

Aplicação de bicarbonato de sódio por meio da aerossolterapia no tratamento de doenças respiratórias: revisão sistemática

Application of sodium bicarbonate through aerosol therapy in the treatment of respiratory diseases: systematic review

DOI:10.34117/bjdv7n10-383

Recebimento dos originais: 07/09/2021

Aceitação para publicação: 04/10/2021

Beatriz Bispo do Carmo

Acadêmico de Medicina

Universidade Federal do Acre - UFAC

Endereço: Rodovia BR 364, Km 04 - Distrito Industrial, Rio Branco - AC, 69920-900

E-mail: bbispoc@gmail.com

Maíra Garcia de Andrade

Acadêmico de Medicina

Universidade Federal do Acre - UFAC

Endereço: Rodovia BR 364, Km 04 - Distrito Industrial, Rio Branco - AC, 69920-900

E-mail: mairag.andrade@gmail.com

Vitor Kendi Tsuchiya Sano

Acadêmico de Medicina

Universidade Federal do Acre - UFAC

Endereço: Rodovia BR 364, Km 04 - Distrito Industrial, Rio Branco - AC, 69920-900

E-mail: kendivitor@gmail.com

Rubens de Cássio Reis Marques

Acadêmico de Medicina

Universidade Federal do Acre - UFAC

Endereço: Rodovia BR 364, Km 04 - Distrito Industrial, Rio Branco - AC, 69920-900

E-mail: rubensdecassio@gmail.com

Bruna Alves Rocha

Acadêmico de Medicina

Instituição: universidade Federal do Acre

Endereço: rodovia BR 364, Km 04 - Distrito industrial, Rio Branco - ac, 69920-900

E-mail: brunaalves-rocha@hotmail.com

Vanessa Gregório de Góes

Acadêmico de Medicina

Universidade Federal do Acre

Endereço: Rodovia BR 364, Km 04 - Distrito Industrial, Rio Branco - AC, 69920-900

E-mail: vanessa_gregorio96@hotmail.com

Angélica Bento de Almeida

Fisioterapeuta

Especialista em Perícia Criminal e Ciências Forense pelo IPJUD.

Endereço: Universidade Federal do Acre-UFAC. BR-364- KM-4, Distrito Industrial,69915-900 Rio Branco – Acre.
E-mail: annngel.almeida@gmail.com

Larissa Vanessa Machado Viana

Enfermeira

Doutora em Laser Aplicado a Biologia e a Medicina. Docente do CCSD/UFAC
Endereço: Centro de Ciências da Saúde e do Desporto-CCSD, Universidade Federal do Acre-UFAC. BR-364- KM-4, Distrito Industrial,69915-900 Rio Branco – Acre.
E-mail: larissa.viana@ufac.br

Cydia de Menezes Furtado

Bióloga

Doutora em biodiversidade e biotecnologia. Docente do CCSD/UFAC
Endereço: Centro de Ciências da Saúde e do Desporto-CCSD, Universidade Federal do Acre-UFAC. BR-364- KM-4, Distrito Industrial,69915-900 Rio Branco – Acre.
E-mail: cydia.furtado@ufac.br

Carolina Pontes Soares*

Fisioterapeuta

Doutora em Ciências morfológicas. Docente do CCSD/UFAC (Autora correspondente)
Endereço: Centro de Ciências da Saúde e do Desporto-CCSD, Universidade Federal do Acre-UFAC. BR-364- KM-4, Distrito Industrial,69915-900 Rio Branco – Acre.
E-mail: carolina.soares@ufac.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: As infecções respiratórias agudas e crônicas são um grande problema de saúde pública a nível mundial. Um dos componentes utilizados para tratamento das doenças respiratórias é o bicarbonato de sódio (NaHCO_3), sendo uma opção para tratamento da COVID-19. A associação entre a COVID-19 e o tratamento do trato respiratório ainda é pouco documentada, bem como as suas possíveis consequências. **METODOLOGIA:** Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura. As buscas foram realizadas a partir do mês de agosto de 2020, na base de dados *National Library of Medicine* (Medline), Scielo e Pubmed. Os descritores utilizados foram: “Doença Respiratória” e “Bicarbonato de sódio”. Inicialmente foram encontrados 315 artigos e, após a análise dos resumos e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 63 artigos foram selecionados. Por fim, os estudos foram submetidos à análise quantitativa e qualitativa, resultando em 24 artigos que estão incluídos nesta revisão sistemática. A escala de sistematização PRISMA foi utilizada a fim de aprimorar os resultados desta revisão. **RESULTADOS:** Os estudos demonstraram que a ocorrência de manifestações respiratórias inclui complicações do trato respiratório superior e inferior podem ser tratados com bicarbonato de sódio. Entretanto, diversos estudos apresentam limitações como dificuldade na aplicação, obtenção de dados, escassez de recursos e curto tempo de acompanhamento.

Palavras-chave: Bicarbonato de Sódio; Doenças respiratórias; Nebulização.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute and chronic respiratory infections are a major public health problem worldwide. One of the components used for the treatment of respiratory diseases is sodium bicarbonate (NaHCO_3), which is an option for the treatment of COVID-19. The association between COVID-19 and the treatment of the respiratory tract is still poorly documented, as well as its possible consequences. **METHODOLOGY:** A systematic literature review was conducted. Searches were performed from August 2020, in the National Library of Medicine (Medline), Scielo and PubMed databases. The descriptors used were: “Respiratory Disease” and “Sodium Bicarbonate”. Initially, 315 articles were found and, after analyzing the abstracts and applying the inclusion and exclusion criteria, 63 articles were selected. Finally, the studies were submitted to quantitative and qualitative analysis, resulting in 24 articles that are included in this systematic review. The PRISM systematization scale was used to improve the results of this review. **RESULTS:** Studies have shown that the occurrence of respiratory manifestations, including upper and lower respiratory tract complications, can be treated with sodium bicarbonate. However, several studies have limitations such as difficulty in applying, obtaining data, scarcity of resources and short follow-up time.

