

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E PROGNÓSTICA DOS DISTÚRBIOS ÁCIDO-
BÁSICOS EM PACIENTES CRÍTICOS PELO MÉTODO DE STEWART**

Márcio Manozzo Boniatti

Orientadora: Sílvia Regina Rios Vieira

TESE DE DOUTORADO

2010

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Médicas por oportunizar uma formação científica de alta qualidade.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial ao Serviço de Medicina Intensiva, por contribuir decisivamente para minha formação de intensivista e por tornar viável a pesquisa de campo. É um serviço do qual tenho orgulho de ter feito parte como médico residente e agora como médico plantonista. O agradecimento ao serviço é, sem dúvida, um agradecimento às pessoas que dele fazem parte.

À professora Sílvia Vieira, por aceitar o desafio da orientação deste projeto, pelo incentivo em cada uma das etapas e por me fazer acreditar que pesquisar é possível e que vale a pena.

Ao amigo Paulo Ricardo, pelo pioneirismo no estudo do método de Stewart, pelos mais de 100 artigos iniciais quando comecei esta árdua missão e pelo exemplo de pessoa e de intensivista.

Ao grande amigo Rodrigo Castilho, pelo auxílio na missão da coleta de dados, pela convivência e pelo suporte nos difíceis anos da residência, e, sobretudo, pela eterna parceria.

Aos meus pais, Roberto e Maria Elena, por me ensinarem que todo projeto será bem-sucedido, desde que realizado com amor e muita dedicação. Ao incentivo e cobrança do meu pai, e às orações da minha mãe.

Ao meu irmão Marcelo, por me fazer ver que a vida pode ser muito mais simples do que o modo como geralmente a levamos. Basta combinar otimismo com tranqüilidade.

E a Deus, fonte inesgotável de nossas forças.

SUMÁRIO

RESUMO	vi
INTRODUÇÃO	1
REVISÃO DA LITERATURA	
1. Avaliação tradicional	4
2. Avaliação de Stewart	7
2.1 PCO ₂	9
2.2 SID	9
2.2.1 Ânions não-mensurados	12
2.3 Ácidos fracos	12
3. Avaliação tradicional versus avaliação físico-química	13
4. Comparação da avaliação diagnóstica de ambos os métodos	14
5. Valor prognóstico das variáveis ácido-básicas	14
5.1 Lactato	15
5.2 SBE	15
5.3 Ânions não-mensurados	15
5.4 Cloro	16
OBJETIVOS	17
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	18

ACID-BASE DISORDERS EVALUATION IN CRITICALLY ILL PATIENTS:

WE CAN IMPROVE OUR DIAGNOSTIC ABILITY 25

Abstract 26

Introduction 27

Methods 29

Results 32

Discussion 34

Conclusions 37

Acknowledgments 38

References 39

IS HYPERCHLOREMIA ASSOCIATED WITH MORTALITY IN

CRITICALLY ILL PATIENTS? A PROSPECTIVE COHORT STUDY 47

Abstract 48

Introduction 49

Material and Methods 50

Results 53

Discussion 55

Acknowledgments 58

References 59

RESUMO

Este trabalho tem como objetivos verificar se o método de Stewart pode melhorar nossa capacidade diagnóstica dos distúrbios ácido-básicos em pacientes críticos quando comparado ao modelo tradicional. Além disso, pretende-se determinar se as variáveis ácido-básicas estão associadas à mortalidade hospitalar.

Este estudo de coorte prospectivo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de fevereiro a maio de 2007. Foram incluídos 175 pacientes admitidos na UTI durante este período. Variáveis clínicas e laboratoriais foram coletadas na admissão, além de seguimento destes pacientes para verificar mortalidade na UTI e hospitalar.

Na primeira parte do trabalho, comparou-se a capacidade diagnóstica dos dois métodos de avaliação de distúrbios ácido-básicos: modelo tradicional e modelo de Stewart. No modelo tradicional, acidose metabólica era diagnosticada quando Standard Base Excess (SBE) fosse $\leq -5,0$ mmol/L. Pelo método de Stewart, considerou-se acidose metabólica quando Strong Ion Difference efetivo (SIDe) fosse $< 38,0$ mmol/L ou houvesse aumento de ácidos fracos não-voláteis (por exemplo, fósforo). Entre os 68 pacientes com SBE normal, isto é, sem distúrbio metabólico pela avaliação tradicional, a maioria (n=59, 86,8%) apresentava SIDe diminuído. Entre os 103 pacientes com acidose metabólica reconhecida pela avaliação tradicional, todos também apresentavam SIDe diminuído. Assim, a avaliação pelo método de Stewart permitiu um diagnóstico adicional de distúrbio metabólico em 59 (33,7%) pacientes.

Na segunda parte do trabalho, avaliou-se a associação entre as variáveis ácido-básicas e mortalidade hospitalar. Construiu-se um modelo de regressão logística utilizando o Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score, idade e as variáveis ácido-básicas. Procedimento *stepwise* foi utilizado para identificar quais das variáveis ácido-básicas adicionavam poder discriminatório ao modelo que continha inicialmente SOFA e idade. A comparação entre sobreviventes e não-sobreviventes no hospital mostrou uma diferença significativa para Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, SOFA, sódio, cálcio, albumina, SBE, bicarbonato, cloro, SID aparente (SIDa), SIDe, e Strong Ion Gap (SIG). Individualmente, nenhuma dessas variáveis mostrou boa acurácia para predição de mortalidade hospitalar. O modelo de regressão logística com SOFA e idade apresentou uma área sob a curva Receiver Operating Characteristic (ROC) de 0,72. A adição das variáveis ácido-básicas evidenciou que cloro e albumina melhoravam o modelo significativamente. No modelo final, SOFA, idade e cloro associaram-se com maior mortalidade, enquanto albumina associou-se com maior sobrevida. A área sob a curva ROC para este modelo foi 0,80. A comparação entre as áreas sob a curva ROC dos dois modelos foi significativamente diferente ($p = 0,01$).

