.)/(PO2-32.44)-15.
0113  1051 IF (VA(L).LE.0.5)VA(L)=0.5
0115      IF (VA(L).GE.VAM)VA(L)=VAM
      C
      C      FOI CALCULADO A VENTILACAO ALVEOLAR
      C
0117      X(7)=VA(2)
0118      VCO2(L)=(VA(L)*XX2)/.862068966
      C
      C      FOI CALCULADO O VOLUME DE CO2 EXCRETADO
      C
0119      X(8)=VCO2(2)
0120      TDHCO3(L)=XX3*((XX2/.0020241)**(1./3.))
      C
      C      FOI CALCULADO O TM DE REABSORCAO DO RIM
      C
0121      X(9)=TDHCO3(2)
0122      DHCO3F(L)=1.13*(XX3)*XX4
      C
      C      FOI CALCULADO O DEBITO DE BICARBONATO FILTRADO
      C
0123      X(10)=DHCO3F(2)
0124      IF (DHCO3F(L).LE.TDHCO3(L)-4.4*(XX3))GO TO 10
0126      IF (DHCO3F(L).GE.TDHCO3(L)+7.6*(XX3))GO TO 20
0128      U1=.175*(DHCO3F(L)-TDHCO3(L))
0129      U2=U1-1.33*XX3
0130      DHCO3R(L)=TDHCO3(L)-(1./XX3)*(U2**2)
0131      GO TO 30
0132  10  DHCO3R(L)=DHCO3F(L)
0133      GO TO 30
0134  20  DHCO3R(L)=TDHCO3(L)
0135  30  X(11)=DHCO3R(2)
0136      BE(L)=(1.-.0125*(HB))*XZ(L)
0137      IF (K0.EQ.N)GO TO 3999
0139      IF (K0.EQ.1)GO TO 1921
0141      GO TO 1922
0142  1921 XX(6,1)=X(6)
0143      XX(7,1)=X(7)
0144      XX(8,1)=X(8)
0145      XX(9,1)=X(9)
0146      XX(10,1)=X(10)

```

```

0147      XX(11,1)=X(11)
0148 1922  U10=.000723824*(VCO2(L)-VCO2N+DVCO2)/XX2
0149      U11=.034743559*(DHC03R(L)-3.163249236)/XX4
0150      V(1,L)=(U10+U11)*H
0151      V(2,L)=(-.1/60)*(VCO2(L)-VCO2N+DVCO2)*H
0152      US=(XX5*XX4/24.+DNA)*XX3-C1*ALOG(XX3)
0153      V(3,L)=-B*(XX3**2.)*US*H
0154      V(4,L)=(.08*(DHC03R(L)+DHC03I-3.163249236))*H
0155      V(5,L)=.034117647*(-8.71628*ALOG(XX3)-18.125)*H
0156      3 CONTINUE
0157      DO 4 I=1,5
0158      X(I)=X(I)+(1./6.)*(V(I,2)+2.*V(I,3)+2.*V(I,4)+V(I,5))
0159      4 CONTINUE
0160      IF(X(1).LE.6.8)WRITE(7,198)X(1)
0162      IF(X(1).GE.7.8)WRITE(7,198)X(1)
0164 198   FORMAT(/,5X,'PACIENTE SEM CONDIC0ES DE VIDA',3X,'PH=',X,F10.5)
0165 3000  FORMAT(5X,F10.5)
0166 3001  FORMAT(5X,5F10.5)
0167 3002  FORMAT(5X,F10.5)
0168 199   IF(NO.FR.NP)GO TO2
0170      GO TO 11
0171      2 NP=0
0172      K=K+1
0173      DO 6 I=1,11
0174      XX(I,K)=X(I)
0175 6     CONTINUE
0176      11 CONTINUE
0177 3999  WRITE(7,4000)
0178 4000  FORMAT(/,5X,'DESEJA ALGUM GRAFICO ? ',/,5X,' SIM RESPONDA
      * COM 1=UM',/,5X,' NAO RESPONDA COM 0=ZERO')
0179      READ(5,4001)LY
0180 4001  FORMAT(I1)
0181      IF(LY.EQ.1)GO TO40
0183      WRITE(7,1009)
0184      WRITE(7,1012)
0185      READ(5,1004)IV
0186      IF(IV.LE.0)GO TO4109
0188      GO TO 1019
0189 4109  WRITE(7,4002)
0190 4002  FORMAT(/,5X,'DESEJA IMPRIMIR OS VALORES CALCULADOS?',/,5X,' SIM
      *RESPONDA COM 1=UM',/,5X,' NAO RESPONDA COM 0=ZERO')
0191      READ(5,4001)LK
0192      GO TO 19
0193      40 WRITE(7,4003)
0194 4003  FORMAT(/,5X,'QUAL VARIAVEL DESEJA TRACAR?',/,5X,' RESPONDA COM
      * 0 NUMERO A DIREITA DA VARIAVEL',/,5X,' PH=1',5X,' PCO2=2',5X,' P6=3'
      *,5X,' HCO3R=4',5X,' SAART=5',/,5X,' HCO3A=6',5X,' VA=7',5X,' VCO2=8',5X
      *,' TM=9',5X,' DHC03F=10',5X,' DHC03R=11')
0195      READ(5,4004)LN
0196 4004  FORMAT(I2)
0197      TO=H
0198      TF=H*K
0199      18 CALL PLY(TO,TF,H,LN,K,XX,11,500)
0200      GO TO 3999

```