Keywords: Sodium Bicarbonate; Respiratory diseases; Nebulization.

1 INTRODUÇÃO

O bicarbonato de sódio (NaHCO_3) é um composto químico cristalino que pode ser produzido industrialmente, sendo de extrema importância para equilibrar o pH corporal, ou seja, entre 7,35 e 7,45. É utilizado na prática clínica para tratamento das acidoses metabólicas ($\text{pH} < 7,2$). Como o NaHCO_3 se dissocia facilmente em solução aquosa, Na^+ , HCO_3^- , e H_2O são adicionados ao compartimento dos fluidos extracelulares, o que resulta na alcalinização (HELENIUS, 2013).

A solução de NaHCO_3 é amplamente usada na medicina no tratamento de doenças nasossinusais. O uso dessas soluções salinas é recomendado, devido ao seu poder de diminuir a viscosidade do muco do epitélio respiratório, e isso ocorre devido a alcalinidade dessa solução. Com a redução da viscosidade o transporte do muco pelas células ciliadas é facilitado, o que é de grande importância em afecções nasais ou parasinusais (WIJKMANN et al., 2002). Várias fórmulas de soluções salinas são usadas no tratamento de rinosinusites devido a osmolaridade das soluções hipertônicas afetarem a frequência dos batimentos ciliares (MIN et al., 2001). Além disso, pacientes que foram submetidos a traqueostomias também realizam nebulização com soluções hipertônicas a fim de se evitar complicações após o procedimento (WEN et al., 2016).

O uso de soluções com maiores concentrações em sódio é bem-vistas no tratamento de rinosinusites crônicas, e apresentam efeitos melhores que quando usadas

soluções hipotônicas. Benefícios como melhora da qualidade de vida, pois ocorre a melhora do fluxo inspiratório nasal (OLBRICH et al., 2016). Somado a isso, é necessário apontar que, o uso de soluções com NaHCO_3 são bastantes usadas no tratamento de pacientes que apresentam fibrose cística, pois é capaz de reduzir a alta viscosidade da secreção brônquica que essa condição acarreta (STIGLIANI et al., 2016).

Sabe-se que as doenças respiratórias são potencialmente redutoras da qualidade de vida dos pacientes acometidos e o uso de terapias que favoreçam um melhor prognóstico no curso da doença devem ser investigadas. Acredita-se que a solução de NaHCO_3 é um potencial agente terapêutico o que justifica essa revisão de literatura que tem por objetivo avaliar os efeitos que o uso dessa solução oferece em pacientes que apresentam doenças respiratórias agudas ou crônicas.

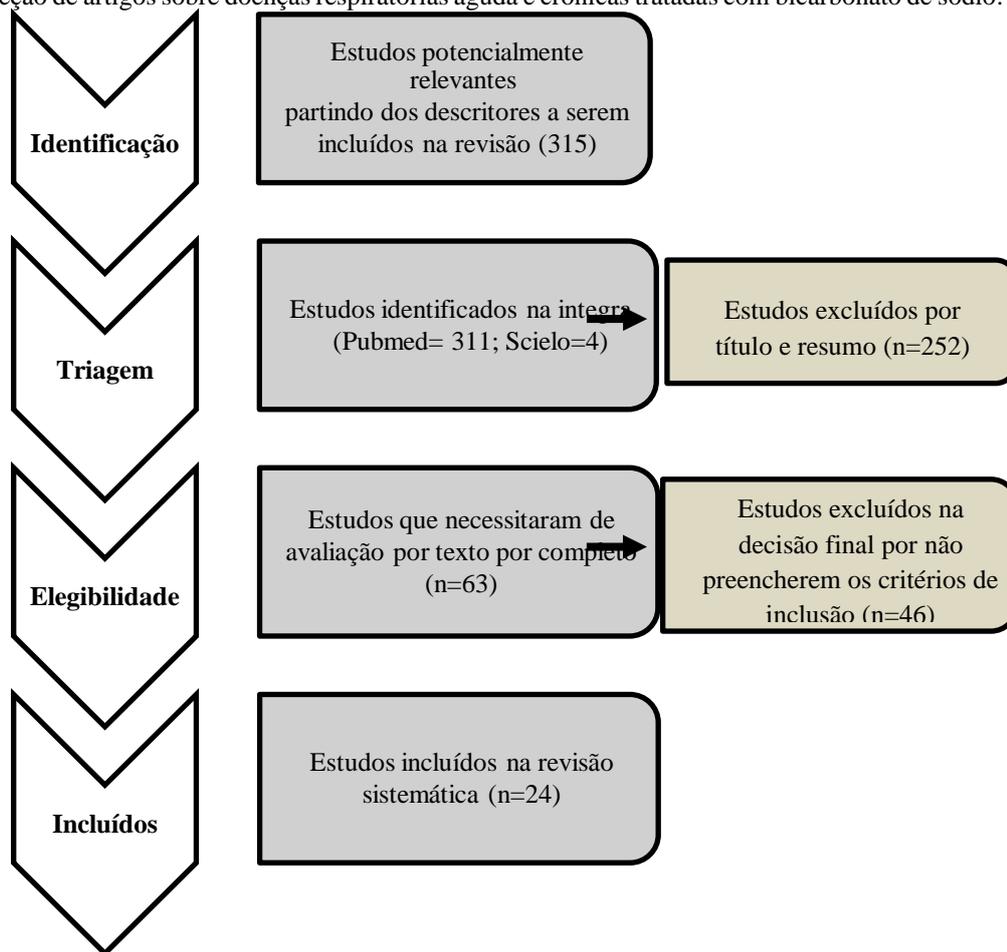
2 OBJETIVO

Analisar o efeito da solução de bicarbonato de sódio em várias concentrações em pacientes com doenças respiratórias crônicas e agudas.