Conclui-se que a avaliação diagnóstica de distúrbios ácido-básicos em pacientes críticos pode ser aprimorada pelo método de Stewart em relação ao modelo tradicional e que hiperclóremia pode estar associada com maior mortalidade.

INTRODUÇÃO

A concentração de íons hidrogênio (H^+) no plasma e em outras soluções aquosas do nosso organismo é mantida dentro de restritos limites. Tal controle é necessário devido à grande influência desses íons em vários processos intracelulares, afetando, por exemplo, a estrutura de proteínas, funções enzimáticas e excitabilidade da membrana¹. Os distúrbios do equilíbrio ácido-básico são muito comuns nos pacientes críticos, estando em geral associados à maior morbimortalidade². Há controvérsias se são fatores independentes relacionados ao prognóstico ou apenas marcadores de gravidade². Não há discordância, no entanto, quanto à necessidade de utilizar métodos que permitam entender a natureza destes distúrbios e consequentemente identificar atitudes que possam evitá-los e/ou corrigi-los.

A interpretação dos distúrbios ácido-básicos desenvolveu-se a partir do trabalho pioneiro de Henderson e Hasselbach, com a publicação da sua equação em 1916^{3,4}: $pH = pK + \log [HCO_3^-] / [CO_2]$. Isto levou ao conceito de causa metabólica e respiratória dos distúrbios ácido-básicos; PCO_2 e HCO_3^- eram as variáveis que controlavam a concentração de hidrogênio. A avaliação tradicional inclui ainda a determinação do standard base excess (SBE) e do anion gap (AG). A primeira variável é derivada do conceito de base excess (BE) introduzido em 1960 por Siggaard-Andersen, que é a concentração de hidrogênio a ser tamponado para retornar o pH a 7,4 enquanto PCO_2 mantém-se em 40mmHg⁵. É um método para isolar o componente metabólico do componente respiratório. Já o AG é utilizado para auxiliar no diagnóstico diferencial das causas de distúrbio metabólico¹. Esta avaliação tradicional é ainda o método mais amplamente utilizado para identificar a presença e o grau

de acidose metabólica^{1,6}. Uma vantagem é a sua facilidade de entendimento e aplicação em situações clínicas comuns. Entretanto, este método convencional pode grosseiramente simplificar os complexos distúrbios metabólicos vistos nos pacientes críticos, o que o torna geralmente inadequado para explicá-los^{2,6,7}. O uso de HCO_3^- e PCO_2 para descrever alterações ácido-básicas pode levar à errada suposição de que essas duas variáveis são fatores independentes na determinação do pH¹. O cálculo do AG não controla alterações em albumina e fósforo. O cálculo do SBE requer uma concentração normal de albumina, limitando sua acurácia na maioria dos pacientes críticos^{6,8,9}.

Uma avaliação alternativa a esse modelo convencional é o modelo matemático baseado em princípios físico-químicos descrito por Peter Stewart^{10,11} em 1981 e modificado por Figge et al^{12,13}. O modelo de Stewart propõe que há três variáveis independentes que determinam a concentração de H^+ e, conseqüentemente, o pH. Essas variáveis são strong ion difference (SID, diferença de íons fortes), concentração total de ácidos fracos não-voláteis (A_{tot}) e PCO_2 ⁷. A essência do modelo é o entendimento de que apenas essas três variáveis são importantes. Nem H^+ nem HCO_3^- podem ser alterados se uma dessas três variáveis não for alterada. Este método permite a quantificação de cada componente do distúrbio ácido-básico, oferecendo um melhor entendimento da patogênese do distúrbio¹⁴.

Embora vários estudos recentemente tenham discutido a contribuição do método de Stewart, muita controvérsia permanece com relação ao valor diagnóstico da avaliação físicoquímica. Alguns trabalhos mostram que, embora tenha uma aplicação mais complexa, o método de Stewart aprimora a avaliação diagnóstica dos distúrbios ácido-básicos em pacientes críticos. A

avaliação tradicional falha na identificação de muitos casos. Outro ponto bastante controverso é quanto ao valor prognóstico das variáveis ácido-básicas. Alguns estudos mostram uma melhor performance prognóstica de ânions não-mensurados do que índices tradicionais, como lactato e SBE. Além disso, há um renovado interesse em acidose hiperclorêmica e sua implicação clínica.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Avaliação tradicional

Desde que Sorensen, em 1909, introduziu a escala de pH, tem-se usado esta escala para quantificar os distúrbios ácido-básicos. Entretanto, o pH é uma variável confusa. É uma transformação não linear da concentração de H^+ . O pH é uma medida logarítmica do volume que é necessário para conter 1 Eq de H^+ . No plasma a um pH de 7,4, esse volume é aproximadamente 25 milhões de litros¹⁵. Independente de como expressamos a concentração de H^+ , diretamente ou através do pH, aceita-se que alterações na concentração plasmática de H^+ ocorrem como resultado de alterações em ácidos voláteis (PCO_2) e não-voláteis (por exemplo, ácido hidrolórico, ácido sulfúrico, ácido láctico). Clinicamente, alterações em ácidos voláteis são referidas como respiratórias; e alterações em ácidos não-voláteis, como metabólicas¹⁵.

