

Fernando Godinho Zampieri^{1,2}, Marcelo Park^{1,3}, Otavio Tavares Ranzani¹, Alexandre Toledo Maciel^{1,4}, Heraldo Possolo de Souza¹, Luiz Monteiro da Cruz Neto¹, Fabiano Pinheiro da Silva¹

Ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato é um bom preditor de íon *gap* forte em pacientes enfermos graves: estudo de coorte em nicho

Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate is a good predictor of strong ion gap in critically ill patients: a nested cohort study

RESUMO

Objetivo: Ânion *gap* corrigido e íon *gap* forte são usados comumente para estimar os ânions não medidos. Avaliamos o desempenho do ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato na predição do íon *gap* forte em uma população mista de pacientes enfermos graves. Formulamos a hipótese de que o ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato seria um bom preditor do íon *gap* forte, independentemente da presença de acidose metabólica. Além disso, avaliamos o impacto do íon *gap* forte por ocasião da admissão na mortalidade hospitalar.

Métodos: Incluímos 84 pacientes gravemente enfermos. A correlação e a concordância entre o ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato e o íon *gap* forte foi avaliada utilizando-se os testes de correlação de Pearson, regressão linear, plot de Bland-Altman e pelo cálculo do coeficiente de correlação interclasse. Foram realizadas duas análises de subgrupos: uma para pacientes com excesso de base <-2mEq/L (grupo com baixo excesso de base) e outro grupo de pacientes com excesso de base >-2mEq/L (grupo com alto excesso de base). Foi realizada uma regressão logística para

avaliar a associação entre os níveis de íon *gap* forte na admissão e a mortalidade hospitalar.

Resultados: Houve correlação muito forte e uma boa concordância entre o ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato e o íon *gap* forte na população geral ($r^2=0,94$; bias 1,40; limites de concordância de -0,75 a 3,57). A correlação foi também elevada nos grupos com baixo excesso de base ($r^2=0,94$) e alto excesso de base ($r^2=0,92$). Estavam presentes níveis elevados de íon *gap* forte em 66% da população total e 42% dos casos do grupo alto excesso de. Íon *gap* forte não se associou com a mortalidade hospitalar, conforme avaliação pela regressão logística.

Conclusão: O ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato e o íon *gap* forte tiveram uma excelente correlação. Os ânions não medidos estão frequentemente elevados em pacientes gravemente enfermos com excesso de base normal. Entretanto, não ocorreu associação entre os ânions não medidos e a mortalidade hospitalar.

Descritores: Equilíbrio ácido-base/fisiologia; Estado terminal; Análise química do sangue; Albumina sérica/sangue; Fosfatos/sangue; Lactatos/sangue; Prognóstico

1. Disciplina de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - USP - São Paulo (SP), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.
3. Instituto de Ensino e Pesquisa, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
4. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital São Camilo - São Paulo (SP), Brasil.

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

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 13 de agosto de 2013
Aceito em 22 de agosto de 2013

Autor correspondente:

Fernando Godinho Zampieri
Disciplina de Emergências Clínicas
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 5º andar
CEP: 05403-000 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: fgzampieri@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130036

INTRODUÇÃO

É crucial avaliar a condição acidobásica de pacientes gravemente enfermos, já que ela implica considerações prognósticas e terapêuticas.⁽¹⁻⁵⁾ Níveis elevados de ânions não medidos é uma causa comum de acidose metabólica nesses

pacientes e podem estar relacionados ao prognóstico.^(3,6) As duas formas mais comuns de estimar os ânions não medidos são o cálculo do ânion *gap* (AG) e a abordagem físico-química do cálculo do íon *gap* forte (SIG, do inglês *strong ion gap*), conforme descrito por Stewart.^(4,7)

Existem algumas dificuldades na interpretação do AG, que é geralmente calculado como $([Na] + [K] - [HCO_3^-] + [Cl])$, ignorando os efeitos de outros compostos relevantes, como albumina, lactato e fosfato.⁽⁷⁾ Para refinar o significado do AG como um substituto para ânions não medidos, o AG pode ser ajustado para esses íons.⁽³⁾ Por outro lado, o cálculo do SIG é trabalhoso e pouco prático ao pé do leito, embora permita resultados considerados como a melhor estimativa para ânions não medidos.⁽⁸⁾

Outros estudos utilizaram o AG para predição de SIG,⁽⁹⁻¹²⁾ principalmente em pacientes acidóticos,^(9,11) mas estudo algum relatou a predição de SIG usando AG corrigido para fosfato. Além do mais, há ainda alguns relatos da presença de ânions não medidos na ausência de acidose metabólica “medida” (isto é, excesso de base - EB - normal),^(5,11) e o impacto exato dos ânions não medidos no prognóstico é obscuro.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar o desempenho do AG corrigido para albumina, fosfato e lactato (AGCAFL) para prever o SIG em uma população mista de pacientes gravemente enfermos. Formulamos a hipótese de que o AGCAFL seria um bom preditor de SIG e que sua capacidade de predição seria independente da presença de acidose metabólica avaliada pelo EB. Como objetivo secundário, avaliamos também, por meio de regressão logística, a associação entre os valores de SIG na admissão e a mortalidade hospitalar.

MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo de coorte em nicho, que incluiu 84 pacientes gravemente enfermos admitidos à unidade de terapia intensiva (UTI) de janeiro de 2011 a dezembro de 2012. Incluímos pacientes que tomaram parte em um estudo observacional prospectivo, que teve como objetivo avaliar marcadores inflamatórios na doença grave.⁽¹⁶⁾ Após obtenção do consentimento livre e esclarecido do paciente ou de um representante legal, foi coletado sangue durante a admissão à UTI. Os dados gerais de laboratório foram processados, e os resultados foram armazenados em uma base de dados. Os pacientes foram seguidos até o óbito ou até a alta hospitalar, utilizando o sistema informatizado do hospital. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas, sob número de registro 1.207/09.

O AG foi calculado como $([Na] + [K] - [Cl] - [HCO_3^-])$. O AGCAFL foi calculado por $([Na] + [K] - [Cl] - [HCO_3^-]) - (2 \times \text{albumina g/dL} + 0,5 \times \text{fosfato mg/dL}) - [\text{lactato mmol/L}]$, conforme previamente demonstrado.⁽⁷⁾ SIG foi definido como a diferença entre íon forte aparente e efetivo (SIDa e SDe, respectivamente). SIDa foi calculado por $[Na] + [K] + [Mg] + [Ca] - [Cl] - [\text{Lactato}]$. SDe foi calculado por $12,2 \times pCO_2 / (10^{-pH}) + 10 \times [\text{albumina}] \times (0,123 \times pH - 0,631) + [PO_4^-] \times (0,309 \times pH - 0,469)$. A gasometria sanguínea e a mensuração do lactato foram realizadas utilizando um equipamento OMNI analyzer (Roche Diagnostics System, F. Hoffmann, La Roche Ltd., Basel, Switzerland).

Os dados foram testados quanto à normalidade utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnoff ou Shapiro-Wilkes, conforme apropriado. Dados contínuos normais foram comparados utilizando o teste *t* ou análise de variância. Os dados contínuos que não eram normais foram comparados utilizando o teste de Mann-Whitney ou o de Kruskal-Wallis, conforme adequado. O teste exato de Fisher ou o teste qui-quadrado foram utilizados para variáveis dicotômicas.

Após confirmação da distribuição normal das variáveis envolvidas, analisamos a correlação entre AGCAFL e SIG, utilizando o teste de correlação de Pearson. A concordância foi avaliada por meio de um Bland-Altman *plot* e da medida do coeficiente de correlação interclasses (CCI).⁽¹⁷⁾ Também construímos uma regressão linear entre AGCAFL e SIG e obtivemos o R^2 do modelo de predição. Foram realizadas duas análises de subgrupos: uma em pacientes com baixo EB (grupo bEB $< -2\text{mEq/L}$) e outra em pacientes sem baixo excesso de base (grupo aEB $> -2\text{mEq/L}$).

Para avaliação da associação entre níveis de SIG na admissão e mortalidade hospitalar, construímos uma regressão logística utilizando a mortalidade hospitalar como desfecho. Foram incluídas na análise as variáveis associadas, com $p < 0,25$ por análise univariada.⁽¹⁸⁾ Foi realizada uma regressão em etapas para identificar variáveis independentemente associadas a mortalidade hospitalar. A capacidade preditiva de SIG para mortalidade hospitalar também foi avaliada pela criação de uma curva ROC e pelo cálculo da área sob a curva.⁽¹⁹⁾