3 METODOLOGIA

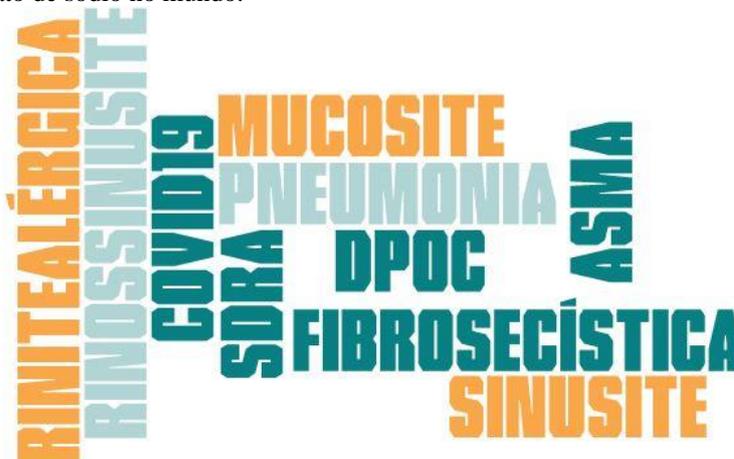
Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura (Figura 1). As buscas foram realizadas a partir do mês de agosto de 2020, na base de dados no Pubmed, Medline e Scielo. Os descritores utilizados foram: “Doença Respiratória” e “Bicarbonato de sódio”. Esse método científico constitui a utilização da solução de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) no tratamento de doenças respiratórias, a qual permite a utilização de resultados para prática clínica. Inicialmente foram encontrados 315 artigos e, após a análise dos resumos e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 63 artigos foram selecionados. Por fim, os estudos foram submetidos à análise quantitativa e qualitativa, resultando em 24 artigos que estão incluídos nesta revisão sistemática. A escala de sistematização PRISMA foi utilizada a fim de aprimorar os resultados desta revisão (Figura 1). Os critérios de inclusão foram uso de solução de bicarbonato de sódio, doenças do sistema respiratório e doenças do trato respiratório. Os fatores de exclusão foram artigos de revisão e artigos que não incluíam o tratamento das doenças respiratórias (Figura 2) com o uso do bicarbonato de sódio inalatório.

Figura 1. Seleção de artigos sobre doenças respiratórias aguda e crônicas tratadas com bicarbonato de sódio.



Fonte: produzido pelos autores.

Figura 2. Podemos observar na nuvem de ideias a representação das doenças respiratórias aguda e crônicas tratadas com bicarbonato de sódio no mundo.



Fonte: produzido pelos autores.

4 RESULTADOS

Foram encontrados 47 artigos com base nos descritores selecionados. No entanto, somente 24 artigos obedeciam aos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Tabela 1. Artigos selecionados para revisão

Nº	Título	Autores	Base de Dado	Ano de publicação
1	Case reports of observed significant improvement in patients with ARDS due to COVID-19 and maximum ventilatory support after inhalation of sodium bicarbonate	WARDEH A., CONKLIN J. e Ko M.	PubMed	2020
2	Application of Alkaline Solution by a Nebulizer, Rotahaler and Inhaler in Prevention of Spread of Covid-19	CHAKRABOR TY, I.	PubMed	2020
3	Rheological Properties of Cystic Fibrosis Bronchial Secretion and in Vitro Drug Permeation Study: The Effect of Sodium Bicarbonate	STIGLIANI, M., et al.	PubMed	2016
4	Mucins: the frontline defence of the lung	RIDLEY, C. e THORNTON, D. J.	PubMed	2018
5	Nasal Saline for Chronic Sinonasal Symptoms	PYNNONEN, M. A., et al.	PubMed	2015
6	The effect of airway alkalization by nebulized sodium bicarbonate on airway blood flow	KIS, A. et al.	PubMed	2012
7	Sodium Bicarbonate Solution in treatment of acute severe asthma	AHMED, T. et al.	PubMed	2000
8	Prevenção e tratamento da mucosite em ambulatório de oncologia: uma construção coletiva	LOPES, L. D. et al.	PubMed	2016
9	Safety, Tolerability, and Effects of Sodium Bicarbonate Inhalation in Cystic Fibrosis	GOMEZ, C. C. S. et al.	PubMed	2019
10	Treatment with hypertonic saline versus normal saline wash of pediatric chronic rhinosinusitis	SHOSEYOV, D. et al.	PubMed	1998
11	Seasonal allergic rhinitis	PARIKH A. E SCADDING, G.K.	Pubmed	2000

12	Management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis.	DAVIDSON, T.M. et al.	PubMed	1995
13	Conformational Change of the Coronavirus Peplomer Glycoprotein at pH 8.0 and 37°C Correlates with Virus Aggregation and Virus-Induced Cell Fusion	STURMAN, L. S. et al.	PubMed	1990
14	Conformational Changes in the Spike Glycoprotein of Murine Coronavirus Are Induced at 37°C either by Soluble Murine CEACAM1 Receptors or by pH 8	ZELUS, B.D.; et al.	PubMed	2003
15	Inhalation of an Alkaline Aerosol by Subjects with Mild Asthma Does Not Result in Bronchoconstriction.	ESCHENBACHER et al.	PubMed	1991
16	Measurements of Deposition, Lung Surface Area and Lung Fluid for Simulation of Inhaled Compounds	FRÖHLICH et al	PubMed	2016
17	Solução de bicarbonato de sódio no tratamento da covid-19 na amazônia ocidental: caso clínico	FONTES et al.	SCIELO	2020
18	Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein	BELOUZARD et al.	PubMed	2012
19	Bicarbonate in cystic fibrosis	KUNZELMAN N et al.	PubMed	2017
20	Safety of an Alkalinizing Buffer Designed for Inhaled Medications in Humans	DAVIS et al.	PubMed	2013
21	Loss of Anion Transport without Increased Sodium Absorption Characterizes Newborn Porcine Cystic Fibrosis Airway Epithelia	CHEN, J. H. et al.	PubMed	2010
22	Calcium and pH-dependent packing and release of the gel-forming MUC2 mucin	AMBORT, D. et al.	PubMed	2012
23	Clinical Study and Literature Review of Nasal Irrigation	TOMOOKA, L. T.; MURPHY, C.; DAVIDSON, T. M.	PubMed	2000

