

Marcelo Park¹, Aknar Calabrich¹, Alexandre Toledo Maciel¹, Fernando Godinho Zampieri¹, Leandro Utino Taniguchi¹, Ciro Eduardo de Souza¹, Carlos Eduardo Barboza¹, Antonio Paulo Nassar Junior¹, Luciano César Pontes Azevedo¹

Caracterização físico-química da acidose metabólica induzida pela expansão volêmica inicial com solução salina a 0,9% em pacientes com sepse grave e choque séptico

Physicochemical characterization of metabolic acidosis induced by normal saline resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock

1. Unidade de Terapia Intensiva, Disciplina de Emergências, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi caracterizar e quantificar a acidose metabólica causada pela expansão volêmica inicial na reanimação de pacientes com sepse grave e choque séptico.

Métodos: Uma coleta de sangue para caracterização físico-química do equilíbrio ácido-básico antes e após a expansão volêmica com 30 mL/kg de solução salina a 0,9%. O diagnóstico e a quantificação da acidose metabólica foram feitas com o uso do “*standard base excess*” (SBE).

Resultados: Oito pacientes com 58 ± 13 anos e APACHE II de 20 ± 4 foram expandidos com 2000 ± 370 mL de solução salina a 0,9%. Houve queda do pH de 7,404 ± 0,080 para 7,367 ± 0,086 (P=0,018) associada a elevação da PCO₂ de 30 ± 5 mmHg para 32 ± 2 mmHg (P=0,215) e queda do SBE de -4,4 ± 5,6 para -6,0 ± 5,7 mEq/L (P=0,039). Esta queda do SBE foi associada ao poder aci-

dificante de dois fatores: elevação não significativa do “*strong ion gap*” (SIG) de 6,1 ± 3,4 para 7,7 ± 4,0 mEq/L (P=0,134) e queda não significativa do “*strong ion difference*” aparente inorgânico (SIDai) de 40 ± 5 para 38 ± 4 mEq/L (P=0,318). Em contraposição, houve queda da albumina sérica de 3,1 ± 1,0 para 2,6 ± 0,8 mEq/L (P=0,003), que teve um poder alcalinizante sobre o SBE. A elevação do cloro sérico de 103 ± 10 para 106 ± 7 mEq/L (P<0,001) gerou a queda do SIDai.

Conclusão: A reanimação inicial de pacientes com sepse grave e choque séptico com 30 mL/Kg de solução salina a 0,9% é associada a piora da acidose metabólica aferida pelo SBE. Esta piora do SBE pode ser atribuída a uma elevação dos ânions não mensuráveis e do cloro sérico.

Descritores: Cetose; Unidades de terapia intensiva; Sepse; Cloro; Choque séptico/terapia; Equilíbrio ácido-base; Solução salina hipertônica/uso terapêutico

Estudo realizado no Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Submetido em 18 de Abril de 2011

Aceito em 10 de Junho de 2011

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente:

Marcelo Park
Rua Francisco Preto, 46
CEP: 05623-010 - São Paulo (SP),
Brasil.
Fone: (11) 3069-6457
E-mail: mpark@uol.com.br

INTRODUÇÃO

No Brasil cerca de 26% dos pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI) tem o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico.⁽¹⁾ Os antibióticos e a expansão volêmica são a primeira linha de tratamento para estes pacientes.⁽²⁾ As soluções cristalóides, em especial a solução salina a 0,9%, são comumente utilizadas para a expansão volêmica.⁽³⁾ Apesar da solução salina a 0,9% ser conhecida como solução fisiológica, esta é capaz de gerar distúrbios metabólicos quando infundida em grandes montas, principalmente a acidose associada a hiperclorêmia.⁽⁴⁻⁶⁾