Em 1909, Henderson aplicou a lei da ação das massas (a velocidade de uma reação química é proporcional à concentração ativa dos reagentes) para a reação de equilíbrio do ácido carbônico ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$). Desconhecendo o poder dos tampões não-bicarbonato, Henderson enfatizou o significado do HCO_3^- como uma reserva de álcali para o excesso de ácidos¹. Hasselbach rearranjou a equação de Henderson, utilizando a convenção de Sorensen, numa forma logarítmica em 1916:

$$pH = pk \times \log[HCO_3^- / (0,03 \times PCO_2)].$$

Desde então, esta equação de Henderson-Hasselbach tem sido utilizada para entender a relação entre variáveis ácido-básicas metabólicas e respiratórias. Pode-se concluir, a partir da equação, que um aumento na PCO_2

irá diminuir o pH e aumentar a concentração de HCO_3^- . Assim, um paciente com pH baixo terá um aumento ou não da PCO_2 . Na primeira situação, classifica-se o distúrbio como acidose respiratória. Isso é lógico porque quando o CO_2 é adicionado à água (ou sangue) ocorrerá formação de ácido carbônico e conseqüentemente diminuição do pH. Na segunda situação, PCO_2 não está aumentado; deve haver ácidos não-voláteis causando a acidemia. Assim, a equação de Henderson-Hasselbach permite classificar os distúrbios de acordo com o ácido que está aumentado ou diminuído (causa respiratória ou metabólica)¹⁵. É igualmente importante saber o que não se pode extrair da equação. A equação não permite determinar a gravidade do distúrbio metabólico. Por exemplo, quando há acidose respiratória, o aumento da PCO_2 quantifica o distúrbio. O componente metabólico pode apenas ser aproximado pela análise do HCO_3^- . Além disso, a equação não traz informações sobre outros ácidos além do ácido carbônico. A concentração total de CO_2 e, portanto, a concentração de HCO_3^- , é determinada pela PCO_2 , que por sua vez é determinada pelo equilíbrio entre a ventilação alveolar e a produção de CO_2 . O HCO_3^- não pode ser regulado independente da PCO_2 . A concentração de HCO_3^- sempre aumenta quando a PCO_2 aumenta, embora isso não represente uma alcalose¹⁵.

Para corrigir a principal limitação da equação de Henderson-Hasselbach - a incapacidade de quantificar o componente metabólico -, vários métodos foram propostos. Em 1948, Singer e Hastings propuseram o termo "buffer base" para determinar a capacidade de tampão do sangue. Eles definiram buffer base como a soma de todos os tampões aniônicos do plasma (bicarbonato e ácidos fracos não-voláteis). Uma alteração no buffer base

corresponderia a uma alteração no componente metabólico¹⁶. Foi a origem para o conceito de base excess (BE), proposto em 1960 por Siggaard-Andersen e Engel⁵. O BE, cujo conceito é a concentração de H^+ a ser tamponado para retornar o pH a 7,4 enquanto a $PaCO_2$ é mantida em 40mmHg, quantifica a alteração do buffer base. Dados coletados em voluntários dinamarqueses em 1950 permitiram o desenvolvimento empírico de nomogramas para o valor in vitro do BE. Em 1977, Siggaard-Andersen publicou a equação Van Slyke, que permitia o cálculo do BE a partir do pH, HCO_3^- e Hb¹⁷. A equação mostrou boa correlação com os resultados dos nomogramas, sendo amplamente utilizada nas análises de gases sanguíneos até hoje¹⁸. Embora esse método seja acurado in vitro, quando aplicado in vivo ele perde acurácia, pois o BE altera-se com alterações da PCO_2 . Na prática observou-se que a queda do pH com o aumento da PCO_2 era maior no indivíduo do que no sangue in vitro devido ao efeito tampão da hemoglobina. Isso levou a uma queda no BE (que teoricamente deveria alterar apenas pelo componente metabólico) causada por aumento da PCO_2 . Surgiu então o conceito de BE in vivo ou Standard Base Excess (SBE)¹⁵. Este conceito surgiu a partir do conhecimento de que a hemoglobina se difunde através do líquido extracelular (sangue e fluido intersticial), gerando uma concentração de hemoglobina efetiva de 5g/100ml. Isso determinava uma queda menor do pH in vitro, pois a concentração de hemoglobina era maior por não haver a difusão para o interstício. Assim, o valor do SBE nada mais é do que o BE corrigido para o efeito tampão da hemoglobina. O SBE consegue quantificar mais precisamente a alteração do status metabólico do indivíduo. Entretanto, essa variável

também não corrige outra limitação da avaliação tradicional: não traz informações quanto aos mecanismos do distúrbio ácido-básico¹⁵.