```
0201      19 IF(LK.EQ.1)GOTO50
0203      GO TO 97
0204      50  WRITE(6,1302)
0205      1302 FORMAT(20X,'RESULTADOS DA INTEGRACAO NUMERICA',//,
      *5X,'PH',5X,'PCO2',6X,'FG',6X,'HCO3R',3X,'SAART',5X,'HCO3A',5X,'VA'
      *,5X,'VCO2',7X,'TM',7X,'DHCO3F',5X,'DHCO3R')
0206      DO 2000 K0=1,K
0207      WRITE(6,1002)(XX(I,K0),I=1,11)
0208      1002 FORMAT(2X,10(F7.3,2X),F7.3)
0209      2000 CONTINUE
0210      97  WRITE(7,1003)
0211      1003 FORMAT(/,5X,'DESEJA FAZER NOVA SIMULACAO ?',//,5X,' SIM RESPONDA
      *COM 1=UM',//,5X,' NAO RESPONDA COM 0=ZERO')
0212      READ(5,1004)I1
0213      WRITE(7,1009)
0214      1009 FORMAT(/,5X,'DESEJA CONTINUAR CALCULANDO ?')
0215      WRITE(7,1012)
0216      1012 FORMAT(/,5X,'SIM=1',5X,'NAO=0')
0217      READ(5,1004)I1
0218      IF(I1.LE.0)GOTO1010
0220      1019 WRITE(7,1111)
0221      1111 FORMAT(/,5X,'DESEJA MUDAR O PASSO DE INTEGRACAO ?',//,
      *,5X,'SIM=1',5X,'NAO=0')
0222      READ(5,1004)I1
0223      IF(I1.LE.0)GOTO1011
0225      WRITE(7,1113)
0226      1113 FORMAT(/,5X,'OK! ENTRE COM O VALOR DE H= PASSO',//,
      *,5X,'H= NO MAXIMO =.3')
0227      READ(5,1112)H
0228      1112 FORMAT(F10.5)
0229      GO TO 1011
0230      1004 FORMAT(I)
0231      1010 IF(I1.EQ.1)GOTO999
0233      STOP
0234      END
```


FORTRAN IV STORAGE MAP

NAME	OFFSET	ATTRIBUTES
HC03A	000006	REAL*4 ARRAY (4)
VA	000026	REAL*4 ARRAY (4)
VC02	000046	REAL*4 ARRAY (4)
TDHC03	000066	REAL*4 ARRAY (4)
DHC03F	000106	REAL*4 ARRAY (4)
DHC03R	000126	REAL*4 ARRAY (4)
V	000146	REAL*4 ARRAY (5,5) VECTORED
XX	000312	REAL*4 ARRAY (11,500) VECTORED
X	053272	REAL*4 ARRAY (11)
I	061336	INTEGER*2 VARIABLE
HB	061340	REAL*4 VARIABLE
H	061344	REAL*4 VARIABLE
PC02R	061350	REAL*4 VARIABLE
N	061354	INTEGER*2 VARIABLE
VAM	061356	REAL*4 VARIABLE
PO2	061362	REAL*4 VARIABLE
IVF	061366	INTEGER*2 VARIABLE
NO	061370	INTEGER*2 VARIABLE
NP	061372	INTEGER*2 VARIABLE
PHN	061374	REAL*4 VARIABLE
VAN	061400	REAL*4 VARIABLE
PC02N	061404	REAL*4 VARIABLE
HC03N	061410	REAL*4 VARIABLE
VC02N	061414	REAL*4 VARIABLE
B	061420	REAL*4 VARIABLE
C1	061424	REAL*4 VARIABLE
C2	061430	REAL*4 VARIABLE
C3	061434	REAL*4 VARIABLE
K	061440	INTEGER*2 VARIABLE
ISIM	061442	INTEGER*2 VARIABLE
ITIP	061444	INTEGER*2 VARIABLE
ITIN	061446	INTEGER*2 VARIABLE
ITFI	061450	INTEGER*2 VARIABLE
A0	061452	REAL*4 VARIABLE
B0	061456	REAL*4 VARIABLE
A1	061462	REAL*4 VARIABLE
B1	061466	REAL*4 VARIABLE
A2	061472	REAL*4 VARIABLE
B2	061476	REAL*4 VARIABLE
K0	061502	INTEGER*2 VARIABLE
DHC03I	061504	REAL*4 VARIABLE
DVC02	061510	REAL*4 VARIABLE
DNA	061514	REAL*4 VARIABLE
LS	061520	INTEGER*2 VARIABLE
L	061522	INTEGER*2 VARIABLE
M	061524	INTEGER*2 VARIABLE
XX1	061526	REAL*4 VARIABLE
XX2	061532	REAL*4 VARIABLE
XX3	061536	REAL*4 VARIABLE
XX4	061542	REAL*4 VARIABLE
XX5	061546	REAL*4 VARIABLE
XZ	061126	REAL*4 PROCEDURE

FORTRAN IV STORAGE MAP

NAME	OFFSET	ATTRIBUTES
U1	061552	REAL*4 VARIABLE
U2	061556	REAL*4 VARIABLE
BE	061110	REAL*4 PROCEDURE
U10	061562	REAL*4 VARIABLE
U11	061566	REAL*4 VARIABLE
US	061572	REAL*4 VARIABLE
ALOG	000000	REAL*4 PROCEDURE
LY	061576	INTEGER*2 VARIABLE
IU	061600	INTEGER*2 VARIABLE
LK	061602	INTEGER*2 VARIABLE
LN	061604	INTEGER*2 VARIABLE
TO	061606	REAL*4 VARIABLE
TF	061612	REAL*4 VARIABLE
PLT	000000	REAL*4 PROCEDURE
KO	061616	INTEGER*2 VARIABLE
II	061620	INTEGER*2 VARIABLE
IH	061622	INTEGER*2 VARIABLE