O real significado da acidose metabólica nos pacientes com sepse grave e choque séptico ainda é incerto,⁽⁷⁾ mas a presença da acidose metabólica associada à hiperclorêmia na admissão e a não melhora da acidose metabólica associada ao lactato e aos ânions não mensuráveis em um período de até 5 dias é relacionada a maior mortalidade dos pacientes.⁽⁸⁾ De uma forma geral, nos pacientes sépticos, a melhora da acidose metabólica quantificada pelo “*standard base excess*” (SBE)

segue-se de menor gravidade das disfunções orgânicas,⁽⁹⁾ e de menor probabilidade de morte.⁽¹⁰⁾

A interpretação do equilíbrio ácido-básico pode ser feita por diferentes técnicas, que de formas pouco diferentes revelam as mesmas alterações.⁽¹¹⁾ A técnica físico-química permite a quantificação da influência dos componentes orgânicos e não orgânicos no pH.⁽¹²⁾ Nesta metodologia, os íons fortes (sódio, potássio, magnésio, cálcio e cloro), os ânions não mensuráveis, o lactato, a albumina e o fosfato regulam o controle metabólico do pH,^(9,12) e a pressão parcial do dióxido de carbono modula o controle respiratório do pH.⁽¹²⁾

Neste sentido, como a expansão volêmica com 30 mL/kg de solução salina a 0,9% é amplamente realizada em pacientes com sepse grave e choque séptico,⁽²⁾ e com a hipótese de que um grau de acidose metabólica significativo ocorreria após a infusão da solução, o objetivo deste estudo foi a caracterização e quantificação físico-química da acidose metabólica causada pela expansão volêmica inicial na reanimação dos pacientes com sepse grave e choque séptico.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e os pacientes ou responsáveis próximos forneceram o consentimento livre pós-informado. O estudo foi realizado no pronto socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pacientes foram sequencialmente selecionados segundo os critérios da conferência de consenso sobre sepse, sepse grave e choque séptico.⁽¹³⁾ Assim, os pacientes que procuraram o pronto socorro, e que apresentaram duas das quatro características diagnósticas de sepse segundo a conferência de consenso do *American College of Chest Physicians*, associado a um de dois critérios imediatos de disfunção orgânica (lactato \geq 2 mEq/L ou pressão sistólica $<$ 90 mmHg) foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram: 1) gestantes, 2) pacientes com idade menor que 18 anos e 3) pacientes com hipotensão grave com necessidade imediata de vasopressor.

Uma anamnese e o exame físico foram realizados de forma abreviada, onde foi perguntado ao paciente o seu peso atual. Todos os pacientes com critérios de sepse tiveram uma punção venosa periférica para coleta de hemocultura, bioquímica, hemograma e coagulograma, assim como uma punção arterial para coleta de gasometria com lactato. Foi coletada também uma amostra de urina para análise do sedimento e para cultura, realizada radiografia de tórax e coletadas outras culturas conforme necessário. Pela punção venosa os pacientes receberam a primeira dose de antibióticos a critério da equipe do pronto socorro em até 1 hora do diagnóstico de sepse. Os

pacientes com a pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg receberam prontamente expansão volêmica com 30 mL/kg de solução salina a 0,9% em 30 minutos. Nos pacientes não hipotensos a punção venosa foi mantida com salinização para posterior expansão volêmica (semelhante ao já descrito) se estes apresentassem nível plasmático de lactato maior que 2 mEq/L. Ao final da expansão volêmica, em um período de até 10 minutos, foi novamente coletada uma amostra de sangue arterial para análise gasométrica e bioquímica.

Análise físico-química

Para os cálculos físico-químicos foram utilizadas fórmulas padrão:^(12,14,15)

1. "Standard base excess" (SBE - Equação de Van Slyke; mEq/L) = $0,9287 \times (\text{HCO}_3^- \text{ (mEq/L)} - 24,4 + 14,83 \times [\text{pH} - 7,4])$

2. "Strong ion difference" aparente inorgânico (SIDai; mEq/L) = $\text{Na}^+ \text{ (mEq/L)} + \text{K}^+ \text{ (mEq/L)} + \text{Ca}^{2+} \text{ (mEq/L)} + \text{Mg}^{2+} \text{ (mEq/L)} - \text{Cl}^- \text{ (mEq/L)}$