Outra variável utilizada na avaliação tradicional é o anion gap (AG). Seu valor é geralmente positivo e reflete ânions não contados na equação (proteínas, sulfato, fosfato, lactato). Deve ser equivalente à carga negativa de proteína plasmática e fosfato, que são os principais componentes do 'gap'. Outros componentes, como sulfato e lactato, ou ainda cátions não incluídos, como cálcio e magnésio, têm uma contribuição menor no 'gap' (quando normais)¹.

A avaliação tradicional, que inclui a determinação do AG, SBE e HCO_3^- , é ainda o método mais amplamente utilizado para identificar a presença e o grau de acidose metabólica^{1,6}.

2. Avaliação de Stewart

Em 1981, o fisiologista canadense Peter Stewart propôs uma avaliação do equilíbrio ácido-básico radicalmente diferente ao publicar o livro "How to understand acid-base – A quantitative acid-base primer for biology and medicine"¹⁰. A reação dos defensores do modelo tradicional foi imediata. Para Siggaard-Andersen e Fogh-Andersen o "modelo de Stewart é absurdo e anacrônico"¹⁹. Como resultado em parte destas críticas e por serem equações que envolviam cálculos complexos e que não eram práticos para uso à beira do leito, estas equações de Stewart permaneceram desconhecidas fora de um pequeno círculo de anestesistas e intensivistas até recentemente¹⁹.

Este modelo matemático estruturado em princípios físico-químicos, posteriormente modificado por Figge et al.^{12,13}, baseia-se em 3 grandes princípios:

a) Eletroneutralidade: em qualquer solução aquosa, a soma de todos os íons com carga positiva deve ser igual à soma de todos os íons com carga negativa.

Essa lei foi aplicada no conceito da diferença de íons fortes (SID)¹.

b) Conservação das massas: a quantidade de uma substância permanece constante exceto se adicionada, removida, gerada ou destruída. A relevância disso é que a concentração total de uma substância incompletamente dissociada é a soma da concentração das suas formas dissociadas e não-dissociadas. Essa lei foi aplicada aos ácidos fracos não-voláteis (principalmente albumina e fósforo)¹.

c) Ação das massas: a velocidade de uma reação química é proporcional à concentração ativa dos reagentes. Essa lei, por exemplo, determina o equilíbrio de dissociação do ácido carbônico¹.

Além desses princípios físico-químicos, quase todas as soluções biológicas apresentam duas características: virtualmente todas são aquosas e a maioria é alcalina (concentração de OH^- maior do que a concentração de H^+)¹⁵. Soluções aquosas contem uma fonte virtualmente inesgotável de H^+ . Embora a água pura dissocia-se apenas levemente em H^+ e OH^- , eletrólitos e CO_2 produzem uma força eletroquímica poderosa que influencia a dissociação da água. Assim, para soluções aquosas, a água é a fonte primária de H^+ e os determinantes da concentração de H^+ são os determinantes da dissociação da água¹⁵. Mesmo para uma solução aquosa complexa como o plasma, há apenas três variáveis independentes que determinam a concentração de H^+ : PCO_2 ,

SID e A_{tot} . Variável independente é definida como uma variável que influencia o sistema mas não é influenciada pelo sistema²⁰. PCO_2 é uma função da taxa de produção de CO_2 e da ventilação alveolar. A_{tot} é uma função das taxas de anabolismo e catabolismo dos ácidos fracos e do volume de distribuição. SID é uma função das taxas de perda e ganho de volume e de distribuição de cada um dos seus componentes. A essência do modelo de Stewart é o entendimento de que apenas estas três variáveis são importantes. Nem H^+ nem HCO_3^- podem ser alterados se uma dessas três variáveis não for alterada. Assim, para entender como o organismo regula o pH devemos nos perguntar como são reguladas estas três variáveis independentes, que determinam a concentração de H^+ através da maior ou menor dissociação da água².

2.1 CO_2

CO_2 é um determinante independente do pH e é um produto do metabolismo celular. Normalmente, a ventilação alveolar é ajustada para manter PCO_2 arterial entre 35 e 45mmHg. Distúrbio ácido-básico respiratório existe quando há uma desproporção da ventilação alveolar em relação à produção de CO_2 ²¹. Um aumento da PCO_2 aumenta a concentração de H^+ e de HCO_3^- de acordo com a equação de Henderson-Hasselbach. Assim, essa alteração na concentração de HCO_3^- é mediada por equilíbrio químico; não representa nenhuma adaptação sistêmica. Se a PCO_2 permanece aumentada, o organismo tenta compensar pela alteração de outra variável independente - o SID¹⁵.