24 Sinusitis: bench to bedside: current findings, future directions, KALINER, M. A. et al. PubMed 1997

Fonte: produzido pelos autores.

4.1 AÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Em um estudo em humanos demonstrou-se que a inalação de uma solução tampão a mesma permite alcalinizar as vias aéreas sem comprometimento da função pulmonar ou causaria eventos adversos (BELOUZARD et al., 2012; DAVIS et al., 2013).

A nebulização com o uso da solução de bicarbonato de sódio consegue aumentar o pH das vias aéreas sem alterar o pH sanguíneo. Com isso, pode melhorar a absorção de cátions broncodilatadores. Neste estudo, administraram uma solução de bicarbonato a 4,2% (pH=8,4) para nebulização durante 15 min usando um nebulizador ultrassônico. Após a nebulização, avaliaram que o pH das vias aéreas aumentou de 7,54 (+-0.2) para 8.07(+0.09) e o nível de exalação de CO₂ se manteve sem alterações significantes (KIS et al, 2012).

A solução de bicarbonato de sódio cria uma alteração no pH do microambiente da via aérea resultando na resistência à fusão viral com a célula hospedeira. Esta elevação tem seus benefícios muito bem descritos pela literatura analisada (CHAKRABORTY, 2020). No sistema respiratório o Bicarbonato também age no importante papel de liberação de mucina, que é desestabilizada, descompactada e forma grânulos por neutralizar o H⁺ e possibilitar a repulsão eletrostática dos cátions Ca⁺, desse modo, promove expansão, dispersão e formação em gel das mucinas (CHEN et al.,2010; AMBORT, 2012). Neste caso, essa base fraca parece agir diminuindo a viscosidade das secreções brônquicas e por consequência melhora o transporte mucociliar, este conjunto de alterações benéficas fazem do bicarbonato de sódio um possível aliado ao combate à infecção pelo Sars-CoV-2.

4.2 ATUAÇÃO DO NAHCO₃ NA RINITE E SINUSITE

A lavagem nasal com soluções salinas e NaHCO₃ tem sido amplamente utilizada no tratamento das mais diversas afecções nasossinusais e no pós-operatório de vários procedimentos cirúrgicos do nariz e seios paranasais (TOMOOKA et. al., 2000). A lavagem nasal é prescrita a mais de 2 décadas nos tratamentos das mais variadas afecções nasossinusais, por exemplo, rinite alérgica, sinusites agudas e crônica, polipose nasal e

também no pós-operatório das mais variadas cirurgias nasossinusais (KALINER et al., 1997). Apesar de ser amplamente recomendada em diversos livros e periódicos para o tratamento de doenças nasossinusais, apenas recentemente têm sido realizados estudos que comprovam estatisticamente a eficácia da lavagem nasal com soluções salinas, principalmente em rinite alérgica, rinossinusites agudas ou crônicas (PARIKH et al., 1997; DAVIDSON et al., 1995).

4.3 ATUAÇÃO DO NaHCO_3 NA ASMA

O NaHCO_3 ao ser inalado na asma não provoca nenhuma mudança clínica ou estatística na capacidade da função pulmonar após a inalação de concentrações relativamente altas de aerossóis alcalino em indivíduos acometidos pela asma no grau leve não resultando em broncoconstrição (ESCHENBACHER et al., 1991; FRÖHLICH et al., 2016).

Em um estudo publicado em 2000, avaliou o uso de solução de bicarbonato de 10 ml a 2,1% durante a nebulização de uma paciente internada com quadro grave de asma. Após a nebulização observou-se um aparecimento de muco abundante no tubo da intubação orotraqueal e, após, a retirada desse muco, notou-se a diminuição da resistência nas vias aéreas da paciente. Por conseguinte, houve uma melhora significativa do quadro clínico da paciente (AHMED; ISKANDRANI; UDDIN, 2000).

Além disso, o estudo evidenciou a possibilidade da alcalinização gerada pela nebulização ter facilitado a secreção espessa nas vias aéreas, já que a acidez na asma brônquica confere à secreção maior viscosidade. Ademais, a nebulização alcalina contribui para a broncodilatação, visto que a acidez pode agravar a broncoconstrição, por meio do reflexo vagal (AHMED; ISKANDRANI; UDDIN, 2000).

Foi verificado em um estudo com 10 voluntários saudáveis não fumantes, o pH das vias aéreas após a administração da solução de NaHCO_3 à 4,2% (pH = 8,4), sendo analisado o ar expirado antes e depois do procedimento. A produção de CO_2 induzido por NaHCO_3 foi avaliada através de espectrômetro de massa em tempo real e as respostas do músculo liso vascular das vias aéreas foram avaliadas através da medição do fluxo sanguíneo das vias aéreas. O NaHCO_3 pode aumentar o pH das vias aéreas sem efeitos significativos nos níveis de CO_2 expirados em indivíduos saudáveis. O aumento do pH das vias aéreas induzido pelo NaHCO_3 poderia melhorar a absorção dos broncodilatadores catiônicos inalados (KIS et al., 2012).