Todas as análises foram realizadas com o programa R software (www.r-project.org) com os pacotes pROC e car. Foram criados *plots* utilizando o MedCalc versão 12.7.0 (MedCalc Software, Acaciaaan 22, B-8400 Ostend, Belgium). Foi considerado significante para todas as análises $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características gerais dos pacientes incluídos no estudo são apresentadas na tabela 1. Os dados demográficos quando da admissão à UTI foram similares entre os pacientes com acidose metabólica (bEB) e pacientes sem acidose metabólica (aEB). Os pacientes com bEB tinham maior gravidade da doença, conforme avaliação pela pontuação SOFA (7 [3-9] *versus* 3,5 [2-6,5]; $p < 0,01$), mas níveis similares de SAPS3 (55 [43,2-68,2] *versus* 51 [41,7-61,2]; $p = 0,51$). Admissão por sepse foi mais comum entre pacientes com bEB do que no grupo aEB (66% *versus* 30%; $p < 0,01$). A mortalidade na UTI e hospitalar foi similar em ambos os grupos. Os pacientes do grupo bEB tinham valores mais baixos de pH, EB, bicarbonato, CO_2 , SIDA e albumina, mas níveis mais altos de lactato, AG, AGCAFL e SIG.

Na população geral, houve correlação muito forte entre AGCAFL e SIG ($r^2 = 0,94$; Figura 1), e o CCI foi alto (0,93; IC=0,89-0,95). O nível de bias foi de 1,40 e os

limites de concordância foram de -0,75 a 3,57, conforme demonstrado no Bland-Altman *plot* (Figura 2). A correlação também foi elevada no grupo bEB ($r^2 = 0,94$; CCI=0,91; IC=0,85-0,95; bias=1,55; limites de concordância de -0,67 a 3,75) e no grupo aEB ($r^2 = 0,92$; CCI=0,90; IC=0,82-0,95; bias=1,22; limites de concordância de -0,85 a 3,3).

O AG não corrigido teve correlação muito mais fraca com SIG na população geral ($r^2 = 0,66$), grupo bEB ($r^2 = 0,58$) e grupo aEB ($r^2 = 0,67$). A figura 3 mostra *mountain plot* realizada para a diferença entre AG não corrigido, AGCALP e SIG para cada percentil de SIG. Os valores de SIDA, SIDAe e SIG, para a população total, grupo bEB, grupo aEB e grupo aEB com SIG elevado são apresentados na figura 4.

Níveis elevados de SIG ($>6\text{mEq/L}$)⁽⁷⁾ estavam presentes em 56 pacientes (66% da população total). No grupo aEB, 16 pacientes (42%) tinham SIG $>6\text{mEq/L}$. A comparação bioquímica entre pacientes do grupo aEB com valores de SIG altos ($>6\text{mEq/L}$) e baixos é mostrada na tabela 2.

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados

Características	Todos pacientes (N=84)	Baixo excesso de base (N=48)	Alto excesso de base (N=36)	Valor de p
Idade (anos)	50,21 (17,40)	51,02 (18,70)	49,13 (15,64)	0,61
Gênero, masculino	49 (58)	25 (52)	20 (55)	0,75
SAPS3	52,50 (41,75-64,75)	55 (43,25-68,25)	51 (41,75-61,25)	0,51
SOFA na admissão	5 (2-9)	7 (3-9)	3,5 (2-6,5)	<0,01
Sepse	43 (51)	32 (66)	11 (30)	<0,01
Mortalidade UTI	20 (23)	13 (27)	7 (19)	0,41
Mortalidade hospitalar	26 (30)	18 (37)	8 (22)	0,13
pH	7,38 (7,33-7,41)	7,36 (7,29-7,40)	7,40 (7,38-7,41)	<0,01
EB (mEq/L)	-2,4 (-4,87-0,75)	-4,55 (-8,47-3,2)	-0,3 (-1,12-2,65)	<0,01
HCO_3^- (mEq/L)	21,8 (19-24)	19,65 (17,45-21,50)	24,4 (23,28-27,22)	<0,01
PCO_2 (mmHg)	37,1 (32,45-44)	34,15 (29,98-39,78)	41 (37,32-46,02)	<0,01
Na (mEq/L)	139 (136-143,2)	138 (135,8-143)	140 (137-144)	0,11
Cl (mEq/L)	104 (104-108,2)	104,5 (101,8-108)	104 (100-109)	0,88
Mg (mg/dL)	1,95 (1,68-2,22)	1,97 (1,68-2,13)	1,93 (1,68-2,32)	0,73
Ca (mg/dL)	5 (4-5)	4,5 (4-5)	5,0 (4,75-5,0)	0,01
P (mg/dL)	3,4 (2,77-4,95)	3,65 (2,67-5,10)	3,30 (2,8-4,3)	0,57
Albumina (mg/dL)	3,0 (2,3-3,5)	2,8 (2,1-3,2)	3,35 (2,87-3,62)	<0,01
Lactato (mmol/l)	1,56 (1,11-2,48)	1,83 (1,27-2,61)	1,38 (1,11-1,80)	0,03
AG (mEq/L)	16,50 (13,92-19,12)	17,35 (16,05-20,98)	15,15 (12,85-16,70)	<0,01
AGCAFL (mEq/L)	6,69 (4,34-9,34)	8,68 (6,34-10,52)	4,95 (2,69-6,61)	<0,01
SIG (mEq/L)	8,12 (5,79-10,92)	9,82 (7,76-12,32)	5,82 (3,73-7,41)	<0,01
SIDA (mEq/L)	40,90 (37,13-43,86)	39,24 (36,37-41,31)	43,26 (40,26-45,74)	0,01
SIDAe (mEq/L)	32,09 (28,45-35,90)	29,11 (26,61-31,18)	36,29 (34,10-39,40)	<0,01