2.2 SID

O plasma contém numerosos íons. Esses íons podem ser classificados pela carga (cátions, positivos; ânions, negativos) e pela tendência de dissociação em solução aquosa. Alguns íons são completamente dissociados na água (sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloro). Esses íons são chamados íons fortes, para distingui-los dos íons fracos (albumina, fósforo, HCO_3^-), que podem existir na sua forma dissociada ou não-dissociada. Alguns íons, como lactato, estão dissociados quase tão completamente que podem ser considerados como íons fortes em condições fisiológicas¹⁵. Numa solução salina neutra que contém apenas água e NaCl, a soma dos cátions fortes (Na^+) menos a soma dos ânions fortes (Cl^-) é zero. No plasma, os cátions fortes (principalmente Na^+) sobrepõem-se aos ânions fortes (principalmente Cl^-). A diferença entre a soma de todos os cátions fortes e todos os ânions fortes é chamada de SID (strong ion difference). SID tem um poderoso efeito eletroquímico na dissociação da água e, conseqüentemente, na concentração de H^+ . À medida que SID torna-se mais positivo, H^+ , um cátion fraco, diminui (e o pH aumenta) para manter a eletroneutralidade. Em indivíduos saudáveis, o SID plasmático normal varia entre 40 e 42 mEq/L²². Para manter a eletroneutralidade, a carga negativa necessária para contrabalançar essa carga positiva do SID origina-se do CO_2 , ácidos fracos (A^-) e OH^- . Em condições fisiológicas, a contribuição da OH^- é tão pequena (na ordem de nEq) que pode ser ignorada. O SID então pode ser estimado pelo valor da carga negativa restante, já que $\text{SID} - (\text{CO}_2 + \text{A}^-) = 0$. Essa estimativa do SID foi chamada de SID efetivo (SIDe)¹³, e não é diferente do conceito de buffer base descrito há mais de 60 anos¹⁶. Assim, SID e buffer base são matematicamente iguais. E

como SBE quantifica a alteração do buffer base in vivo, pode-se afirmar que o SBE define a alteração no SID²³.

Outra maneira de calcular o SID é $(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++}) - (\text{Cl}^- + \text{lactato}^-)$. Isto é referido como SID aparente (SIDa), pois há íons fortes não-mensurados que não entram na equação. Quando SIDa e SIDe são diferentes, esta diferença é chamada strong ion gap (SIG) $(\text{SIDa} - \text{SIDe}, \text{normal} = 0)$ ²⁴. SIG positivo indica que ânions não-mensurados (sulfato, cetoácidos, citrato, piruvato, acetato, gluconato, etc.) devem estar presentes determinando o pH medido²⁵, assim como SIG negativo indica a presença de cátions não-mensurados¹.

Uma questão que fica é como o organismo mantém diferentes pHs em fluidos adjacentes, separados por uma membrana. Adicionar ou remover H^+ não vai alterar o valor das variáveis independentes e o H^+ será mantido igual através da dissociação da água. O equilíbrio de dissociação da água é capaz de prover uma fonte inesgotável de H^+ (ou consumi-lo). Se o método de Stewart está correto, isto envolve manipular uma das 3 variáveis independentes²⁶. O CO_2 se difunde livremente através de todas as membranas – então o CO_2 não pode ser utilizado para regular o pH. Proteínas não cruzam membranas biológicas intactas. Fosfatos são regulados para manter a homeostase do cálcio mais do que para regulação ácido-básica. Conseqüentemente, o SID é considerado o mecanismo para gerar diferentes pHs em compartimentos adjacentes. Os rins são os reguladores mais importantes do SID. E o cloro é o íon mais importante para regulação ácido-básica. O sódio é utilizado no controle do volume intravascular. O potássio precisa ser controlado estreitamente para assegurar adequada função cardíaca

e neuromuscular. Assim, o cloro parecer ser o íon que os rins utilizam para regular o status ácido-básico sem interferir com outros processos homeostáticos²⁷. Cada cloro filtrado mas não reabsorvido resulta em aumento do SID (alcalose). Se o plasma que chega aos rins tem aumento da concentração de H^+ , os rins irão reabsorver menos cloro, elevando o SID plasmático, aumentando a excreção de cloro e diminuindo o SID urinário. O volume de urina relativamente pequeno comparado ao fluxo de plasma através dos rins significa que a excreção de íons precisa de um certo tempo para alterar os níveis plasmáticos – a compensação renal é mais lenta do que a respiratória.

2.2.1 Ânions não mensurados

O SIG explora o fato que há 2 maneiras de calcular o SID – SIDa e SIDe²⁴. O SIG tem um conceito similar ao do AG, desde que este último tenha sido corrigido para as contribuições aniônicas da albumina, do fosfato e do lactato²⁶.

A origem desses ânions não-mensurados identificados pelo cálculo do SIG é obscura. Provavelmente a fonte do aumento do SIG é multifatorial. Íons endógenos como cetona e sulfato são adicionados aos exógenos como acetato e citrato. Redução do metabolismo destes e de outros íons por disfunção renal ou hepática provavelmente exacerbam esta situação. A liberação de proteínas de fase aguda, principalmente a partir do fígado, provavelmente também eleva o SIG²⁸.

2.3 Ácidos fracos

A terceira e última variável independente da concentração de H^+ é A_{tot} . Os ácidos fracos (A^-) são principalmente proteínas (predominantemente albumina) e fósforo. A^- não é uma variável independente porque altera-se com as alterações em SID e PCO_2 . A_{tot} (que é a soma dos ácidos fracos na sua forma dissociada, A^- , e não-dissociada, AH) é a variável independente porque seu valor não é determinado por nenhuma outra variável. A identificação de A_{tot} como uma variável independente levou a alguns investigadores a sugerirem um terceiro tipo de distúrbio ácido-básico. Assim, além de distúrbio respiratório e metabólico, haveria acidose ou alcalose devido a anormalidades em A_{tot} ²⁹. Entretanto, independência química não necessariamente implica independência fisiológica. Embora a perda de ácidos fracos do plasma é um processo alcalinizante, não há evidências de que o organismo regule A_{tot} para manter o equilíbrio ácido-básico³⁰. Não há evidências de que hipoalbuminemia deva ser tratada como distúrbio ácido-básico. Pacientes críticos geralmente tem hipoalbuminemia; esses pacientes geralmente tem SID reduzido³¹. Quando há pH normal e SBE normal, é mais apropriado considerar essa redução do SID como compensação pela diminuição de A_{tot} ³². A determinação do SID normal ser aproximadamente 40mEq/L é baseada em valores normais de CO_2 e A_{tot} . O SID “normal” de um paciente com albumina de 2g/dL deve ser muito menor (aproximadamente 32mEq/L)¹⁵.

