

Alexandre Toledo Maciel¹, Marcelo Park¹, Etienne Macedo²

Monitorização de eletrólitos urinários em pacientes críticos: estudo preliminar observacional

Urinary electrolyte monitoring in critically ill patients: a preliminary observational study

1. Unidade de Terapia Intensiva, Departamento de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.
2. Departamento de Nefrologia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Sobreviventes e não sobreviventes da unidade de terapia intensiva apresentam perfis ácido-básicos distintos. A regulação renal de eletrólitos urinários e a diferença de íons fortes urinários têm papéis principais na homeostase ácido-básica. O objetivo deste estudo foi avaliar a potencial utilidade da mensuração diária dos eletrólitos urinários na monitorização ácido-básica e da função renal.

Métodos: Foram registrados, prospectivamente e diariamente, parâmetros ácido-básicos plasmáticos e marcadores tradicionais da função renal, em paralelo à medição dos eletrólitos urinários em pacientes com sonda vesical internados na unidade de terapia intensiva. Os pacientes que permaneceram na unidade de terapia intensiva com sonda vesical por pelo menos 4 dias foram incluídos neste estudo.

Resultados: Dos 50 pacientes incluídos neste estudo, 22% vieram a óbito durante a internação na unidade de terapia intensiva. A incidência de lesão renal aguda foi significativamente maior nos não sobreviventes, durante os 4 dias de observação (64% versus 18% em sobreviventes). O cloreto e o sódio urinário foram mais baixos, e a diferen-

ça de íons fortes urinários mais alta, no 1º dia, em pacientes que desenvolveram lesão renal aguda tanto nos sobreviventes como nos não sobreviventes. Ambos os grupos tiveram débito urinário semelhante, embora os não sobreviventes tenham apresentado diferença de íons fortes urinários persistentemente mais alta durante o período de observação. Os sobreviventes apresentaram melhoria progressiva no perfil metabólico ácido-básico devido ao aumento, no plasma, da diferença de íons fortes e à diminuição dos ácidos fracos. Essas mudanças foram concomitantes à diminuição da diferença de íons fortes urinários. Com relação aos não sobreviventes, os parâmetros ácido-básicos não tiveram alteração significativa durante o seguimento.

Conclusão: A avaliação diária dos eletrólitos urinários e da diferença de íons fortes urinários é útil para a monitorização ácido-básica e da função renal em pacientes críticos, tendo perfis distintos entre sobreviventes e não sobreviventes na unidade de terapia intensiva.

Descritores: Cuidados críticos; Acidose; Desequilíbrio hidroeletrólítico; Lesão renal aguda; Monitorização fisiológica; Prognóstico

Estudo realizado na unidade de terapia intensiva, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 22 de Março de 2012

Aceito em 17 Julho de 2012

Autor correspondente:

Alexandre Toledo Maciel
Disciplina de Emergências Clínicas do Instituto Central do Hospital das Clínicas
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, sala 5.023 - Cerqueira César
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: toledomaciel2003@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O manejo dos distúrbios ácido-básicos de pacientes críticos é parte importante do tratamento. A abordagem físico-química, proposta por Stewart⁽¹⁾ e modificada por Figge,⁽²⁾ vem ganhando crescente reconhecimento como ferramenta útil para interpretação dos complexos distúrbios ácido-básicos. Nessa abordagem, duas variáveis, além da pressão arterial de gás carbônico (PaCO₂), são consideradas determinantes da concentração de H⁺ e, conseqüentemente, do pH. Essas duas variáveis

constituem a diferença de íons fortes (SID, do inglês *strong ion difference*) e a concentração total de ácidos fracos não voláteis. O SID é a diferença entre os cátions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}) e ânions (Cl^- e lactato $^-$) completamente dissociados, normalmente encontrados em soluções fisiológicas. Em condições normais, a concentração total de ácidos fracos não voláteis é a soma de albumina e fosfato, ambos apenas parcialmente dissociados em pHs compatíveis com a vida humana.

A variação do SID extracelular parece ser o principal determinante do estado ácido-básico metabólico de pacientes críticos.⁽³⁾ Diminuições do SID induzem à dissociação da água e aumentam as concentrações de prótons livres (diminuindo, assim, o pH), para manter a eletroneutralidade. Aumentos no SID induzem aumentos no pH na razão oposta. O rim tem importante papel na homeostase ácido-básica. De ponto de vista físico-químico, isso ocorre fundamentalmente em razão de mudanças no SID urinário (SIDu). Na fisiologia normal, os valores do SID plasmático e do SIDu são os mesmos (aproximadamente 42 mEq/L),⁽³⁾ e, na urina, o SID = $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-]$. Em condições normais, os rins respondem à diminuição no SID plasmático aumentando a excreção de amônia (NH_4^+), sendo este o mecanismo principal de aumento de carga ácida urinária.⁽⁴⁻⁶⁾ Para contrabalançar a excreção de NH_4^+ e manter a eletroneutralidade, a excreção urinária de Cl^- é aumentada em relação à de Na^+ e K^+ , diminuindo o SIDu.

Apesar de ainda haver muitas dúvidas em relação à abordagem físico-química,⁽⁷⁾ especialmente em relação ao seu racional fisiológico, ela tem ganhado popularidade em terapia intensiva nos últimos anos.⁽⁸⁾ Entretanto, seu uso tem sido geralmente restrito ao SID plasmático, e poucos estudos têm focado no SIDu e nas informações relevantes que este pode oferecer.⁽⁹⁻¹¹⁾ Geralmente a mensuração dos eletrólitos urinários é utilizada na unidade de terapia intensiva (UTI) para diagnóstico diferencial das disnatremias, para o diagnóstico diferencial de lesão renal aguda (LRA) pré-renal *versus* necrose tubular aguda (NTA) e para a determinação etiológica de acidoses metabólicas hiperclorêmicas. No entanto, esses marcadores urinários ainda precisam ser adequadamente estudados e validados em Terapia Intensiva. Com frequência, pacientes críticos recebem grande volume de soluções com SID baixo (por exemplo, soro fisiológico), além da produção endógena de sulfatos, fosfatos, lactato, cetóácidos e outros componentes que aumentam a carga ácida e diminuem o SID plasmático. De acordo com a abordagem ácido-básica de Stewart, rins normais devem produzir urina com SIDu baixo, para manter o SID plasmático estável. Rins lesionados, ao contrário, não devem responder com a excreção adequada de amônia e produzir urina com SID mais alto, contribuindo para intensificar a acidose metabólica.