SAPS3 - Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA - Sepsis Related Organ Failure Assessment; UTI - unidade de terapia intensiva; EB - excesso de base; AG - ânion *gap*; AGCAFL - ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato; SIG - ânion *gap* forte; SIDA - diferença de ânion *gap* aparente; SIDAe - diferença de ânion *gap* efetiva. Valor de p para os grupos com EB alto *versus* baixo. Resultados expressos em número (%), média ou mediana (IQ) \pm desvio padrão.

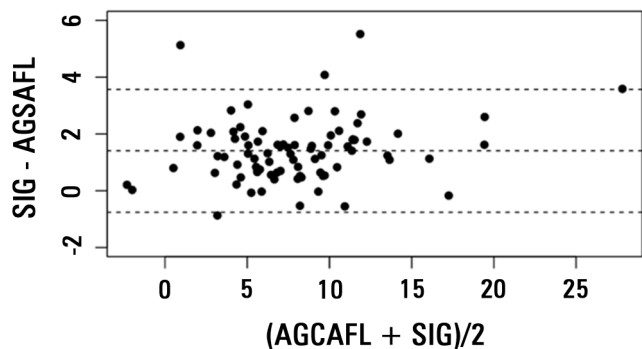


Figura 1 - Plotagem do ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato (AGCAFL) em comparação com íon *gap* forte (SIG, do inglês *strong ion gap*) para a população geral.

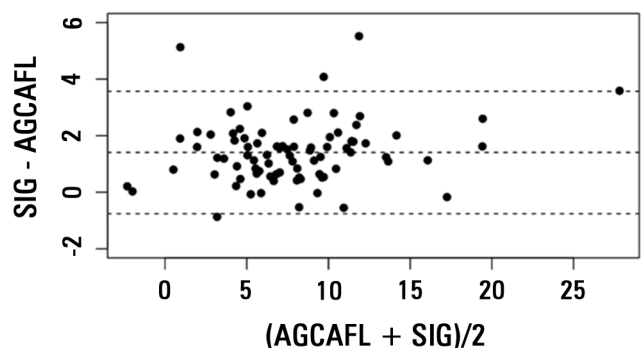


Figura 2 - Plotagem de Bland-Altman do ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato (AGCAFL) e íon *gap* forte (SIG, do inglês *strong ion gap*). A linha tracejada central representa o *bias* (média entre SIG e AGCAFL). As outras duas linhas tracejadas representam os limites de concordância de 95%, equivalentes a 1,96 DP das diferenças (SIG - AGCAFL), equivalente a -0,75 e 3,57.

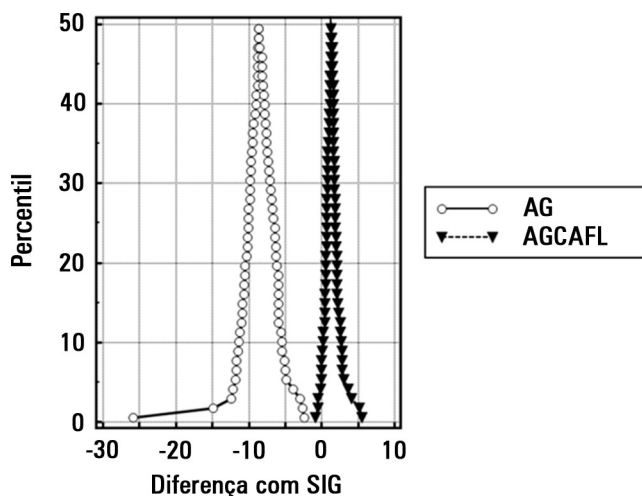


Figura 3 - *Mountain plot* para a comparação entre os valores de ânion *gap* (AG); ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato (AGCAFL); e íon *gap* forte (SIG, do inglês *strong ion gap*). Notar que há estreita correlação entre AGCAFL e SIG, mas não entre AG e SIG.