3. Avaliação tradicional versus avaliação físico-química

A equação de Henderson-Hasselbach tem uma longa história de uso e permanece sendo ampla e rotineiramente utilizada na avaliação dos distúrbios

ácido-básicos. É de fácil entendimento e aplicação, e tem um bom desempenho para a maioria dos distúrbios simples³³.

A principal desvantagem é ser um método mais descritivo do que explicativo, ou seja, traz pouca informação com relação ao mecanismo do distúrbio. Além disso, parece ter uma sensibilidade menor do que o método de Stewart para identificar distúrbios ácido-básicos em pacientes críticos^{6,9,29}.

O método de Stewart oferece maior explicação da patofisiologia dos distúrbios ácido-básicos. Também explica como hipoproteinemia altera o pH (através da alteração em A_{tot}), o que não é possível com a equação de Henderson-Hasselbach³³. Por fim, como já relatado anteriormente, possivelmente apresenta maior sensibilidade na identificação dos distúrbios.

Uma das desvantagens do método de Stewart é a complexidade da sua aplicação à beira-do-leito quando comparado à avaliação tradicional. Além disso, alguns autores não vêem vantagens clínicas na aplicação deste método^{8,25}.

4. Comparação da avaliação diagnóstica de ambos os métodos

Utilizando a análise físico-química, alguns estudos demonstraram que o método tradicional muitas vezes falha em identificar distúrbios ácido-básicos nos pacientes críticos. Martin et al⁶, em um estudo com pacientes vítimas de trauma, verificaram que o método de Stewart proporcionava um diagnóstico diferente do status ácido-básico em 28% dos pacientes. Em outro estudo²⁹ comparando os dois métodos, os autores concluíram que a hipalbuminemia, distúrbio quase universal nos pacientes críticos, pode confundir a interpretação de distúrbios ácido-básicos quando utiliza-se o modelo baseado em HCO_3^- , BE

e AG, sendo essa uma grande vantagem do método de Stewart. No estudo de Dubin et al³⁴, 14% dos pacientes com HCO_3^- e BE normais tinham distúrbio metabólico quando analisados pelo método de Stewart. Em um estudo com pacientes pediátricos verificou-se um diagnóstico diferente em 26% dos casos quando utilizada a avaliação de Stewart⁹.

5. Valor prognóstico das variáveis ácido-básicas

Marcadores de acidose como pH, SBE e lactato são geralmente utilizados para prever piores desfechos. Muitas dúvidas permanecem com relação ao valor prognóstico destes índices tradicionais. A partir do método de Stewart, alguns estudos sugerem um importante valor prognóstico na identificação de ânions não-mensurados^{6,35,36}, além de um interesse renovado em acidose hiperclorêmica³⁷.

5.1 Lactato

Em pacientes críticos, o lactato é um importante ânion e, portanto, um importante componente do SID. Como o organismo consegue produzir e metabolizá-lo rapidamente, o lactato funciona como um dos componentes mais dinâmicos do SID. Ácido láctico portanto pode produzir acidose. Resolução da acidose láctica correlaciona-se bem com sobrevida de uma maneira tempo-dependente³⁸. Vários estudos corroboram essa associação de acidose láctica e aumento de mortalidade³⁹⁻⁴³.

5.2 SBE

O SBE também tem sido utilizado como uma variável prognóstica na avaliação de desfecho em paciente crítico. O SBE identifica acidose ou alcalose, mas não traz informação com relação ao mecanismo do distúrbio. Assim como o lactato, o clearance do SBE, mais do que o seu valor absoluto, correlaciona-se melhor com sobrevida do que alterações no pH⁴⁴. Em um estudo com pacientes com trauma hepático, o SBE foi um preditor de risco de morte mais poderoso do que lactato⁴⁵. O seu valor prognóstico parece ser maior quando mensurado na fase de pré-ressuscitação⁴⁶.

5.3 Ânions não-mensurados

Alguns estudos verificaram associação entre SIG, que é a variável utilizada para identificação de ânions não-mensurados, e mortalidade^{6,9,35,36,47}. Em pacientes com trauma vascular, previamente à ressuscitação, um valor de SIG > 5mmol/L foi preditor importante de mortalidade, e melhor do que lactato³⁵. Em uma análise retrospectiva em pacientes críticos, SIG > 2 mmol/L associou-se independentemente à mortalidade⁴⁸. Em outro estudo em pacientes com malária, SIG também foi uma variável independentemente associada à mortalidade³⁶. Outros estudos, no entanto, não identificaram essa associação^{8,25,34}.