Em um estudo prévio,⁽¹²⁾ demonstramos que sobreviventes de UTI apresentaram ajuste progressivo do perfil ácido-básico metabólico, em oposição àqueles que foram a óbito. No presente estudo, objetivamos avaliar diariamente os eletrólitos urinários e o SIDu em sobreviventes e não sobreviventes em UTI, simultaneamente a outros parâmetros rotineiramente observados para avaliar o *status* ácido-básico e a função renal. Neste estudo preliminar, o objetivo foi descrever as possíveis diferenças da bioquímica urinária de sobreviventes e não sobreviventes na UTI nos primeiros 4 dias de internação. A hipótese do presente estudo é de que a monitorização de eletrólitos urinários pode ser útil na distinção de pacientes que desenvolverão LRA nos primeiros 4 dias de UTI e apresentarão prognóstico desfavorável durante a permanência na UTI.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), protocolo número 0093/11, e a necessidade de termo de consentimento foi dispensada pelo mesmo comitê. O estudo foi conduzido prospectivamente em uma única UTI com seis leitos, que, ocasionalmente, recebe pacientes cirúrgicos e de trauma. As amostras de sangue utilizadas neste estudo foram coletadas rotineiramente, uma vez ao dia, entre as 20 e 22 horas, de todos os pacientes hospitalizados na UTI. As análises laboratoriais incluíram gasometria arterial, lactato, uréia, creatinina, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , fósforo e albumina. Além disso, a partir de outubro de 2009, incluiu-se uma amostra isolada de urina como parte dos exames de rotina. Contudo, essa amostra foi coletada apenas de pacientes com sonda vesical no momento da coleta de sangue. Nessa amostra isolada de urina, foram mensurados Na^+ (NaU), K^+ (KU), Cl^- (CIU) e creatinina (CrU) e um *clearance* da creatinina de 2 horas foi medido utilizando-se o volume urinário das 20 às 22 horas (a bolsa coletora era esvaziada a cada 2 horas na UTI). Além disso, o SIDu, o *standard base excess* (SBE), o SID aparente (SIDa), o SID efetivo (SIDE), o *strong ion gap* (SIG) e a fração de excreção de sódio (FENa) foram calculados diariamente (ver fórmulas abaixo). Conforme o objetivo deste estudo, analisaram-se apenas os pacientes que tiveram uma sonda vesical inserida antes ou no momento da admissão na UTI e que mantiveram a sonda durante os primeiros 4 dias na UTI. Excluíram-se os pacientes que, nos primeiros 4 dias de UTI, tiveram alta, vieram a óbito, necessitaram de terapia de substituição renal, ou tiveram a sonda vesical removida. Os pacientes com hematúria maciça, irrigação vesical, neobexiga, transplante renal, ou insuficiência renal crônica e aqueles que foram readmitidos na UTI ou

transferidos para outra unidade também foram excluídos. A inserção e a remoção da sonda vesical ficou a critério do médico assistente, não sendo influenciada pelo presente estudo.

O perfil demográfico dos pacientes, comorbidades associadas, escore de gravidade (*Simplified Acute Physiology Score 3 - SAPS 3*⁽¹³⁾ e *Sequential Organ Failure Assessment - SOFA*⁽¹⁴⁾), débito urinário em 24 horas, balanço hídrico, uso de vasopressores, bicarbonato, diuréticos, necessidade de ventilação mecânica durante os 4 dias de observação e diálise após os 4 dias de observação foram registrados.

Diagnóstico de LRA

A LRA foi definida utilizando-se a classificação AKIN (de *Acute Kidney Injury Network*)⁽¹⁵⁾ - somente pela creatinina - durante os 4 dias de observação. A creatinina mais baixa nas primeiras 48 horas antes da internação foi considerada a função renal *baseline*. Para pacientes sem medida de creatinina nas 48 horas prévias, o valor da creatinina no momento da internação foi considerado o valor *baseline*. Para os objetivos deste estudo, os pacientes foram classificados como portadores de LRA se qualquer estágio da classificação de LRA pelo AKIN fosse atingida durante os 4 dias de observação.

Técnicas laboratoriais e cálculos

Todas as amostras foram analisadas no laboratório central da instituição. As concentrações séricas de Na⁺, K⁺, Ca²⁺ e Cl⁻ foram calculadas utilizando-se a técnica direta de eletrodo íon-seletivo. O Mg²⁺ foi medido pela técnica colorimétrica, e o fósforo pela técnica com ultravioleta. A ureia foi medida com técnica cinética; a albumina com técnica colorimétrica com bromocresol. NaU, KU e CIU também foram calculados pela técnica direta de eletrodo íon-seletivo, enquanto a creatinina foi medida, no soro e na urina, por meio de técnica colorimétrica. A gasometria arterial e o lactato foram analisados no equipamento OMNI (Roche Diagnostics System, F. Hoffmann-La Roche Ltda., Basel, Suíça). Os valores para SBE, SIDA, SIDe, SIG e FENa foram calculados utilizando as fórmulas padrões: SBE (equação de Van Slyke) (mEq/L) = $0,9287 \times (\text{HCO}_3^- \text{ (mmol/L)} - 24,4 + 14,83 \times [\text{pH} - 7,4])$; SIDA (mEq/L) = $\text{Na}^+ \text{ (mEq/L)} + \text{K}^+ \text{ (mEq/L)} + \text{Ca}^{2+} \text{ (mEq/L)} + \text{Mg}^{2+} \text{ (mEq/L)} - [\text{Cl}^- \text{ (mEq/L)} + \text{lactato}^- \text{ (mEq/L)}]$; SIDe (mEq/L) = $2,46 \times 10^{-8} \times \text{PCO}_2 / 10^{\text{pH}} + [\text{albumina (g/L)} \times (0,123 \times \text{pH} - 0,631)] + [(\text{fosfato (mg/dL)} / 3) \times (0,309 \times \text{pH} - 0,469)]$; SIG (mEq/L) = SIDA - SIDe; FENa (%) = $[(\text{NaU (mEq/L)} / \text{Na}^+ \text{ (mEq/L)}) / (\text{CrU (mg/dL)} / \text{creatinina (mg/dL)})] \times 100$.

Análise estatística

Dados quantitativos foram analisados para normalidade por meio do teste Kolmogorov-Smirnov. Dados paramétricos

são apresentados como médias \pm desvios padrão e foram analisados por meio do teste *t* de *student* para variáveis não pareadas. As variáveis não paramétricas são apresentadas como médias com percentis 25 e 75 e foram analisadas utilizando teste de Mann-Whitney. A correção modificada de Bonferroni para comparações múltiplas foi usada para comparar as variáveis entre os sobreviventes e não sobreviventes durante os 4 dias do estudo, e o valor de *p* utilizado para significância em comparações diárias foi de 0,0125. O teste de Friedman foi utilizado para analisar os dados sequenciais pelos dias dentro dos grupos de sobreviventes e não sobreviventes durante os 4 dias de análise. Esses conjuntos de dados também foram comparados por meio da correção de Bonferroni, resultando no nível de significância para teste de Friedman de 0,0125. As análises *post-hoc* foram realizadas com teste de Dunnett utilizando nível de significância de 0,05. Os gráficos de dados não paramétricos são apresentados com *box-and-whisker plots* (os *whiskers* representam os percentis 10 e 90). Dados qualitativos são mostrados como ocorrências e percentagens, tendo sido analisados por meio dos testes do χ^2 e exato de Fisher, conforme apropriado. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para determinar correlações entre variáveis não paramétricas. O pacote estatístico comercial *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 18,0 (Chicago, IL) foi utilizado para as análises.