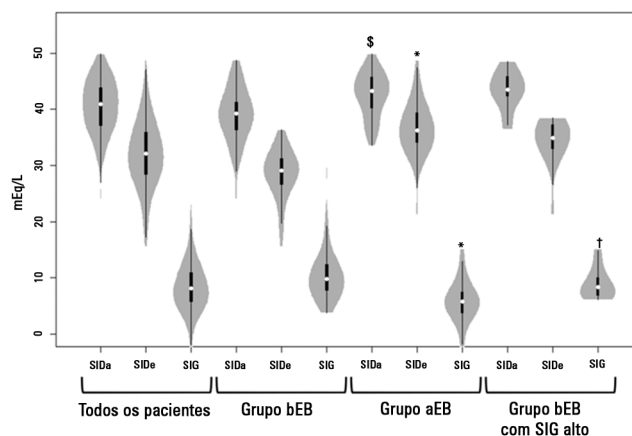


Figura 4 - *Violin plot* de SIDA, SIDe e íon *gap* forte (SIG, do inglês *strong ion gap*) para a população geral, grupo bEB, grupo aEB e pacientes do grupo aEB com íon *gap* forte >6mEq/L. Pontos brancos - valores medianos; caixas negras - interquartis; linhas negras - faixas; sombra cinza - densidade dos valores observados. * p=0,01 *versus* o grupo bEB; † p<0,01 *versus* o grupo aEB. SIDA - diferença de íon *gap* aparente; SIDe - diferença de íon *gap* efetiva; EB - excesso de base.

Tabela 2 - Comparação laboratorial entre pacientes com valores altos (>6mEq/L) e normais (≤6mEq/L) de íon *gap* forte no grupo com alto excesso de base

	Baixo SIG (N=20)	Alto SIG (N=16)	Valor de p
pH	7,39 (7,37-7,39)	7,40 (7,39-7,41)	0,70
PCO ₂ (mmHg)	43,4 (40,00-46,70)	37,60 (35,88-42,50)	0,01
Na (mEq/L)	141 (137-144,8)	139 (137,5-142,2)	0,42
Cl (mEq/L)	106 (101,5-110,5)	103 (100-106,5)	0,17
Albumina (mg/dL)	3,5 (3,02-3,41)	3,1 (2,85-3,50)	0,09
Lactato (mmol/L)	1,38 (1,19-1,91)	1,33 (0,97-1,67)	0,35
SIG (mEq/L)	4,13 (2,75-5,20)	8,37 (6,85-10,02)	<0,01
SIDA (mEq/L)	42,68 (38,83-45,74)	43,45 (42,38-45,79)	0,35
SIDe (mEq/L)	38,64 (34,75-40,97)	34,90 (33,00-37,21)	0,01

SIG - íon *gap* forte; SIDA - diferença de íon *gap* aparente; SIDe - diferença de íon *gap* efetiva. Resultados expressos como mediana (IQ) ± desvio padrão.

As variáveis incluídas no modelo de predição de mortalidade foram pontuação SOFA total, níveis de albumina, pH, EB, níveis de lactato, SIG e diagnóstico de sepse. Após regressão gradual, apenas SAPS3 (OR=1,04; IC95%=1,01-1,08, aumento por ponto) e níveis de albumina (OR=0,19; IC95%=0,07-0,49, aumento por ponto) se associaram com mortalidade hospitalar. SIG teve uma fraca capacidade de predição de mortalidade hospitalar (AUC=0,61; IC=0,47-0,74).

DISCUSSÃO

Nossa análise demonstra que o AGCAFL é altamente correlacionado com SIG em uma amostra mista de pacientes gravemente enfermos, e que essa correlação

é independente da presença de acidose metabólica. O AGCAFL teve desempenho muito melhor do que o AG não corrigido na população geral e nos subgrupos, como mostrado pelos resultados na correlação de Pearson e *mountain plot*. Também demonstramos que ânions não medidos estão frequentemente elevados em pacientes gravemente enfermos, mesmo em pacientes com EB aparentemente normal (42% dos casos). Além disso, demonstramos que o SIG não tem associação com mortalidade hospitalar, conforme a regressão logística.