5.4 Cloro

Outra causa de acidose e que, após a aplicação do método de Stewart, voltou a ser estudada é hiperclorêmia. Há muitas dúvidas com relação ao seu valor prognóstico. Em um estudo experimental, verificou-se uma correlação inversa entre o aumento do cloro e o tempo de sobrevida de ratos sépticos

ressuscitados com solução salina ou uma solução colóide balanceada⁴⁹. Outros estudos que investigaram a associação de variáveis ácido-básicas com mortalidade não encontraram uma relação independente entre hiperclôremia e mortalidade^{35,50}. Ao contrário, Rocktaeschel et al²⁵, em uma análise univariada, verificaram uma associação entre hipocloremia e mortalidade em pacientes críticos. Outro estudo em pacientes após parada cardiorrespiratória observou associação entre maior sobrevida e hiperclôremia⁴⁷.

OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivos verificar se o método de Stewart pode melhorar nossa capacidade diagnóstica dos distúrbios ácido-básicos em pacientes críticos quando comparado ao modelo tradicional. Além disso, pretende-se determinar se as variáveis ácido-básicas estão associadas à mortalidade hospitalar.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, et al. Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anaesthesia* 2002; 57:348-56
2. Gunnerson KJ, Kellum JA. Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 2003; 9:468-73
3. Henderson LJ. Das Gleichgewicht zwischen Säuren und Basen im tierischen Organismus. *Ergebnisse der Physiologie Biologischen Chemie und Experimentellen Pharmakologie* 1909;8:254-325
4. Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift* 1916; 78: 112-44
5. Siggard-Andersen O, Engel K. A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1960; 12:172-6
6. Martin M, Murray J, Berne T, et al. Diagnosis of acidbase derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *J Trauma* 2005;58:238-43

7. 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:R41-R45
8. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 2002; 28:864–9
9. Balasubramanyan N, Havens P, Hoffman G. Unmeasured anions identified by the Fencil-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1577–81
10. Stewart PA. How to understand acid base balance. In: Stewart PA (ed) *A quantitative acid-base primer for biology and medicine*. 1981. New York, Elsevier
11. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61:1444–61
12. Figge J, Rossing TH, Fencil V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991;117:453–67

13. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992; 120:713–9
14. Murray DM, Olhsson V, Fraser JI. Defining acidosis in postoperative cardiac patients using Stewart's method of strong ion difference. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:240–5
15. Kellum JA. Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin* 2005; 21:329-46
16. Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine (Baltimore)* 1948; 27:223– 42
17. Siggard-Andersen O. The Van Slyke equation. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1977; 37:15-20
18. Morgan TJ, Clark C, Endre ZH. Accuracy of base excess - an in vitro evaluation of the Van Slyke equation. *Crit Care Med* 2000; 28: 2932-6
19. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acidbase balance. *Kidney Int* 2003; 64:777-87
20. Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Resp Physiol* 1978; 33:9-26

21. Gattinoni L, Lissoni A. Respiratory acid-base disturbances in patients with critical illness. In: Ronco C, Bellomo R, editors. *Critical care nephrology*. Dordrecht (The Netherlands):Kluwer Academic Publishers; 1998. p. 297– 312
22. Kaplan LJ, Frangos S. Clinical review: acid-base abnormalities in the intensive care unit – part II. *Crit Care* 2005; 9:198-203
23. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, et al. Fixed acid uptake by visceral organs during early endotoxemia. *Adv Exp Med Biol* 1997; 411:275– 9
24. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 1995; 10:51– 5
25. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, et al. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med* 2003; 31:2131-6
26. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 2007; 35:2630-6
27. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum JA. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care* 2010; 14:226
28. Kellum JA. Closing the gap on unmeasured anions. *Crit Care* 2003; 7:219–
20

29. Fencel V, Jabor A, Kazda A, et al. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2246–51
30. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acidbase change during in vitro hemodilution. *Crit Care Med* 2002; 30:157–60
31. Kellum JA. Recent advances in acid-base physiology applied to critical care. In: Vincent JL, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Heidelberg (Germany). Springer-Verlag; 1998. p. 579–87
32. Wilkes P. Hypoproteinemia, SID, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol* 1998; 84:1740–8
33. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care* 2005; 9:500-7
34. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007; 35:1264–70
35. 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; 32:1120-4

36. Dondorp AM, Chau TTH, Phu NH, et al. Unidentified acid of strong prognostic significance in severe malaria. *Crit Care Med* 2004; 32:1683-8
37. Story DA. Hyperchloraemic acidosis: another misnomer? *Crit Care Resusc* 2004; 6:188-92
38. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993, 35:584-9
39. Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcomes from major trauma. *J Trauma* 1999; 47:964-9
40. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, Butler K, Sawyer RG, Young JS. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma* 2000; 48:8-14
41. Jeng JC, Jablonski K, Bridgeman A, Jordan MH. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. *Burns* 2002; 28:161-6
42. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 1996; 40:218-24

43. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictor of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003; 185:485-91
44. Davis J, Kaups KL, Parks SN. Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. *J Trauma* 1998; 44:114-8
45. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Godzari S. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg* 1990; 125:498-508
46. Rutherford E, Morris JA, Reed GW, Hall KS. Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *J Trauma* 1992; 33:417-23
47. Funk G-C, Doberer D, Sterz F, et al. The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2009; 35:232–9
48. Gunnerson KJ, Saul M, Kellum JA. Lactic versus nonlactic metabolic acidosis: outcomes in critically ill patients [abstract]. *Crit Care* 2003; 7 (Suppl 2):S8
49. Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved survival and acid-base balance with a synthetic colloid in a balanced electrolyte solution compared to saline. *Crit Care Med* 2002; 30:300-5

50. Hucker TR, Mitchell GP, Blake LD, et al. Identifying the sick: can biochemical measurements be used to aid decision on presentation to the accident and emergency department. *Br J Anaesth* 2005; 94:735-41

**ACID-BASE DISORDERS EVALUATION IN CRITICALLY ILL PATIENTS: WE
CAN IMPROVE OUR DIAGNOSTIC ABILITY**

Márcio Manozzo Boniatti

M.D. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Paulo Ricardo Cerveira Cardoso

M.D. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rodrigo Kappel Castilho

M.D. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Silvia Regina Rios Vieira

Ph.D. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Critical Care Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

ABSTRACT

Purpose: To determine whether Stewart's approach can improve our ability to diagnose acid-base disorders compared to the traditional model.