RESULTADOS

Dos 235 pacientes internados na UTI de outubro de 2009 a novembro de 2010, 50 preenchem os critérios de inclusão e fizeram parte da análise (Figura 1). As principais características dos pacientes são apresentadas na tabela 1. Onze pacientes (22%) vieram a óbito na UTI. Os sobreviventes e não sobreviventes da UTI não diferiram em idade, sexo, diagnóstico ou escore de SAPS 3 no momento da internação na UTI. Do mesmo modo, não houve diferença entre os dois grupos na porcentagem de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, vasopressores ou bicarbonato durante o período observacional. Uma porcentagem mais alta de não sobreviventes recebeu diuréticos durante o período de observação, e um percentual maior de não sobreviventes foi submetido à terapia de substituição renal após o período de seguimento.

Os marcadores tradicionais de função renal foram comparados entre os sobreviventes e os não sobreviventes durante o período observacional (Tabela 2). A uréia foi significativamente maior em não sobreviventes durante todos os dias, com exceção do primeiro dia. A creatinina foi significativamente maior e o *clearance* de creatinina de 2 horas foi significativamente menor em não sobreviventes apenas no quarto

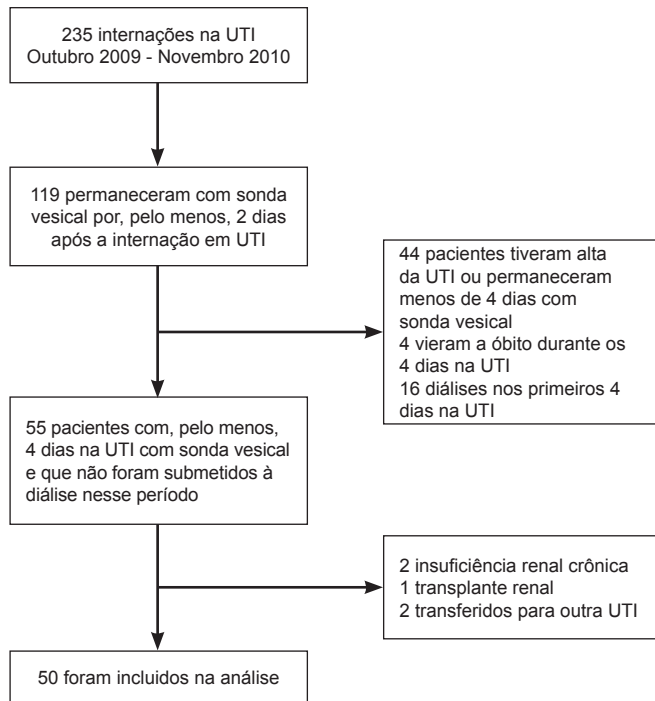


Figura 1 - Fluxograma de pacientes incluídos na análise. UTI - unidade de terapia intensiva.

dia. Durante todo o período de observação, a diurese de 24 horas, a média de 24 horas de fluxo urinário, a administração de fluidos e o balanço hídrico foram similares entre os grupos. No grupo de não sobreviventes, uma alta proporção de pacientes desenvolveu LRA (7 do total de 11 pacientes no grupo de não sobreviventes (64%), comparados a 7 de 39 pacientes no grupo de sobreviventes(18%); $p < 0,01$).

No dia 1, CIU e NaU foram significativamente mais baixos em pacientes que desenvolveram LRA durante o período de observação em ambos os grupos (Figura 2A). CIU e NaU apresentaram-se mais baixos em não sobreviventes em comparação aos sobreviventes no dia 1 (Figuras 2B e 2C), fato que se restringiu a pacientes que desenvolveram LRA durante os 4 dias de observação (Figura 2A). Na maioria dos pacientes que desenvolveu LRA durante os 4 dias de seguimento, a FENa foi $< 1\%$ em ambos os grupos (Figura 3). No dia 1, o SIDu foi mais alto em pacientes que desenvolveram LRA durante os 4 dias de observação também em ambos os grupos (Figura 4).

Os padrões de SIDu e SIDa foram comparados na figura 5. Nos sobreviventes, o SIDu foi similar ao SIDa no dia 1 e diminuiu significativamente no dia 2. Nos não sobreviventes, o SIDu foi superior ao SIDa durante todo período observacional. CIU e NaU tenderam a ser mais altos em sobreviventes do que em não sobreviventes em todos os dias (Figuras 2B e 2C). Por outro lado, o KU tendeu a

Tabela 1 - Características dos pacientes e resultados

	Grupo total (N=50)	Sobreviventes (N=39)	Não sobreviventes (N=11)	Valor de p *
Características gerais				
Idade (anos)	49 ± 16	47 ± 16	56 ± 13	0,113
Gênero masculino - N (%)	23 (46)	16 (41)	7 (64)	0,305
SAPS 3	47 ± 15	47 ± 16	46 ± 14	0,788
SOFA total primeiro dia	6 (4-8)	7 (5-8)	6 (3-9)	0,754
Peso ideal (kg)	57 ± 9	56 ± 9	59 ± 8	0,372
Comorbidades				
Insuficiência cardíaca - N (%)	5 (10)	3 (8)	2 (18)	0,301
DPOC - N (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	1,000
Cirrose - N (%)	2 (4)	2 (5)	0 (0)	1,000
Diagnóstico na internação				
Síndrome séptica - N (%)	17 (34)	13 (33)	4 (37)	0,821
Síndromes neurológicas - N (%)	18 (36)	14 (36)	4 (36)	
AVC - N (%)	11 (22)	8 (21)	3 (27)	
Traumatismo crânio-encefálico - N (%)	4 (8)	4 (10)	0 (0)	
Convulsões - N (%)	3 (6)	2 (5)	1 (9)	
Insuficiência respiratória - N (%)	8 (16)	7 (18)	1 (9)	
Pós-operatório - N (%)	5 (10)	4 (10)	1 (9)	
Outros - N (%)	2 (4)	1 (3)	1 (9)	
Suporte de UTI				
Ventilação mecânica - N (%)	36 (72)	29 (74)	7 (64)	0,476
Vasopressores/inotrópicos - N (%)	20 (40)	16 (41)	4 (36)	1,000
Diuréticos - N (%)	24 (48)	15 (38)	9 (81)	0,028
Bicarbonato - N (%)	3 (6)	1 (3)	2 (18)	0,221
Terapia de substituição renal após o dia 4 - N (%)	8 (16)	2 (5)	6 (54)	$< 0,001$
Resultados				
Tempo de permanência em UTI	10 (7-16)	10 (7-16)	7 (6-31)	0,916
Morte hospitalar - N (%)	14 (28)	3 (8)	11 (100)	-