4.4 ATUAÇÃO DO NaHCO_3 NA FIBROSE CÍSTICA (FC)

A inalação de NaHCO_3 nebulizado parece ser um potencial agente terapêutico seguro e bem tolerado no tratamento da Fibrose Cística, já que eleva temporariamente o pH líquido das vias aéreas e reduz a viscosidade e viscoelasticidade do escarro (GOMEZ et al., 2020). Novas evidências mostram a falta de secreção de HCO_3^- nas vias aéreas de pacientes com fibrose cística levando a um pH ácido do líquido superficial. Acredita-se que a perda de HCO_3^- afeta a expansão da mucina e a formação de gel nas mucosas (KUNZELMANN et al., 2017).

4.5 ATUAÇÃO DO NaHCO_3 NO SARS-COV-2 E NA COVID-19

O vírus SARS-CoV-2 que causa a COVID-19 é um vírus com envelope contendo uma proteína S (Spike), onde a acidose do sangue torna o ambiente favorável para entrada e replicação viral (Soares, 2020; Ferreira 2021). Em um estudo *in vitro* realizado em 2002 mostrou-se uma alteração na conformação da região de ligação do vírus SARS-CoV quando colocado em um meio alcalino com pH de 8,4 e em uma temperatura de 37° (STURMAN, 1990). Esta alteração ocorre devido uma clivagem das subunidades de S1 e S2 inativando-o. O bicarbonato de sódio é uma substância alcalina (pH alto) que normalmente é indicada para neutralizar substâncias ácidas (ZELUS et al., 2002).

Em um relato de caso publicado em maio de 2020 observou-se a melhora significativa dos pacientes que utilizaram a solução de bicarbonato a 4,2% de 6 em 6h no tratamento contra o novo Coronavírus. O estudo consistiu em 4 casos clínicos de pacientes internados com Síndrome da Insuficiência Respiratória Aguda por COVID-19, que estavam em ventilação mecânica. Dois dos pacientes que realizaram inalação de bicarbonato após 48hrs conseguiram ser extubados e obtiveram alta da unidade intensiva de tratamento. No entanto, os outros dois casos não conseguiram ser extubados, mas com melhora significativa observados nos exames de imagens (WARDEH; CONKLIN; KO, 2020). Além disso, o pH arterial não se alterou com o tratamento inalatório com bicarbonato de sódio, manteve-se entre 7,29 a 7,38. Os pacientes apresentaram aumento na saturação de oxigênio e declínio da FIO_2 em 50% e da PEEP. Todos obtiveram uma melhora clínica e radiológica (WARDEH; CONKLIN; KO, 2020).

No norte do Brasil foi realizado o tratamento de uma paciente com COVID-19 apresentado hipoxemia silenciosa (SPO_2 88%), a mesma foi tratada somente utilizando a nebulização com a solução de bicarbonato de sódio e tratamento medicamentoso convencional para COVID-19. Observou-se uma melhora significativa na saturação

periférica após o início do tratamento, aumentado e estabilizado após 24 horas. Através da radiografia observou-se após 48h diminuição na opacidade fortalecendo a melhora do quadro respiratório (FONTES et al., 2020).

5 DISCUSSÃO

A barreira mucosa é a primeira linha de defesa do corpo no combate às infecções nas vias respiratórias oferecendo proteção contra patógenos nocivos. As Mucinas, sendo identificadas 21 tipos, são glicoproteínas complexas produzidas pelas células epiteliais na superfície do lúmen e o seu tipo e quantidade dependem da sua localização (RIDLEY; THORNTON, 2018). São classificadas em dois grupos: secretadas e ligadas à membrana. No pulmão, as mucinas mais prevalentes (90%) são as secretadas MUC5AC e MUC5B constituindo a maioria do conteúdo do escarro, enquanto as mucinas ligadas à membrana (MUC1, MUC4 e MUC16) constituindo os 10% restantes (ROSE; VOYNOW, 2006). Em pacientes asmáticos encontrou-se uma grande quantidade de MUC5AC no muco aumentando a hiperreatividade das vias aéreas e a propensão a formação de placas e tampões nas vias aéreas (WELSH et al., 2017).

Além de atuar como uma barreira física, eles são as chaves das vias de sinalização celular, inflamação e carcinogênese. Mediante a interação de patógenos bacterianos e virais, incluindo SARS-CoV-2, nas vias respiratórias as mucinas podem ajudar no desenvolvimento de medicamentos feitos sob medida que bloqueiam essas interações e prevenir a invasão de patógenos (LU et al., 2020). É na barreira mucosa que a solução de bicarbonato de sódio atua nas doenças respiratórias.

Mediante a pandemia da SARS-CoV-2 buscar estratégias de prevenção e tratamento é algo urgente, é preciso atentar-se à literatura e reconhecer as dificuldades e soluções traçadas para enfrentar diversas doenças ao longo dos séculos.

Como descrito na literatura, soluções com NaHCO_3 têm um efeito benéfico diverso em um amplo grupo de doenças, e a solução a 4,2% parece não prejudicar sistemicamente o paciente como citado por Kis et al (2021). A ação broncodilatadora e mucossecretora da nebulização contribui de forma significativa para melhora clínica favorecendo o bem-estar geral do paciente.