3. "Strong ion difference" efetivo (SIDE; mEq/L) = $2,46 \times 10^{-8} \times \text{PCO}_2 \text{ (mmHg)} / 10^{-\text{pH}} + (\text{albumina (g/dL)}) \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631) + (\text{fosfato (mg/dL)} / 3 \times \text{pH} - 0,469)$

4. "Strong ion gap" (SIG; mEq/L) = SIDai - SIDE - lactato

5. Albumina iônica (mEq/L) = $10 \times \text{albumina (g/dL)} \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631)$

6. Fósforo iônico (Pi) (mEq/L) = $(\text{PO}_4 \text{ (mg/dL)} \times 10 / 30,97) \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)$

Pelo princípio físico-químico de interpretação do componente metabólico do equilíbrio ácido básico, as variações do SBE são explicadas pelas variações do lactato, SIG, SIDai, SIG, albumina e fosfato.^(8,9,16-18) Com essa premissa a variação do SBE entre as duas medidas analisadas pode ser explicada pela variação destes componentes, portanto a variação do SBE atribuível ao lactato, SIG, SIDai, albumina e fosfato é a diferença da concentração destes itens em suas formas iônicas entre os dois pontos medidos. A magnitude da diferença se dá em relação ao poder de elevação ou queda que cada variável individualmente tem em relação ao SBE final.^(16,19) Deste modo, temos:

1. SBE atribuível ao lactato = lactato inicial - normal

2. SBE atribuível ao SIG = SIG inicial - normal

3. SBE atribuível ao SIDai = SIDai normal - inicial

4. SBE atribuível à albumina = albumina iônica inicial - normal

5. SBE atribuível ao fosfato = fósforo iônico inicial - normal

(todas as unidades em mEq/L)

Análise estatística

O número de pacientes necessários para se achar queda significativa de SBE de pelo menos 4 mEq/L entre as men-

surações, foi baseada em um SBE médio na entrada de 8 mEq/L com desvio padrão de 3,5 mEq/L.⁽⁸⁾ Tendo como base um erro alfa de 5% e um poder do estudo de 80%, uma amostra de 8 pacientes seria necessária. A distribuição normal foi assegurada pelo teste de Shapiro-Wilk, e os dados apresentados como média e desvio padrão. Os dados categóricos foram apresentados como ocorrências e porcentagens. A análise da variação entre as medidas foi realizada com o teste t de Student pareado. A igualdade de desvios padrão foi confirmada pelo teste de Levene.⁽²⁰⁾ Para os cálculos foi utilizado o software SPSS 17.0 para Windows (Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

Foram estudados oito pacientes cujas características clínicas, necessidade de suporte e desfechos são mostrados na tabela 1. Em termos de comorbidades, apenas um paciente avaliado apresentava hipertensão arterial sistêmica, sendo os demais saudáveis. O nível médio de hemoglobina na admissão era de 12 ± 2 g/dL e a contagem de leucócitos de 15590 ± 6600 células por mL de sangue. Os pacientes receberam uma média de 2000 ± 370 mL de solução salina a 0,9% no período pré-determinado de 30 minutos.

Na tabela 2 são mostrados os sinais vitais, a bioquímica, as gasometrias e os dados físico-químicos pré e pós-

Tabela 1 - Características dos pacientes incluídos no estudo

| Variável (N = 8) | |
|----------------------------|-----------------|
| Características gerais | |
| Idade (anos) | 58 ± 13 |
| Sexo (M/F) | 6 (75) / 2 (25) |
| APACHE II | 20 ± 4 |
| Diagnóstico síndrome | |
| Sepse grave | 5 (63) |
| Choque séptico | 3 (37) |
| Sítio primário de infecção | |
| Respiratório | 7 (88) |
| Urinarío | 1 (12) |
| Suporte na UTI e desfechos | |
| Ventilação mecânica | 3 (38) |
| Substituição renal | 1 (12) |
| Vasopressores | 4 (50) |
| Inotrópicos | 2 (25) |
| Antibióticos | 8 (100) |
| Tempo de internação na UTI | 11 ± 3 |
| Morte | 1 (12) |