SAPS - Simplified Acute Physiology Score; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica; AVC - acidente vascular cerebral; UTI - unidade de terapia intensiva. Síndrome séptica denota sepse grave e choque séptico. * valor de p das comparações entre sobreviventes e não sobreviventes.

ser maior em não sobreviventes (Figura 2D). Nos sobreviventes, o NaU foi significativamente maior nos dias 3 e 4 do que no dia 1. A média de 24 horas do fluxo urinário foi correlacionada positivamente com CIU e NaU ($r=0,330$; $p < 0,001$ e $r=0,344$; $p < 0,001$, respectivamente), e a creatinina foi correlacionada negativamente com CIU e NaU ($r= -0,517$; $p < 0,001$ e $r=-0,438$; $p < 0,001$, respectivamente). Uma correlação significativamente negativa foi encontrada entre KU e a média de fluxo urinário de 24 horas ($r=-0,237$; $p < 0,01$), porém, não houve correlação entre KU e creatinina ($r=0,059$; $p=0,412$).

Tabela 2 - Parâmetros clássicos para avaliação da função renal dos pacientes, categorizados conforme sobrevivida na unidade de terapia intensiva

		Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Valor de p*
Ureia (mg/dL)	Sobreviventes	40 (22-60)	48 (20-64)	34 (18-64)	38 (20-68)	0,910
	Não sobreviventes	70 (48-100)	86 (40-104)**	84 (36-118)**	80 (34-114)**	0,968
Creatinina (mg/dL)	Sobreviventes	0,73 (0,57-1,11)	0,73 (0,58-1,01)	0,68 (0,52-1,04)	0,61 (0,50-1,09)	0,592
	Não sobreviventes	1,10 (0,76-1,43)	0,98 (0,76-1,46)	0,90 (0,68-1,79)	0,91 (0,76-1,87)**	0,964
Volume infundido nas 24 h (mL)	Sobreviventes	2074 (1501-2901)	1805 (1314-3042)	1906 (1566-2619)	2044 (1422-2670)	0,779
	Não sobreviventes	2073 (1495-3242)	1969 (1396-2802)	1468 (571-1984)	1907 (709-2518)	0,609
Débito urinário nas 24 horas (mL)	Sobreviventes	1370 (910-2200)	1565 (1120-2742)	1730 (1035-2565)	1755 (875-3360)	0,546
	Não sobreviventes	1100 (730-2440)	1100 (600-2090)	1140 (900-2820)	1620 (585-2480)	0,992
Fluxo urinário - 24 horas (mL/kg/h)	Sobreviventes	1,0 (0,6-1,6)	1,1 (0,8-2,0)	1,3 (0,8-1,9)	0,9 (0,5-2,7)	0,610
	Não sobreviventes	0,9 (0,5-1,6)	0,7 (0,4-1,3)	0,8 (0,6-1,8)	1,0 (0,4-1,7)	0,994
Balanço hídrico (mL)	Sobreviventes	604 (-136-1313)	295 (-516-982)	350 (-796-947)	424 (-533-1060)	0,386
	Não sobreviventes	935 (128-1343)	592 (-586-1373)	-562 (-1149-590)	47 (-388-831)	0,233
Clearance de creatinina 2 horas (mL/min)	Sobreviventes	94 (46-177)	113 (57-218)	77 (39-154)	118 (72-157)	0,298
	Não sobreviventes	61 (28-110)	45 (18-98)	56 (33-100)	31 (23-43)**	0,321
SOFA renal	Sobreviventes	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,861
	Não sobreviventes	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0,2)	0,988

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*. * Teste de Friedman ao longo do tempo; ** $p < 0,0125$ versus grupo de sobreviventes, teste de Mann-Whitney com correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