A partir da análise e busca dos artigos foi possível perceber que pouco se sabe e pouco se publica acerca de efeitos da alcalinização da via aérea, alguns estudos mostram benefício do uso de bicarbonato em doenças específicas como sua ação na fluidificação do muco como descrito por Kunzelmann et al (2017) na fibrose cística e na lavagem nasal

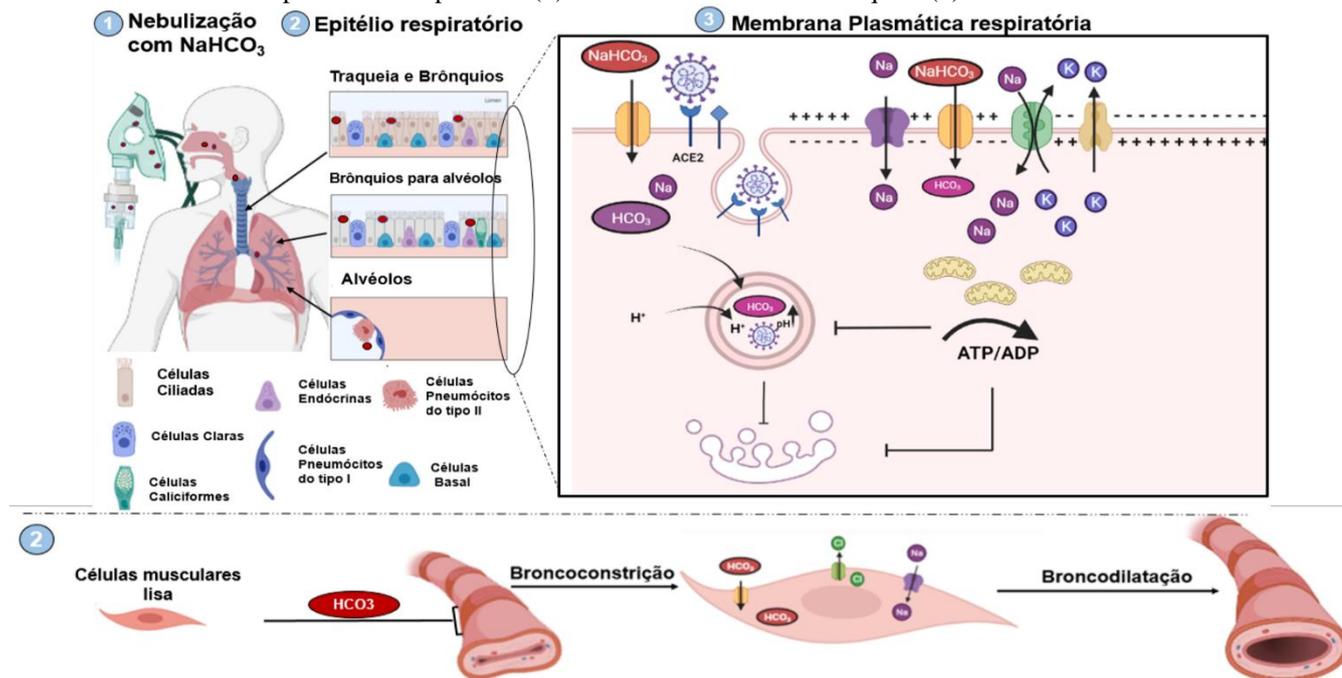
como descrito por Kaliner (1997) e até como ação broncodilatadora como visto em estudos com asma. Primeiros relatos e estudos encontrados datam da década de 90 o que demonstra um interesse antigo de estudo das soluções de NaHCO_3 .

É observado um esforço científico em encontrar soluções para o controle e disseminação de microorganismos, em um estudo de STURMAN (1990) demonstrou-se a sensibilidade do Coronavírus a determinadas temperaturas e pH. Em 2003 Zelus diante disto observou que a desestabilização da proteína S mediante ao contato com a solução alcalina impediria a fusão do vírus nas células alvo.

No entanto, a partir da vasta literatura e práticas de aplicação da solução de NaHCO_3 começou a surgir a hipótese de que o SARS-CoV-2 poderia também ser sensível aos efeitos de pH e temperatura assim como descrito por outros coronavírus, assim começaram a surgir diversos relatos de casos de casos e estudos pioneiros com SARS-CoV-2 foram sendo desenvolvidos como os descritos por Wardeh et al (2020) e Fontes et al (2020) que apontaram para resultados positivos no tratamento com a solução de 4,2% e 3% respectivamente.

Vale pontuar que embora ainda tenha poucos estudos, existem boas perspectivas, nesse sentido é necessário que mais estudos com robusta metodologia possam ser desenvolvidos com diferentes tipos de aplicação de solução de NaHCO_3 em pacientes infectados, a solução só traz efeitos benéficos às vias aéreas (Imagem 3) e levando em conta a hipótese que pode também desestabilizar o SARS-CoV-2, é um candidato forte a entrar no arsenal terapêutico do COVID-19.

Imagem 3. Nesse esquema podemos observar as hipóteses dos mecanismos de ação da solução com bicarbonato de sódio ao serem inalados (1) nos tecidos em que tem atuação (2) e o mecanismo fisiológico na membrana plasmática respiratória (3) e musculatura lisa nos brônquios (2).



Fonte: produzido pelos autores.

6 CONCLUSÃO

O estudo possibilitou uma ampla visibilidade das possíveis terapêuticas inalatórias para tratamento das doenças respiratórias agudas e crônicas. Diante dessa percepção, algumas condutas terapêuticas utilizadas podem implicar em uma diminuição ou aumento da mortalidade e morbidade dos pacientes, sendo necessário que haja mais divulgações sobre o tema para que os profissionais da saúde possam ter acesso às informações e possíveis condutas de tratamento.