UTI – unidade de terapia intensiva; APACHE - *Acute Physiological Chronic Health Evaluation*. Resultados expressos em média ± desvio padrão ou número e porcentagem

Tabela 2 - Sinais vitais, bioquímica, gasometrias e dados físico-químicos pré e pós-expansão volêmica

| | Pré-expansão volêmica | Pós-expansão volêmica | Valor de p |
|---|-----------------------|-----------------------|------------|
| Dados clínicos | | | |
| Frequência respiratória (inspirações/min) | 23 ± 4 | 25 ± 7 | 0,191 |
| Frequência cardíaca (batimentos/min) | 107 ± 17 | 98 ± 16 | 0,014 |
| Pressão arterial média (mmHg) | 69 ± 17 | 80 ± 18 | 0,035 |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 94 ± 19 | 108 ± 25 | 0,020 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 57 ± 16 | 65 ± 14 | 0,077 |
| Temperatura axilar (°C) | 37,5 ± 1,4 | 36,6 ± 0,6 | 0,219 |
| Dados bioquímicos | | | |
| Sódio - mEq/L | 135 ± 6 | 138 ± 6 | < 0,001 |
| Potássio - mEq/L | 4,2 ± 0,6 | 3,9 ± 0,4 | 0,210 |
| Magnésio - mEq/L | 1,80 ± 0,40 | 1,78 ± 0,32 | 0,485 |
| Cálcio - mEq/L | 2,46 ± 0,32 | 2,70 ± 0,40 | < 0,001 |
| Cloro - mEq/L | 103 ± 10 | 106 ± 7 | < 0,001 |
| Glicemia - mg/dL | 95 ± 16 | 89 ± 16 | 0,018 |
| Dados gasométricos arteriais | | | |
| pH | 7,404 ± 0,080 | 7,367 ± 0,086 | 0,018 |
| PCO ₂ - mmHg | 30 ± 5 | 32 ± 6 | 0,215 |
| PO ₂ - mmHg | 72 ± 14 | 73 ± 13 | 0,708 |
| Saturação de O ₂ - % | 93 ± 5 | 91 ± 5 | 0,154 |
| SBE - mEq/L | -4,4 ± 5,6 | -6,0 ± 5,7 | 0,039 |
| HCO ₃ - mEq/L | 19 ± 5 | 18 ± 4 | 0,349 |
| Dados físicos químicos | | | |
| SIDai - mEq/L | 40 ± 5 | 38 ± 4 | 0,318 |
| Lactato - mEq/L | 2,4 ± 1,2 | 2,1 ± 0,8 | 0,347 |
| SIDe - mEq/L | 30 ± 7 | 27 ± 7 | 0,032 |
| SIG - mEq/L | 6,1 ± 3,4 | 7,7 ± 4,0 | 0,134 |
| Albumina - g/dL | 3,1 ± 1,0 | 2,6 ± 0,8 | 0,003 |
| Fosfato - g/dL | 3,7 ± 0,9 | 3,6 ± 0,6 | 0,480 |

SIDai - “strong ion difference” aparente, apenas no seu componente inorgânico; SIDe - “strong ion difference” efetivo; SIG - “strong ion gap”. SBE - *Standard Base Excess*. Resultados expressos em média ± desvio padrão

-expansão volêmica. Como houve queda do pH acompanhada da queda do SBE associada a uma elevação pouco significativa da PCO_2 (Tabela 2 e Figura 1-A), com várias alterações eletrolíticas e da albumina sérica, foi construída a figura 1-B onde podemos ver a variação em mEq/L dos diversos componentes do SBE. Para uma melhor visualização da influência de cada componente do SBE, a figura 2-A mostra o SBE decomposto em seus diversos determinantes (para cada determinante podemos dizer que a barra mostra a média do SBE atribuível àquela variável). Por fim, como o SIDai teve considerável importância na variação do SBE pré e pós expansão volêmica, na figura 2-B encontramos a variação dos componentes do SIDai.