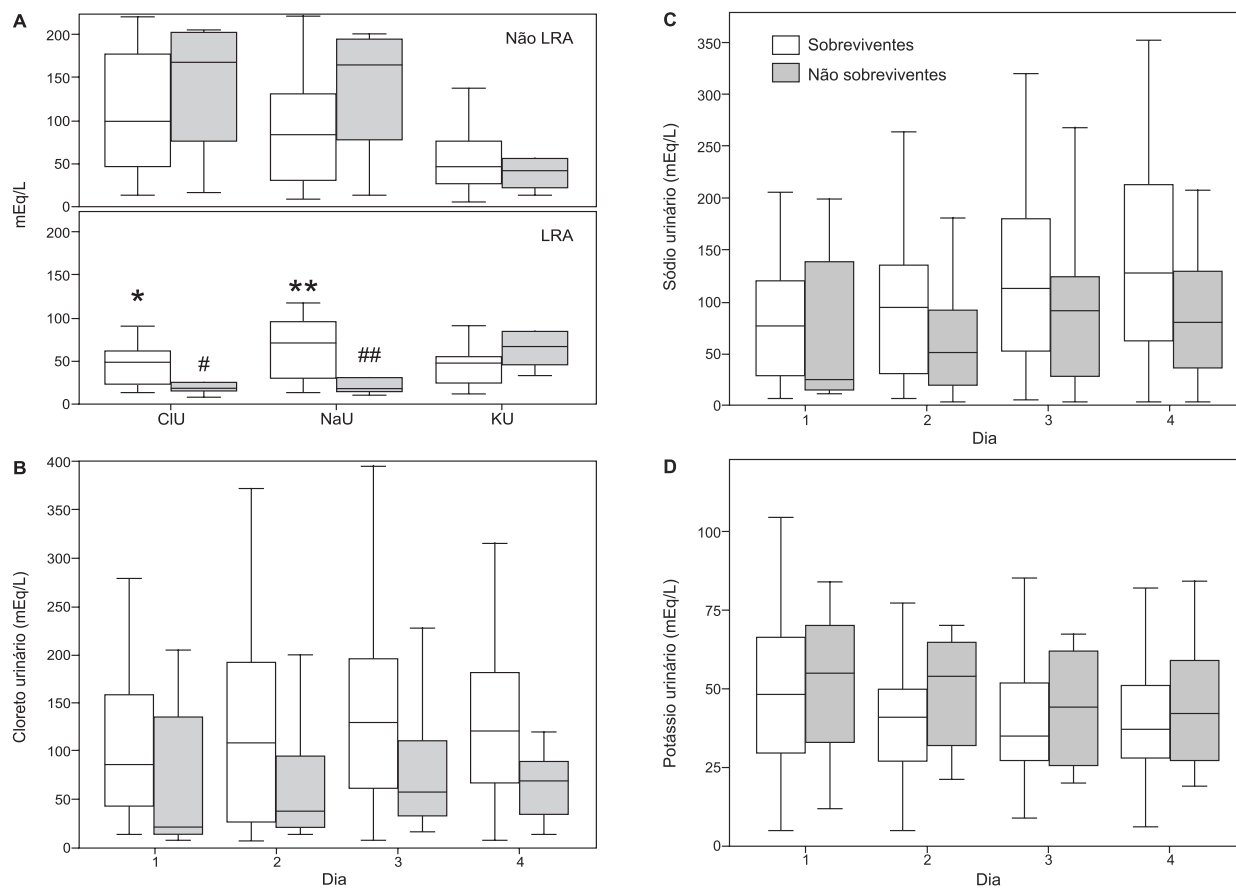


Figura 2 - (A) Eletrólitos urinários no primeiro dia em pacientes que desenvolveram ou não lesão renal aguda durante os 4 dias de observação, nos sobreviventes e não sobreviventes. (B, C e D) Eletrólitos urinários durante os 4 dias de observação nos sobreviventes e não sobreviventes. LRA - lesão renal aguda; CIU - cloreto urinário; NaU - sódio urinário; KU - potássio urinário. Diferença entre sobreviventes com LRA e sem LRA: * CIU ($p=0,001$); ** NaU ($p=0,01$). Diferença entre não sobreviventes com LRA e sem LRA: # CIU ($p=0,04$); ## NaU ($p=0,05$). Diferença entre os dias: B - CIU ($p=0,260$ para sobreviventes e $p=0,607$ para não sobreviventes); C - NaU ($p=0,011$ para sobreviventes e $p=0,844$ para não sobreviventes). D - KU ($p=0,317$ para sobreviventes e $p=0,756$ para não sobreviventes).

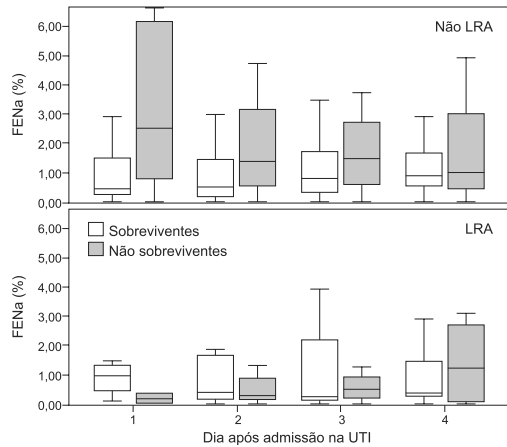


Figura 3 - Fração de excreção de sódio em pacientes que desenvolveram ou não lesão renal aguda durante os 4 dias de observação em ambos os grupos, sobreviventes e não sobreviventes. FENa - fração de excreção de sódio; LRA - lesão renal aguda; UTI - unidade de terapia intensiva.

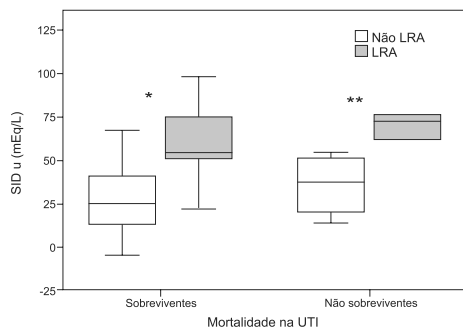


Figura 4 - Diferença de íons fortes urinários no primeiro dia em pacientes que desenvolveram ou não lesão renal aguda durante os 4 dias de observação em ambos os grupos, sobreviventes e não sobreviventes. SIDu - diferença de íons fortes urinário. LRA - lesão renal aguda; UTI - unidade de terapia intensiva. Diferença em sobreviventes com LRA e sem LRA: * p=0,002. Diferença em não sobreviventes com LRA e sem LRA: ** p=0,05.

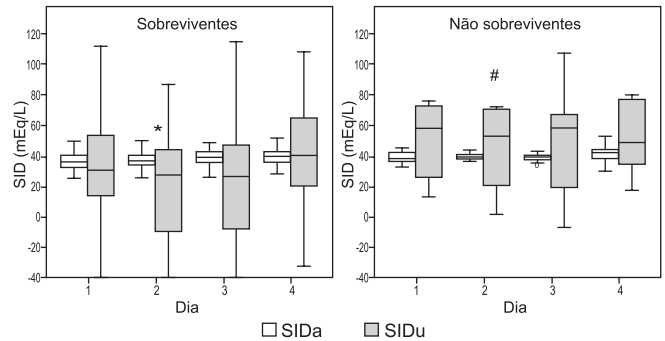


Figure 5 - Diferença de íons fortes no plasma (SIDa) e na urina (SIDu) durante o período de observação de 4 dias em sobreviventes e não sobreviventes. Diferença entre os dias em sobreviventes: SIDa (p=0,184) e SIDu (p=0,062). Diferença entre os dias em não sobreviventes: SIDa (p=0,584) e SIDu (p=0,923). No dia 2, diferença entre SIDa e SIDu em sobreviventes (*p<0,0125). No dia 2, diferença de SIDu entre sobreviventes e não sobreviventes (#p<0,0125).

Na tabela 3, variáveis ácido-básicas séricas tradicionais e físico-químicas foram comparadas entre os sobreviventes e não sobreviventes durante os 4 primeiros dias na UTI. Durante esse tempo, os sobreviventes tiveram um aumento significativo no pH e no SBE, que foram associados a aumentos não significativos no SIDa e no SDe e a diminuições nas concentrações de ácidos fracos (albumina e fosfato). Nem o lactato nem o SIG foram diferentes ao longo dos dias dentro dos grupos e entre os grupos. Tanto o Na⁺ como o Cl⁻, principais determinantes do SID, mostraram progressiva tendência de aumento nos dois grupos. O fosfato foi significativamente maior em não sobreviventes comparado com sobreviventes no dia 4.