A concordância entre AG corrigido e SIG foi demonstrada em outros estudos. Moviat et al. avaliaram previamente a correlação de AG corrigido para albumina e lactato com SIG em pacientes acidóticos (EB < -5 mEq/L).⁽⁹⁾ Concluíram que SIG e AG tinham forte correlação ($r^2=0,93$), com pequeno bias,⁽⁹⁾ mas o CCI não foi relatado. Obtivemos valores similares aos de Moviat et al.⁽⁹⁾ para a correlação entre AG e AGCAFL, sugerindo que a adição da correção para os níveis de fosfato não melhora a correlação entre AG e SIG. Contudo, levando em consideração a concordância, o bias entre SIG e AG corrigido foi ligeiramente mais baixo em nossa análise (1,86 *versus* 1,40), o que pode ter ocorrido em razão de os níveis de fosfato terem sido levados em consideração, ou devido a diferenças entre as amostras. Assim, o único benefício de acrescentar a correção do AG para os níveis de fosfato é uma pequena redução no nível de bias, o que é muito provavelmente irrelevante do ponto de vista clínico. Martin et al.⁽¹⁾ e Dubin et al.⁽¹²⁾ também relataram uma excelente correlação entre AG corrigido para albumina e SIG. Finalmente, Abdulraof Menesi et al. demonstraram que ambas as abordagens são similares, mesmo em populações específicas, como pacientes com transplante renal.⁽¹⁰⁾ Abdulraof Menesi et al. também sugeriram que a correlação entre o AG e SIG poderia ser reduzida quando os níveis de AG são baixos.⁽¹⁰⁾ Em nossa análise, também encontramos uma curva menor para o relacionamento entre AGCAFL e SIG em pacientes com baixo AGCAFL (≤ 10) em comparação a pacientes com elevado AGCAFL (> 10) ($r=0,97$ e $r=1,07$, respectivamente - dados não apresentados). Esse achado não foi o parâmetro primário de nosso estudo e deve merecer avaliação adicional com amostras maiores.

O diagnóstico correto de distúrbios metabólicos é importante para o controle clínico. Níveis elevados de lactato estão relacionados a hipoperfusão, enquanto hiperclorêmia pode ser o resultado de ressuscitação agressiva utilizando soluções ricas em cloreto.⁽²⁰⁻²³⁾ Essa

última consideração deve ser particularmente importante, pois foi sugerido que a hiperclorêmia está associada com mortalidade.⁽²⁴⁾ A associação entre ânions não medidos e hipoperfusão, entretanto, é menos clara. Permanece por ser determinado se os níveis de SIG podem ser utilizados como um marcador para hipoperfusão, ou se é apropriado instituir um tratamento específico (por exemplo, infusão de fluidos, inotrópicos) quando ocorre aumento dos ânions não medidos. Apesar disso, os ânions não medidos estão frequentemente elevados na doença grave e são relatados como elevados em mais de 90% dos pacientes de trauma, quando se utiliza um corte baixo,⁽¹⁾ podendo se associar a mau prognóstico.^(1,3,6) Os pacientes podem apresentar acidose metabólica “oculta”, isto é, os níveis mais altos de ânions não medidos podem estar mascarados por níveis concomitantes de albumina reduzidos.⁽⁵⁾ Em nossa análise, 42% (16) dos pacientes com EB normal tinham níveis altos de ânions não medidos. Quando esses pacientes foram comparados com os demais pacientes do grupo aEB com baixo SIG (20 pacientes) (Tabela 2), eles apresentaram níveis mais baixos de PCO₂ e SIdE. Portanto, os níveis altos de SIG foram compensados por uma redução no SIdE, que foi causada principalmente pelas reduções da albumina (Tabela 2) e da PCO₂, salientando o complexo comportamento acidobásico na doença grave.⁽²⁵⁾ O AGCAFL ainda teve uma excelente correlação com SIG nesses pacientes ($r^2=0,95$).

O impacto do SIG na mortalidade também é debatido, com alguns relatos mostrando uma associação com mortalidade, enquanto outros não encontraram qualquer associação.^(13-15,26) Durward et al. demonstraram que o SIG foi melhor que o lactato como preditor da mortalidade após cirurgia cardíaca em crianças, embora não tenha sido construído qualquer modelo.⁽¹³⁾ Em pacientes de trauma, Kaplan et al. relataram que o SIG foi um bom preditor de mortalidade e, na regressão logística, foi o fator mais fortemente associado a mortalidade.⁽²⁶⁾ Por outro lado, Rocktaeschel et al.⁽¹⁵⁾ encontraram que, a despeito de estar associado com mortalidade na análise multivariada, os valores de SIG tiveram uma fraca capacidade de predição de mortalidade. Recentemente, Ratanarat et al. sugeriram que o SIG era mais elevado em não sobreviventes, embora não tenha sido instituído qualquer modelo multivariado para reduzir as variáveis de confusão.⁽²⁷⁾ Em nossa análise, os valores de SIG não se associaram com mortalidade no hospital após regressão logística. Na verdade, nesta análise, nem mesmo EB se associou à mortalidade, contrariamente a estudos prévios sobre esse tema.⁽²⁸⁾ A capacidade de

predição do SIG para mortalidade hospitalar foi também fraca (AUC=0,61; IC95%=0,47-0,74). Esse achado pode ser explicado pela mescla de diagnósticos clínicos quando da admissão, aspectos particulares da amostra ou ambos.