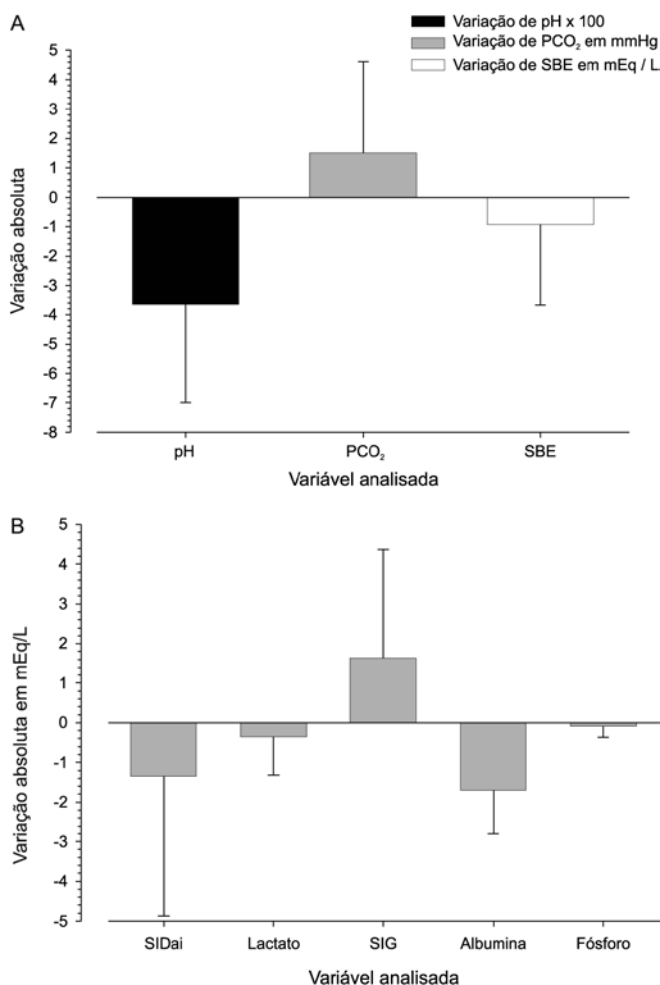


Figura 1 - Variação dos componentes ácido básicos e físico-químicos entre a situação basal e após a expansão volêmica. O painel A mostra a variação em número absoluto com suas respectivas unidades do pH, da PCO_2 e do “Standard Base Excess” (SBE). O painel B mostra a variação absoluta dos componentes do SBE.