Tabela 3 - Características físico-químicas séricas dos pacientes, categorizadas de acordo a sobrevida na unidade de terapia intensiva

		Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Valor de p *
pH	Sobreviventes	7,37 (7,32-7,42)	7,38 (7,34-7,41)	7,40 (7,37-7,43)**	7,42 (7,39-7,44)**	<0,001
	Não sobreviventes	7,38 (7,35-7,45)	7,40 (7,37-7,48)	7,40 (7,39-7,42)	7,39 (7,36-7,42)	0,662
PCO ₂ (mm Hg)	Sobreviventes	37 (31-43)	40 (34-46)	39 (33-47)	38 (32-44)	0,702
	Não sobreviventes	39 (34-42)	39 (34-43)	40 (36-46)	40 (34-44)	0,949
SBE (mEq/L)	Sobreviventes	-3,0 (-6,3-0,13)	-2,0 (-4,6-1,0)	-0,5 (-3,9-1,6)	-0,3 (-2,1-3,1)**	0,006
	Não sobreviventes	-2,4 (-4,1-3,5)	0,3 (3,2-4,8)	-0,1 (-2,5-1,9)	-1,4 (-3,6-2,5)	0,776
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	Sobreviventes	21 (18-25)	23 (20-26)	23 (20-26)	24 (21-27)	0,033
	Não sobreviventes	22 (21-27)	24 (22-28)	25 (22-27)	23 (21-27)	0,802
Lactato (mEq/L)	Sobreviventes	1,9 (1,5-2,5)	2,0 (1,5-2,4)	1,8 (1,4-2,3)	1,6 (1,3-2,5)	0,476
	Não sobreviventes	2,4 (1,8-3,8)	2,3 (1,9-3,4)	2,8 (2,2-4,1)	1,9 (1,2-3,2)	0,067
SIDa (mEq/L)	Sobreviventes	36 (33-41)	36 (34-40)	39 (35-42)	40 (36-43)	0,184
	Não sobreviventes	39 (37-44)	39 (38-43)	39 (37-41)	42 (38-46)	0,584
SDe (mEq/L)	Sobreviventes	29 (27-36)	32 (29-36)	33 (29-37)	34 (30-37)	0,218
	Não sobreviventes	33 (30-37)	35 (28-37)	35 (30-37)	35 (29-36)	0,999
SIG (mEq/L)	Sobreviventes	5,2 (2,8-8,6)	4,3 (2,9-6,9)	5,1 (3,0-7,9)	4,5 (3,3-6,5)	0,886
	Não sobreviventes	4,5 (1,5-10,0)	5,7 (2,6-7,7)	4,5 (3,8-9,0)	7,7 (3,5-13,5)	0,489
Albumina ⁻ (mEq/L)	Sobreviventes	8,1 (7,0-8,9)	7,6 (6,7-8,5)	7,3 (6,9-8,4)	7,6 (7,1-8,6)	0,026
	Não sobreviventes	6,9 (5,7-9,4)	7,0 (5,8-9,6)	7,8 (5,3-9,2)	7,0 (5,5-8,2)	0,859
PO ₄ ⁻² (mEq/L)	Sobreviventes	1,9 (1,3-2,4)	1,3 (1,2-1,7)**	1,2 (1,0-1,7)**	1,5 (1,3-1,9)	0,001
	Não sobreviventes	2,0 (1,6-3,2)	1,5 (1,1-2,8)	1,7 (1,1-2,5)	2,3 (1,4-2,6)***	0,338

PCO₂ - pressão parcial arterial de gás carbônico; SBE - standard base excess; HCO₃⁻ - bicarbonato; SIDa - diferença de íons fortes aparente; SDe - diferença de íons fortes efetiva; SIG - strong ion gap; PO₄⁻² - fosfato. * Teste de Friedman ao longo do tempo; ** p< 0,05 versus dia 1, análise post-hoc de Dunnett; *** p<0,0125 versus grupo de sobreviventes, teste de Mann-Whitney com correção de Bonferroni para comparações múltiplas.

DISCUSSÃO

Neste estudo preliminar, foi descrito o perfil urinário bioquímico de um pequeno grupo de pacientes críticos paralelamente a outros parâmetros frequentemente utilizados para avaliação ácido-básica e da função renal. Nesta coorte, a incidência de LRA utilizando a classificação AKIN pela creatinina foi significativamente mais alta em não sobreviventes durante o período observacional (64 *versus* 18% nos sobreviventes). A diferença tornou-se evidente no dia 4 (Tabela 2) e foi associada à maior porcentagem de não sobreviventes que necessitaram de terapia de substituição renal após 4 dias de seguimento (Tabela 1). As figuras 2 e 4 sugerem que os baixos valores de NaU e CIU e um valor alto de SIDu no dia 1 estiveram frequentemente presentes em pacientes que tiveram LRA nos primeiros 4 dias na UTI. Apesar de a mediana do SOFA renal ter sido 0 nos dois grupos durante os 4 dias de observação, os baixos níveis de CIU e de NaU (Figuras 2B e 2C), os altos níveis de KU (Figura 2D) e de SIDu (Figura 5), bem como valores mais elevados de uréia, fosfato e o baixo *clearance* de creatinina demonstraram que a maioria dos não sobreviventes apresentou algum grau de disfunção renal desde o início do estudo, mesmo com creatinina normal. Um recente estudo de Beier et al.⁽¹⁶⁾ também demonstrou que a uréia mais elevada pode ser um forte preditor de mortalidade em pacientes críticos, independentemente de valores normais de creatinina.

Um dos usos clínicos clássicos da bioquímica urinária é para diferenciar uma disfunção renal reversível (“pré-renal”) da NTA. O potencial uso de eletrólitos urinários como parâmetro para guiar a reposição volêmica para reverter a LRA foi recentemente revisto.⁽¹⁷⁾ Apesar de não se pretender determinar a reversibilidade pela avaliação dos eletrólitos urinários, os dados acerca dos eletrólitos urinários deste estudo poderiam refletir a diminuição de pressão de perfusão glomerular, que constitui o principal mecanismo associado à diminuição da excreção do sódio e do cloreto urinários. Nos pacientes deste estudo com evidência de diminuição da taxa de filtração glomerular, baixos valores de NaU e CIU também sugerem capacidade tubular renal preservada para reabsorção de sódio e cloreto. Apesar do uso de diuréticos em nossa coorte, encontrou-se baixo FENa (<1%) (Figura 3) e baixa fração de excreção de uréia (FEUr<35%) (dado não apresentado) em pacientes com LRA, tanto em sobreviventes como em não sobreviventes. NaU mais baixo e KU mais alto em não sobreviventes (Figura 2) podem ser devidos, em parte, à intensificação da troca de Na⁺ e K⁺ em túbulos distais, indicando uma resposta tubular adequada e ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Este estudo está de acordo com dados de estudos anteriores, que também sugerem que uma perda da pressão da

filtração glomerular explica, em grande parte, os achados bioquímicos urinários em LRA, mesmo com aumento do fluxo sanguíneo renal total, como ocorre na sepse hiperdinâmica.⁽¹⁸⁾ Uma revisão recente também focou na hemodinâmica glomerular como tendo papel central na patogênese da LRA,⁽¹⁹⁾ o que é consistente com a suposição de que lesões renais em pacientes críticos, especialmente nos sépticos, são mais funcionais do que estruturais.⁽²⁰⁾ Assim, NaU e CIU parecem monitorar a função glomerular, e o SIDu pode ser visto como um indicador da capacidade tubular de acidificação, sinalizando uma acidificação urinária disfuncional precoce em LRA.