O melhor método para interpretação dos distúrbios acidobásicos ao pé do leito ainda precisa ser definido.⁽⁴⁾ Dubin et al. demonstraram que a abordagem físico-química não oferece qualquer vantagem em relação à abordagem tradicional com AG corrigido; na verdade, a abordagem físico-química permitiu um diagnóstico adicional de acidose metabólica em apenas 1% dos casos.⁽¹²⁾ Martin et al. demonstraram que os resultados da abordagem tradicional (utilizando o AG) e a abordagem físico-química permitiram diferentes interpretações clínicas em até 28% dos pacientes de trauma,⁽¹⁾ enquanto Kaplan et al. sugeriram que uma abordagem físico-química pode melhorar a precisão dos distúrbios acidobásicos no trauma e, desse modo, reduzir a sobrecarga fluida inadequada devido à suspeita de acidose metabólica induzida por hipoperfusão.⁽²⁹⁾ Boniatti et al. relataram uma série de 175 pacientes e avaliaram a percentagem de casos nos quais a abordagem físico-química proporcionaria resultados diferentes quando comparados à abordagem tradicional.⁽³⁰⁾ Os autores concluíram que a abordagem físico-química permitiria um diagnóstico adicional de distúrbio metabólico (especificamente a diminuição do SIdE) em mais de 33% dos casos. Entretanto, diversos problemas nos métodos, como o uso de diferentes limites para EB e SID, e interpretação equivocada da condição acidobásica, limitam a validade dos dados.^(30,31) Como Dubin et al. já relataram, ambos os métodos muito provavelmente proporcionarão resultados similares se forem adequadamente aplicados.⁽³¹⁾ Embora essa questão ainda precise ser estabelecida, nossos achados sugerem que AGCAFL é um bom substituto para mensurações de SIG, com a vantagem de ser um cálculo mais fácil ao pé do leito.

Nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, nossa amostra pequena limita as análises de subgrupos e reduz a validade externa. Como este é um estudo em centro único, o bias entre SIG e AGCAFL reflete a população avaliada. Apesar de incluir uma variedade significativa de diagnósticos, esses resultados não podem ser generalizados para outras populações específicas em diferentes condições. Assim, o impacto da mensuração dos ânions não medidos ao pé do leito deve ser explorado em outros estudos. Em terceiro lugar, só avaliamos os valores quando da admissão à UTI. Consequentemente, a avaliação do impacto no prognóstico da condição acidobásica durante a permanência na UTI não foi possível.

CONCLUSÃO

Os ânions não medidos estão frequentemente elevados em pacientes gravemente enfermos. Como existe forte correlação entre o ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato, e o íon *gap* forte em pacientes tanto com excesso de base normal quanto baixo, o ânion *gap* corrigido para albumina, fosfato e lactato pode ser utilizado como um substituto para o cálculo do íon *gap* forte ao pé do leito. Os valores de íon *gap* forte quando da admissão não se associam à mortalidade no hospital.

Contribuições dos autores

FG Zampieri, LM Cruz Neto, HP Souza, FP Silva delinearam o estudo e realizaram a coleta de dados. FG Zampieri, OT Ranzani, M Park e AT Maciel realizaram a análise estatística. FG Zampieri e M Park redigiram o manuscrito. Todos os autores revisaram o manuscrito em sua forma final.

ABSTRACT

Objective: Corrected anion gap and strong ion gap are commonly used to estimate unmeasured anions. We evaluated the performance of the anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate in predicting strong ion gap in a mixed population of critically ill patients. We hypothesized that anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate would be a good predictor of strong ion gap, independent of the presence of metabolic acidosis. In addition, we evaluated the impact of strong ion gap at admission on hospital mortality.