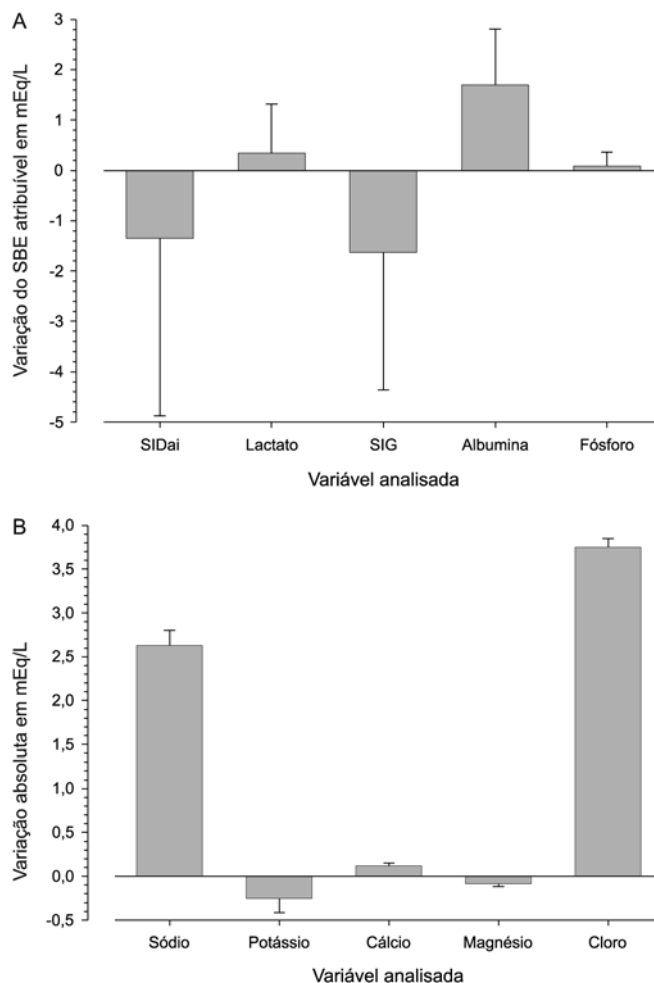


Figura 2 - Variação dos componentes metabólicos físico-químicos entre a situação basal e após a expansão volêmica. O painel A mostra em mEq/L a variação do “Standard Base Excess” (SBE) decomposto em suas diversas frações, o painel B mostra a variação dos componentes do “strong ion difference” aparente inorgânico (SIDai).

DISCUSSÃO

Neste estudo, após a administração da solução salina, houve queda do pH, associada a elevação da PCO_2 e queda do SBE (Figura 1-A). A queda do SBE foi atribuída ao poder acidificante da queda do SIDai e da elevação do SIG, contrabalançados pelo poder alcalinizante da queda da albumina (Figura 1-B e Figura 2-A). Apesar das mudanças numéricas das variáveis citadas, houve diferença estatística apenas para o SBE e albumina (Tabela 2). Em relação à queda não significativa do SIDai, várias dosagens de eletrólitos foram diferentes nos dois momentos aferidos (Tabela 2), entretanto na figura 2-B podemos verificar que a

maior monta de variação foi da elevação do cloro seguida da elevação do sódio, com pequenas variações dos outros eletrólitos, mas ainda significativa do ponto de vista estatístico para o cálcio iônico (Tabela 2).

A queda do pH durante a evolução de pacientes com sepse grave e choque séptico é ocorrência comum.^(7,8) Em um período de dias a elevação da PCO₂ arterial é frequente.⁽⁸⁾ Em nossa amostra, houve elevação da PCO₂ de cerca de 2 mmHg na reanimação inicial, dentro de um período de 30 minutos, a despeito da estabilidade da frequência respiratória (Tabela 2). Este achado pode ser explicado por alguns motivos como a redução da ansiedade inicial do paciente; a melhora da pressão arterial (que teve uma elevação significativa entre os períodos – Tabela 2) e a melhora da perfusão sistêmica dos pacientes (fato que pode ter otimizado a retirada de CO₂ dos tecidos aumentando a pressão parcial no sangue).

A piora da acidose metabólica foi significativa quando aferida pelo SBE, mas na figura 2-A podemos perceber que a queda do SBE pode ser atribuída a mistura entre o componente acidificante do SIDai e SIG, contrabalançados pelo componente alcalinizante da queda da albumina. O componente de queda do SIDai é classicamente descrito como um produto da elevação do cloro sérico devido à infusão de volume.⁽⁴⁻⁶⁾ Entretanto em ratos endotoxêmicos, a infusão de volume explica apenas 30% da elevação do cloro sérico, sendo o restante possivelmente produto de um “shift” entre compartimentos, intra para extracelular e extravascular para o intravascular.⁽²¹⁾ A variação menor do sódio pode ser devida ao grande volume de distribuição e grande concentração deste íon.⁽²²⁾ Em nossos pacientes, é interessante perceber o aumento da concentração do cálcio iônico, que pode ser explicado pela queda da concentração da albumina sérica e queda do pH, que promove uma redução da afinidade da albumina pelo cálcio. Ainda sobre o cálcio iônico, a despeito da variação significativa, a mudança foi de pequena monta, com pouca influência na variação do SBE (Figura 2-B).