Pode-se concluir que apesar de alguns profissionais apresentarem um conhecimento prévio sobre as doenças pulmonares agudas e crônicas, ainda sim parte dos profissionais de saúde não conseguem reconhecer as condutas baseadas em evidências científicas. A solução de bicarbonato de sódio nas concentrações de 2 a 9% pode ser uma das terapêuticas aplicadas nas doenças pulmonares atualmente.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal do Acre, a Reitora Dra. Guida Aquino, ao Pró-reitor Dr. Josimar Ferreira, a Pró-reitora de pesquisa Dra. Margarida Carvalho e ao Diretor do CCSD Dr. Carlos Frank por todo apoio e incentivo a pesquisa principalmente em momentos de pandemia.

REFERÊNCIAS

Ahmed T, Iskandrani A, Uddin MN. Sodium bicarbonate solution nebulization in the treatment of acute severe asthma. **American Journal of Therapeutics**, v. 7, n. 5, p. 325–327, 2000. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/11317181>>. Acesso em 09 Set. 2021.

Ambort D, Johansson MEV, Gustafsson JK, Nilsson HE, Ermund A, Johansson BR, Koeck PJB, Hebert H, Hansson GC. Calcium and pH-dependent packing and release of the gel-forming MUC2 mucin. **Proc. Natl. Acad. Sci**, 2012. DOI: 10.1073/pnas.1120269109 Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/109/15/5645.short>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. **Viruses**, v. 4, p. 1011–1033, 2012, doi: 10.3390/v4061011. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3390/v4061011>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Chakraborty I. Application of Alkaline Solution by a Nebulizer, Rotahaler and Inhaler in Prevention of Spread of Covid-19. **Journal of Current Medical Research and Opinion**, v. 3, 2020. Disponível em: <<http://cmro.in/index.php/jcmro/article/view/289>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Chen JH, Stoltz DA, Karp PH, Ernst SE, Pezzulo AA, Moninger TO, Rector MV, Reznikov LR, Launspach JL, Chaloner K, Zabner J, Welsh MJ. Loss of anion transport without increased sodium absorption characterizes newborn porcine cystic fibrosis airway epithelia. **Cell**. 2010 Dec 10;143(6):911-23. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.029. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867410013097>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Davidson TM, Murphy C, Mitchell M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. **Laryngoscope**. 1995 Apr;105(4 Pt 1):354-8. doi: 10.1288/00005537-199504000-00002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715376/>>. Acesso em: 8 Set. 2021.

Davis MD, Walsh BK, Dwyer ST, Combs C, Vehse N, Paget-Brown A, Pajewski T, Hunt JF. Safety of an alkalizing buffer designed for inhaled medications in humans. **Respir Care**. 2013 Jul;58(7):1226-32. doi: 10.4187/respcare.01753. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.4187/respcare.01753>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Eschenbacher WL, Gross KB, Muench SP, Chan TL, Wooley RG. Inhalation of an Alkaline Aerosol by Subjects with Mild Asthma Does Not Result in Bronchoconstriction. **American Thoracic Society**; 1991. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/143.2.341>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Ferreira TM, Magalhães LMD, Carnaúba ATL, Pol-Fachin L. Evolução inicial da covid-19 em três estados da região nordeste do Brasil. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.8, p. 86207-86225 aug. 2021.

Fontes TN, Silva MCS, Prado UM, Dantas TC, Soares LEP, Saraiva DJ, Almeida AB, Goncalves JSRMO, Brilhante AF, Lobato CMO, Soares CP. Solução de Bicarbonato de Sódio no Tratamento da COVID-19 na Amazônia Ocidental: Caso clínico. Rio Branco: **Stricto Sensu**, Cap 2, pag 31-47, 2020. DOI: 10.35170/ss.ed.9786586283358.02

Frohlich E, Mercuri A, Wu S, Salar-Behzadi S. Measurements of Deposition, Lung Surface Area and Lung Fluid for Simulation of Inhaled Compounds. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, p. 181–181, 2016. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00181>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Gomez CCS, Parazzi PLF, Clinckspoor KJ, Mauch RM, Pessine FBT, Levy CE, Peixoto AO, Ribeiro MÂGO, Ribeiro AF, Conrad D, Quinton PM, Marson FAL, Ribeiro JD. Safety, Tolerability, and Effects of Sodium Bicarbonate Inhalation in Cystic Fibrosis. **Clin Drug Investig**. v. 40, p. 105–117, 2020. doi: 10.1007/s40261-019-00861-x. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40261-019-00861-x>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Guelinckx I, Ferreira-Pêgo C, Moreno LA, Kavouras SA, Gandy J, Martinez H, Bardosono S, Abdollahi M, Nasser E, Jarosz A, Ma G, Carmuega E, Babio N, Salas-Salvadó J. Intake of water and different beverages in adults across 13 countries. **European Journal of Nutrition**, v. 54, n. S2, p. 45–55, 2015. doi: 10.1007/s00394-015-0952-8. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26072214/>>. Acesso em: 8 Set. 2021.

Helenius A. Virus entry: what has pH got to do with it? **Nat Cell Biol**. 2013 Feb;15(2):125. doi: 10.1038/ncb2678. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ncb2678>>. Acesso em: 8 de Set de 2021.

Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, Naclerio R, Kennedy D. Sinusitis: bench to bedside: current findings, future directions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v, 99(Pt 3):829-848, 1997. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674997800371>>. Acesso em: 09 de Set de 2021

Kis ALA, Toth L, Kunos S, Vasas G, Losonczy E, Mendes A, Horvath WG, The effect of airway alkalization by nebulized sodium bicarbonate on airway blood flow. **European Respiratory Journal**, v. 40, n. 56, 2012. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/40/Suppl_56/P2143>. Acesso em: 8 Set. 2021.