O SIDu como monitor da função renal na presença de acidose metabólica, foi avaliado recentemente.^(9,11) Masevicius et al.⁽¹¹⁾ relataram que a maior parte dos pacientes críticos com acidose metabólica mostrou compensação renal inapropriada devido à minoria deles apresentar valores negativos de SIDu. No entanto, acredita-se que a diminuição do SIDu abaixo do nível do SID plasmático (ou seja, valores de SIDu ainda positivos), como ocorrido na maioria dos sobreviventes deste estudo (Figura 5), é uma resposta renal apropriada, pois a maioria dos sobreviventes não apresentou LRA de acordo com a classificação de AKIN pela creatinina. Em concordância com esses resultados, encontrou-se que o SIDu negativo é bastante raro em não sobreviventes (Figuras 4 e 5), um achado que, provavelmente, está relacionado à alta prevalência de LRA nesse grupo. Não foram separados os pacientes com e sem acidose metabólica pura, o que também poderia explicar, pelo menos em parte, a diferença entre este estudo e o de Masevicius et al. Moviat et al.⁽⁹⁾ também propuseram que a LRA é associada a valores mais altos de SIDu em pacientes com acidose metabólica. Seus achados foram limitados por uma medição única por paciente de SIDu simplificado (NaU - CIU) e pela utilização de uma definição simples de insuficiência renal, pois foi utilizada apenas uma medição isolada de creatinina. Neste nosso estudo, é reiterada a noção de que a bioquímica urinária simples pode ser utilizada a partir do primeiro dia de internação na UTI para auxiliar no monitoramento da função renal, e também parece ter um papel importante em prever o desenvolvimento de LRA.

Apesar de o uso de diuréticos afetar diretamente a composição dos eletrólitos urinários, aumentando o NaU na LRA transitória e na persistente,⁽²¹⁾ no presente estudo, não foram excluídos os pacientes que utilizaram diuréticos durante o período observacional. O principal motivo para a não exclusão foi que os diuréticos são frequentemente utilizados no tratamento de pacientes críticos. Uma maior proporção de pacientes utilizou diuréticos no grupo de não sobreviventes, achado que deve ser interpretado com cautela. Primeiramente, nenhuma relação causal poderia ser identificada entre o uso de diuréticos

cos e o aumento na mortalidade. Acredita-se que os diuréticos poderiam explicar parcialmente o débito urinário semelhante entre sobreviventes e não sobreviventes. Em relação à interpretação dos eletrólitos urinários, acredita-se que, dado o débito urinário similar entre os grupos, os baixos níveis de NaU e CIU em não sobreviventes podem ser vistos como uma redução da capacidade de excreção de Na^+ e Cl^- que não foi adequadamente resolvida, mesmo com a administração de mais diuréticos. Diuréticos de alça aumentam a acidificação urinária pelo aumento da excreção de NH_4^+ e Cl^- em relação a Na^+ e K^+ .⁽²²⁾ Deste modo, SIDu mais alto e NaU e CIU mais baixos, como encontrados nos não sobreviventes, não poderiam ser atribuídos ao uso mais frequente de diuréticos, mas sim a uma maior prevalência de LRA em não sobreviventes.

Como já demonstrado,^(12,23) os sobreviventes da UTI tiveram uma melhora progressiva no pH, devido principalmente à correção da acidose metabólica. Essa melhora, com aumento diário no SBE, refletiu a combinação de pequenos aumentos do SID plasmático e diminuições nos ácidos fracos (soma de albumina e fostato) (Tabela 3). A diminuição do SIDu (Figura 5) corresponde à contribuição renal para correção da acidose metabólica. Os valores baixos do SIDu refletem a habilidade do rim de excretar NH_4^+ , o principal mecanismo para aumento da excreção ácida.⁽²⁴⁾ Desse modo, nos rins com função preservada, um SIDu mais baixo reflete aumento na excreção de NH_4^+ .

Levando em conta todos os dados relacionados à bioquímica urinária, parece que as principais diferenças entre sobreviventes e não sobreviventes foram associadas ao aumento da prevalência de LRA no último grupo. Portanto, a LRA pode ser vista como uma inabilidade dos rins de lidar com distúrbios metabólicos ácido-básicos, que pode ser detectada antes de aumentos significativos da creatinina ou reduções do débito urinário.

O SIDu mais alto observado em não sobreviventes poderia também ser explicado pelo aumento do nível de ânions não mensuráveis na urina destes pacientes, mesmo com níveis urinários de NH_4^+ apropriados. Entretanto, essa hipótese é pouco provável, já que as concentrações séricas de ânions não mensuráveis avaliadas pelo SIG foram similares nos dois grupos (Tabela 3). O diagnóstico de acidose tubular renal (ATR) é difícil de ser excluído por meio dos dados disponíveis neste estudo. Embora a ATR seja classificada em diferentes tipos, todos são caracterizados por acidose hiperclorêmica associada à presença de SIDu elevado.⁽¹⁰⁾ Muitos medicamentos, incluindo antibióticos frequentemente utilizados na UTI, podem contribuir para alguns tipos de ATR. Considerando que a filtração glomerular é normalmente preservada na ATR, é improvável que essa seja a causa principal de SIDu elevado nos não sobreviventes.

Algumas limitações deste estudo devem ser mencionadas. Primeiro, o tamanho reduzido da amostra, que provavelmente impediu que algumas diferenças reais fossem evidentes, particularmente devido ao fato de que eletrólitos urinários possuem uma ampla faixa de variação de suas concentrações fisiológicas. O uso de diuréticos também é um fator de confusão, que não pôde ser ajustado; porém, como já discutido, na ausência de diuréticos, as diferenças muito provavelmente seriam maiores entre os sobreviventes e não sobreviventes. Além disso, neste estudo, não se objetivou dar uma explicação mais detalhada para valores persistentemente altos de SIDu em não sobreviventes, o que poderia requerer medições diretas do pH e de NH_4^+ na urina, além de outras investigações. Infelizmente, não se obtiveram dados do período anterior à internação na UTI para comparação das quantidades de volume infundidos em sobreviventes e não sobreviventes. Não acreditamos que as diferenças na bioquímica urinária tenham sido devidas a uma maior quantidade de sódio e de cloreto recebidas durante a reposição volêmica nos sobreviventes, anteriormente à internação na UTI. Nossos resultados, porém, não podem excluir tal possibilidade. Durante a estadia na UTI, a quantidade de volume infundido e o balanço hídrico foram similares entre os dois grupos.