A elevação dos ânions não mensuráveis aferida pelo SIG também parece ter contribuído para a queda do SBE. Este é um achado de difícil explicação, mas corre em paralelo aos achados de Marques et al.,⁽²³⁾ onde a redução no cloreto na contra corrente do dialisato de pacientes renais crônicos de 111 para 107 mEq/L foi associada a melhora do SBE às custas de redução no SIG sem mudanças no SIDai. Estes pesquisadores fizeram a hipótese de que uma redistribuição entre compartimentos entre cloreto e ânions não mensuráveis poderia explicar este fato, associada ao efeito Gibbs-Donnan quando se fala de compartimentos com ácidos fracos compostos por macro moléculas, que poderia promover repulsão entre moléculas, dificultando sua passagem pelas membranas biológicas.

Outro achado interessante deste estudo foi à queda da albumina após a reanimação inicial. Em casuísticas prévias em pacientes críticos em geral e pacientes sépticos, após a reanimação inicial, a albumina apresenta pouca variação nos dias subseqüentes.^(7,8,17) Pelo intervalo curto entre as duas medidas, o principal mecanismo gerador da hipoalbuminemia possivelmente seja dilucional, embora sabemos que a hipoalbuminemia do paciente séptico tem outras causas, como uma possível desproporção entre síntese hepática e perda para o espaço intersticial por aumento da permeabilidade capilar,⁽²⁴⁾ principalmente na fase aguda da sepse⁽²⁵⁾ associado à diminuição do clearance linfático da albumina.

A presença de uma acidose metabólica associada à hipercloremia é comum em pacientes críticos, sendo associada a pior prognóstico em pacientes críticos gerais⁽²⁶⁾ e em especial os sépticos.⁽⁸⁾ Além do mais, é interessante a idéia recentemente levantada de que a acidose hiperclorêmica expresse pelo menos em parte uma inabilidade dos rins de eliminar o SIDA, ou seja de eliminar cloro.⁽²⁷⁾

Nossos achados devem ser interpretados como uma explicação das alterações ácido-básicas após a reanimação volêmica, isso não traz idéias negativas em relação ao uso da expansão volêmica e nem em relação ao uso de solução salina a 0,9%, e sim apenas a como interpretar as alterações e direcionar no futuro a possível disfunção orgânica responsável pelas alterações.

Este estudo tem como limitações: 1) a falta de um grupo controle, 2) a falta do seguimento a longo prazo e 3) uma amostra pequena. Entretanto, o foco principal foi a caracterização físico química da expansão volêmica com solução salina em pacientes sépticos, o que foi demonstrado conforme proposto.

CONCLUSÕES

A reanimação inicial de pacientes com sepse grave e choque séptico com 30 mL/Kg de solução salina a 0,9% é associada a piora da acidose metabólica aferida pelo SBE. Esta piora do SBE é complexa do ponto de vista físico-químico e pode ser atribuída a elevação dos ânions não mensuráveis e do cloro, sendo esta última alteração a principal responsável por queda do SIDai. A rápida queda da albumina sérica parece amenizar o efeito acidificante da expansão com solução salina a 0,9%.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to characterize and quantify metabolic acidosis that was caused by initial volume expansion during the reanimation of patients with severe sepsis and septic shock.

Methods: A blood sample was drawn for physicochemical characterization of the patient's acid-base equilibrium both before and after volume expansion using 30 mL/kg 0.9% saline solution. The diagnosis and quantification of metabolic acidosis were based on the standard base excess (SBE).