Kunzelmann K, Schreiber R, Hadorn HB. Bicarbonate in cystic fibrosis Bicarbonate in cystic fibrosis. **J Cyst Fibros**. 2017 Nov;16(6):653-662. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156919931730807X>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Lopes LD, Rodrigues AB, Brasil DRM, Moreira MMC, Amaral JG, Oliveira PP. Prevenção e tratamento da mucosite em ambulatório de oncologia: uma construção coletiva. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 25, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/tce/a/zGJBzkHMXzhpjWjQsRq7pR/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 09 de Set de 2021

Lu W, Liu X, Wang T, Liu F, Zhu A, Lin Y, Luo J, Ye F, He J, Zhao J, Li Y, Zhong N. Elevated MUC1 and MUC5AC mucin protein levels in airway mucus of critical ill COVID-19 patients. **Journal of Medical Virology**, 2020. doi: 10.1002/jmv.26406. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7436726/>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Min YG, Lee KS, Yun JB, Rhee CS, Rhyoo C, Koh YY, Yi WJ, Park KS. Hypertonic saline decreases ciliary movement in human nasal epithelium in vitro. **Otolaryngol Head Neck Surg**. 2001 Mar;124(3):313-6. doi: 10.1067/mhn.

Olbrich J N, Olbrich SRLR, Mori NLR, Oliveira AE, Corrente JE. Variations in peak nasal inspiratory flow among healthy students after using saline solutions. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 82, n. 2, p. 184–190, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjorl/a/FzbdDv43Bh8xK5SvYhKBzGH/?lang=en>>. Acesso em: 8 Set 2021.

Parikh A, Scadding GK. Seasonal allergic rhinitis [published correction appears in *BMJ*. 1997 Jul 5;315(7099):42.]. **BMJ**. 1997;314(7091):1392-1395. doi:10.1136/bmj.314.7091.1392. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2126668/>>. Acesso em: 8 Set. 2021.

Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal Saline for Chronic Sinonasal Symptoms: A Randomized Controlled Trial. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. 2007;133(11):1115–1120. doi:10.1001/archotol.133.11.1115 Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/10.1001/archotol.133.11.1115>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Ridley C, Thornton D J. Mucins: the frontline defence of the lung. **Biochem Soc Trans**, v. 46, p. 1099–1106, 2018. Disponível em: <<https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article-abstract/46/5/1099/67645>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. **Physiol Rev**, v. 86, p. 245–278, 2006. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.00010.2005>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Soares CP, Teixeira T, Guimarães R, Melo JJP, Barbosa Neto IA, Abrantes JL, Souza TM, Almeida AB, Soares LEP, Saraiva DJ, Brito AP; Casseb GB, Lobato MCO. O NOVO CORONAVÍRUS-2019: REVISÃO. Atualidades em Medicina Tropical no Brasil: Microbiologia. 614ed.: Stricto Sensu Editora, 2020, v., p. 175-197

Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. **J Allergy Clin Immunol**. 1998 May;101(5):602-5. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70166-6. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9600495/>>. Acesso em: 8 Set. 2021.

Stigliani M, Manniello MD, Zegarra-Moran O, Galiotta L, Minicucci L, Casciaro R, Garofalo E, Incarnato L, Aquino RP, Del Gaudio P, Russo P. Rheological Properties of Cystic Fibrosis Bronchial Secretion and in Vitro Drug Permeation Study: The Effect of Sodium Bicarbonate. **J Aerosol Med Pulm Drug Deliv**. v. 29, n. 4, p. 337–345, 2016.

Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jamp.2015.1228>>. Acesso em: 08 de Set de 2021.

Sturman LS, Ricard CS, Holmes KV. Conformational change of the coronavirus peplomer glycoprotein at pH 8.0 and 37 degrees C correlates with virus aggregation and virus-induced cell fusion. **J Virol.** 1990;64(6):3042-3050. doi:10.1128/JVI.64.6.3042-3050.1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC249489/>>. Acesso em: 8 Set. 2021.

Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical Study and Literature Review of Nasal Irrigation. **The Laryngoscope**, v. 110, n. 7, p. 1189–1193, 2000. doi: 10.1097/00005537-200007000-00023Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10892694/>>. Acesso em: 8 Set. 2021.

Wardeh A, Conklin, J, Ko, M. Case reports of observed significant improvement in patients with ARDS due to COVID-19 and maximum ventilatory support after inhalation of sodium bicarbonate. **J. Clin. Intensive Care Med**, v. 5, p. 016-019, 2020. Disponível em: <<https://www.heighpubs.org/jcicm/jcicm-aid1029.php>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Welsh KG, Rousseau K, Fisher G, Bonser LR, Bradding P, Brightling CE, Thornton DJ, Gaillard EA. MUC5AC and a glycosylated variant of MUC5B alter mucin composition in children with acute asthma. **Chest**, v. 152, p. 771– 779, 2017. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.001. Disponível em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369217312424>>. Acesso em:09 de Set de 2021.

Wen Z, Wu C, Cui F, Zhang H, Mei B, Shen M. The role of osmolality in saline fluid nebulization after tracheostomy: time for changing?. **BMC pulmonary medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2016. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/s12890-016-0342-x>>. Acesso em: 09 de Set de 2021.

Wiikmann C, Chung D, Lorenzetti F, Lessa M, Voegels R, Butugan O. Comparação entre a solução salina fisiológica e a hipertônica tamponada após cirurgia endoscópica nasossinusal. **Arquivos de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 6, p. 98-102, Jun, 2002. Disponível em:<http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo_port_print.asp?id=186>. Acesso em: 8 de Set de 2021.

Zelus BD, Schickli JH, Blau DM, Weiss SR, Holmes KV. Conformational changes in the spike glycoprotein of murine coronavirus are induced at 37 degrees C either by soluble murine CEACAM1 receptors or by pH 8. **J Virol.** 2003 Jan;77(2):830-40. doi: 10.1128/jvi.77.2.830-840.2003. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/jvi.77.2.830-840.2003>>. Acesso em: 08 de Set de 2021.