Methods: We included 84 critically ill patients. Correlation and agreement between the anion gap corrected for albumin,

phosphate and lactate and strong ion gap was evaluated by the Pearson correlation test, linear regression, a Bland-Altman plot and calculating interclass correlation coefficient. Two subgroup analyses were performed: one in patients with base-excess $<-2\text{mEq/L}$ (low BE group - lBE) and the other in patients with base-excess $>-2\text{mEq/L}$ (high BE group - hBE). A logistic regression was performed to evaluate the association between admission strong ion gap levels and hospital mortality.

Results: There was a very strong correlation and a good agreement between anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate and strong ion gap in the general population ($r^2=0.94$; bias 1.40; limits of agreement -0.75 to 3.57). Correlation was also high in the lBE group ($r^2=0.94$) and in the hBE group

($r^2=0.92$). High levels of strong ion gap were present in 66% of the whole population and 42% of the cases in the hBE group. Strong ion gap was not associated with hospital mortality by logistic regression.

Conclusion: Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate and strong ion gap have an excellent correlation.

Unmeasured anions are frequently elevated in critically ill patients with normal base-excess. However, there was no association between unmeasured anions and hospital mortality.

Keywords: Acid-base equilibrium/physiology; Critical illness; Blood chemical analysis; Serum albumin/blood; Phosphate/blood; Lactate/blood; Prognosis

REFERÊNCIAS

- Martin M, Murray J, Berne T, Demetriades D, Belzberg H. Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physicochemical approach. *J Trauma*. 2005;58(2):238-43. Erratum in: *J Trauma*. 2005;59(4):1035.
- Story DA, Kellum JA. New aspects of acid-base balance in intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17(2):119-23.
- Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(1):R22.
- Barbosa MB, Alves CA, Queiroz Filho H. Avaliação da acidose metabólica em pacientes graves: método de Stewart-Fencl-Figge versus a abordagem tradicional de henderson-hasselbalch. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(4):380-4.
- 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.
- Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1577-81.
- Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care*. 2005;9(5):500-7.
- Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care*. 1995;10(2):51-5.
- Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care*. 2003;7(3):R41-5.
- Abdulraof Menesi F, Verzola D, Villaggio B, Russo R, Sofia A, Fontana I, et al. Evaluation of metabolic acidosis in patients with a kidney graft: comparison of the bicarbonate-based and strong ion-based methods. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1055-62.
- 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, A L [corrected to Libório, A B].
- Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1264-70.
- Durward A, Tibby SM, Skellett S, Austin C, Anderson D, Murdoch IA. The strong ion gap predicts mortality in children following cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(3):281-5.
- Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1120-4.
- Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med*. 2003;31(8):2131-6.
- Barbeiro DF, Barbeiro HV, Zampieri FG, César Machado MC, Torggler Filho F, Gomes Cunha DM, et al. Cathelicidin LL-37 bloodstream surveillance is down regulated during septic shock. *Microbes Infect*. 2013;15(5):342-6.
- Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*. 1989;45(1):255-68.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
- Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics*. 2005;61(1):92-105.
- Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med*. 1991;19(5):705-11.
- Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010;14(4):226.
- Park M, Calabrich A, Maciel AT, Zampieri FG, Taniguchi LU, Souza CE, et al. Caracterização físico-química da acidose metabólica induzida pela expansão volêmica inicial com solução salina a 0,9 por cento em pacientes com sepse grave e choque séptico. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(2):176-82.
- Boniatti MM, Filho EM, Cardoso PR, Vieira SR. Physicochemical evaluation of Acid-base disorders after liver transplantation and the contribution from administered fluids. *Transplant Proc*. 2013;45(6):2283-7.
- 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.
- Park M, Noritomi DT, Toledo-Maciel A, Azevedo LC, Pizzo VR, Cruz-Neto LM. Partitioning evolutive standard base excess determinants in septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(4):437-43.
- Kaplan LJ, Kellum JA. Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock*. 2008;29(6):662-6.
- Ratanarat R, Sodapak C, Poompichet A, Toomthong P. Use of different approaches of acid-base derangement to predict mortality in critically ill patients. *J Med Assoc Thai*. 2013;96 Suppl 2:S216-23.
- Noritomi DT, Sanga RR, Amaral AC, Park M. Metabolic acid-base status in critically ill patients: is standard base excess correlated with serum lactate level? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):22-6.
- Kaplan LJ, Cheung NH, Maerz L, Lui F, Schuster K, Luckianow G, et al. A physicochemical approach to acid-base balance in critically ill trauma patients minimizes errors and reduces inappropriate plasma volume expansion. *J Trauma*. 2009;66(4):1045-51.
- Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med*. 2009;35(8):1377-82.
- Dubin A, Masevicius FD. Improving acid-base evaluation: the proper use of the old tools. *Intensive Care Med*. 2010;36(2):371; author reply 372.