É importante enfatizar que, neste estudo, os resultados foram obtidos em uma população selecionada de pacientes críticos. Pacientes muito graves, que vieram a óbito ou que necessitaram de terapia de substituição renal antes do 4º dia na UTI, pacientes com baixo risco de morte ou LRA que tiveram alta da UTI rapidamente e aqueles que foram manejados sem sonda vesical não foram representados neste estudo (Figura 1). Isso pode ser interpretado como viés de seleção e pode explicar a similaridade de muitas variáveis entre os sobreviventes e não sobreviventes, tais como SAPS 3, uso de vasopressor e ventilação mecânica. No entanto, essa similaridade ajuda a demonstrar que, na amostra deste trabalho, o monitoramento bioquímico urinário foi útil para distinguir os pacientes que evoluem mal mas que classicamente seriam considerados portadores de função renal adequada e teriam prognóstico baseado somente em variáveis clássicas, como débito urinário, creatinina sérica (Tabela 2) e escores de gravidade (SAPS 3 e SOFA) (Tabela 1).

CONCLUSÃO

Este estudo não tem poder suficiente para permitir alguma conclusão definitiva em relação aos papéis do SIDu e dos eletrólitos urinários na monitorização de pacientes críticos. Além disso, o tamanho reduzido da amostra impediu uma avaliação mais completa da acurácia no diagnóstico de LRA. No entanto, este estudo preliminar é o primeiro a sugerir

que a monitorização diária de eletrólitos urinários pode ser uma ferramenta potencialmente útil para monitorizar a LRA, em combinação com outros parâmetros simples e facilmente mensuráveis. Devido a essas limitações, este artigo motiva estudos maiores, que avaliarão efetivamente as hipóteses geradas por estes achados iniciais. Na verdade, um estudo prospectivo e observacional mais extenso está em andamento na UTI de nossa Instituição, para avaliar o potencial uso da bioquímica urinária na monitorização da LRA. Esse tópico é de grande interesse para intensivistas e nefrologistas.

Contribuição dos autores

AT Maciel desenhou o estudo e a proposta da pesquisa, coletou os dados e escreveu a primeira versão do manuscrito. M Park coletou e analisou os dados. E Macedo participou do desenho e da proposta do estudo, analisou os dados e escreveu o artigo. Todos os autores concordaram com a versão final do manuscrito e com a submissão para publicação.

ABSTRACT

Objective: Intensive care unit survivors and non-survivors have distinct acid-base profiles. The kidney's regulation of urinary electrolytes and the urinary strong ion difference plays a major role in acid-base homeostasis. The aim of this study was to evaluate the potential utility of daily spot urinary electrolyte

measurement in acid-base and renal function monitoring.

Methods: We prospectively recorded daily plasma acid-base parameters and traditional markers of renal function in parallel with spot urinary electrolyte measurements in patients with urinary catheters admitted to our intensive care unit. Patients who remained in the intensive care unit for at least 4 days with a urinary catheter were included in the study.

Results: Of the 50 patients included in the study, 22% died during their intensive care unit stay. The incidence of acute kidney injury was significantly higher in non-survivors during the 4-day observation period (64% vs. 18% in survivors). Urinary chloride and sodium were lower and urinary strong ion difference was higher on day 1 in patients who developed acute kidney injury among both survivors and non-survivors. Both groups had similar urine output, although non-survivors had persistently higher urinary strong ion difference on all days. Survivors had a progressive improvement in metabolic acid-base profile due to increases in the plasma strong ion difference and decreases in weak acids. These changes were concomitant with decreases in urinary strong ion difference. In non-survivors, acid-base parameters did not significantly change during follow-up.

Conclusions: Daily assessment of spot urinary electrolytes and strong ion difference are useful components of acid-base and renal function evaluations in critically ill patients, having distinct profiles between intensive care unit survivors and non-survivors.

Keywords: Critical care; Acidosis; Water-electrolyte imbalance; Acute kidney injury; Monitoring, physiologic; Prognosis

REFERÊNCIAS

1. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61(12):1444-61.
2. Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med.* 1991;117(6):453-67.
3. Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P. Strong ion difference in urine: new perspectives in acid-base assessment. *Crit Care.* 2006;10(2):137.
4. Goldstein MB, Bear R, Richardson RM, Marsden PA, Halperin ML. The urine anion gap: a clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci.* 1986;292(4):198-202.
5. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, Guterman C, Gupta R. The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med.* 1988;318(10):594-9.
6. Oh M, Carroll HJ. Value and determinants of urine anion gap. *Nephron.* 2002;90(3):252-5.
7. Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(5):F1009-31.
8. Gatz RK, Elbers PW. In defense of the Stewart approach to acid-base analysis. *Kidney Int.* 2010;78(7):711.
9. Moviat M, Terpstra AM, van der Hoeven JG, Pickkers P. Impaired renal function is associated with greater urinary strong ion differences in critically ill patients with metabolic acidosis. *J Crit Care.* 2012;27(3):255-60.
10. Ring T, Frische S, Nielsen S. Clinical review: Renal tubular acidosis—a physicochemical approach. *Crit Care.* 2005;9(6):573-80.
11. 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.
12. 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.
13. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Lapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1345-55. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2006;32(5):796.
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
15. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
16. Beier K, Eppanapally S, Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, et al. Elevation of blood urea nitrogen is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of "normal" creatinine. *Crit Care Med.* 2011;39(2):305-13.
17. Schrier RW. Diagnostic value of urinary sodium, chloride, urea, and flow. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1610-3. Review.

18. Langenberg C, Wan L, Bagshaw SM, Egi M, May CN, Bellomo R. Urinary biochemistry in experimental septic acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3389-97.
19. Bellomo R, Wan L, Langenberg C, Ishikawa K, May CN. Septic acute kidney injury: the glomerular arterioles. *Contrib Nephrol*. 2011;174:98-107. Review.
20. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12(2):R38.
21. Pépin MN, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(4):566-73.
22. Hropot M, Fowler N, Karlmark B, Giebisch G. Tubular action of diuretics: distal effects on electrolyte transport and acidification. *Kidney Int*. 1985;28(3):477-89.
23. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Libório AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med*. 2009;37(10):2733-9.
24. Koeppen BM. The kidney and acid-base regulation. *Adv Physiol Educ*. 2009;33(4):275-81. Review.