Results: Eight patients with a mean age of 58 ± 13 years and mean APACHE II scores of 20 ± 4 were expanded using $2,000 \pm 370$ mL of 0.9% saline solution. Blood pH dropped from 7.404 ± 0.080 to 7.367 ± 0.086 ($p=0.018$), and PCO_2 increased from 30 ± 5 to 32 ± 2 mmHg ($p=0.215$); SBE dropped from -4.4 ± 5.6 to -6.0 ± 5.7 mEq/L ($p=0.039$). The drop in SBE was associated with the acidifying power of two factors, namely, a significant increase in the strong ion gap (SIG) from 6.1 ± 3.4 to 7.7 ± 4.0 mEq/L ($p = 0.134$) and a non-significant drop in the apparent

inorganic strong ion differences (SIDai) from 40 ± 5 to 38 ± 4 mEq/L ($p = 0.318$). Conversely, the serum albumin levels decreased from 3.1 ± 1.0 to 2.6 ± 0.8 mEq/L ($p = 0.003$) with an alkalinizing effect on SBE. Increased serum chloride levels from 103 ± 10 to 106 ± 7 mEq/L ($p < 0.001$) led to a drop in SIDai.

Conclusion: Initial resuscitation using 30 mL/kg of 0.9% saline solution for patients with severe sepsis and septic shock is associated with worsened metabolic acidosis, as measured by SBE. This worsened SBE can be ascribed to a serum increase in the levels of unmeasurable anions and chloride.

Keywords: Ketosis; Intensive care units; Sepsis; Shock, septic/therapy; Acid-base equilibrium; Saline solution, hypertonic/therapeutic use

REFERÊNCIAS

- Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60.
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):222-31.
- Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, McArthur C, Myburgh J; SAFE TRIPS Investigators. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*. 2010;14(5):R185.
- Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg*. 2001;93(4):817-22.
- Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2007;62(3):636-9.
- Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104(1):17-24.
- Maciel AT, Noritomi DT, Park M. Metabolic acidosis in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010;10(3):252-7. Review.
- Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Libório AB, Park M. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2733-9.
- Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT, Libório AB, Maciel AT, Cruz-Neto LM. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(3):241-9. Erratum in *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(3):267. Braga, AL [corrected to Libório, AB].
- Park M, Azevedo LC, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, da Cruz Neto LM. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(1):47-52.
- Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care*. 2005;9(5):500-7.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983;61(12):1444-61.
- Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101(6):1481-3.
- Siggaard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1977;146:15-20.
- Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care*. 1995;10(2):51-5.
- Park M, Maciel AT, Noritomi DT, Pontes de Azevedo LC, Taniguchi LU, da Cruz Neto LM. Effect of $PaCO_2$ variation on standard base excess value in critically ill patients. *J Crit Care*. 2009;24(4):484-91.
- Maciel AT, Park M. Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: a prospective, observational study. *J Crit Care*. 2009;24(4):477-83.
- Nagaoka D, Nassar Junior AP, Maciel AT, Taniguchi LU, Noritomi DT, Azevedo LC, et al. The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis

- in critically ill patients. *J Crit Care*; 2010;25(3):525-31.
19. Gilfix BM, Bique M, Magder S. A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. *J Crit Care*. 1993;8(4):187-97.
 20. Whitley E, Ball J. Statistics review 5: Comparison of means. *Crit Care*. 2002;6(5):424-8.
 21. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock*. 1998;9(5):364-8.
 22. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med*. 2002;30(2):300-5.
 23. Marques FO, Libório AB, Daher EF. Effect of chloride dialysate concentration on metabolic acidosis in maintenance hemodialysis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43(10):996-1000.
 24. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*. 1985;1(8432):781-4.
 25. Ruot B, Papet I, Bechereau F, Denis P, Buffiere C, Gimonet J, et al. Increased albumin plasma efflux contributes to hypoalbuminemia only during early phase of sepsis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284(3):R707-13.
 26. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care*. 2011;26(2):175-9.
 27. Masevicius FD, Tuhay G, Pein MC, Ventrice E, Dubin A. Alterations in urinary strong ion difference in critically ill patients with metabolic acidosis: a prospective observational study. *Crit Care Resusc*. 2010;12(4):248-54.