Methods: This prospective cohort study took place in a university-affiliated hospital during the period of February- May 2007. We recorded clinical data and acid-base variables from one hundred seventy-five patients at intensive care unit admission.

Results: Of the 68 patients with normal standard base excess (SBE) (SBE between -4.9 and +4.9), most (n=59; 86.8%) had a lower effective strong ion difference (SIDe), and of these, 15 (25.4%) had SIDe < 30mEq/l. Thus, the evaluation according to Stewart's method would allow an additional diagnosis of metabolic disorder in 33.7% patients.

Conclusions: The Stewart approach, compared to the traditional evaluation, allows identifying more patients with major acid-base disturbances.

Keywords: Acidosis, acid base equilibrium, strong ion gap, outcomes, prognosis

INTRODUCTION

Acid-base disorders are common in critically ill patients, and they are generally associated with greater morbidity and mortality [1]. Methods that allow understanding the nature of these disorders, and consequently identifying attitudes that can avoid and/or correct them are extremely important [2].

The traditional evaluation adapted from Henderson and Hasselbach, which includes the determination of the anion gap (AG), standard base excess (SBE) and bicarbonate (HCO_3^-), is the most widely used method to identify the presence and degree of metabolic acidosis [2, 3]. One advantage is that it is easy to understand and apply in common clinical situations [2]. This evaluation can quantify the acid-base disorders, but it supplies little information regarding its source [4]. Moreover, it may grossly oversimplify the complex metabolic derangements. The calculation of AG does not control changes in PaCO_2 and albumin [5]. The calculation of SBE requires a normal concentration of body water, electrolytes and albumin, limiting its accuracy in most critically ill patients [3-5].

An alternative evaluation to this conventional model is the mathematical model based on physicochemical principles described by Peter Stewart [6, 7] in 1981 and modified by Figge et al [8, 9]. This model proposes three variables that independently determine the concentration of hydrogen ions (H^+) and, consequently, the pH. These variables are the strong ion difference (difference between fully dissociated anions and cations, SID), the total weak acid concentration (especially albumin and phosphate) (A_{tot}) and PaCO_2 [10]. The essence of Stewart's model is the understanding that only these three variables

are important. Neither H^+ nor HCO_3^- can be changed if one of these three variables is not changed. This method allows quantifying the components of the acid-base disorders individually and a better understanding of pathogenesis [11]. The principles of the model have been applied to derive mathematical adjustments of AG and SBE in order to correct the presence of hypoalbuminemia, lactate and other unmeasured anions [12-14].

Using the physicochemical evaluation, a few studies showed that traditional analysis often fails to identify the acid-base disorders in the population of critically ill patients [3-5, 15]. Besides, a greater prognostic value of the identification of unmeasured anions has been suggested, compared to the traditional indices [3, 5, 16, 17].

Although several recent studies have discussed the contributions of Stewart's method, many uncertainties remain as to the diagnostic value of the physicochemical evaluation. The main objective of this study is to find out whether the diagnostic evaluation of acid-base disorders in a population of critically ill patients can be improved using Stewart's method compared to the traditional model. Some results of this study have previously been published as an abstract [18].

METHODS

This prospective cohort study took place in a single Intensive Care Unit (ICU) with 25 adult medical-surgical beds at a university hospital in Porto Alegre, Brazil. All the patients admitted to the ICU during the period of February- May 2007 were included in the study. Patients were excluded if they did not have all the laboratory variables needed for the acid-base evaluation proposed and/or remained in the ICU for less than 24 hours.

The study was approved by the Institutional Ethics Committee. Since the laboratory tests and data collected in this study are part of routine clinical practice, informed consent was waived.

Arterial and venous blood samples were drawn for blood gases and a serum biochemical panel, respectively. The samples were collected simultaneously when the patient was admitted, with a maximum interval of one hour between collections for the tests.

Blood gases were analyzed to measure pH and PaCO₂ (Rapilab 865, Chiron Diagnostics). A venous blood sample was analyzed to measure Na⁺, K⁺ and Cl⁻ (Ion-selective electrode, Roche Diagnostics), Ca²⁺ (orthocresolphthalein colorimetric technique, Roche Diagnostics), Mg²⁺ (xylydyl blue colorimetric technique, Roche Diagnostics), PO₄⁻ (ultraviolet-phosphomolybdate colorimetric technique, Roche Diagnostics), albumin (bromcresol green colorimetric technique, Roche Diagnostics) and lactate (kinetic colorimetric, Roche Diagnostics). The samples were processed within 2 hours after collection and were not stored on ice.

Bicarbonate and SBE were calculated using the Henderson-Hasselbach and Siggaard-Andersen equations, respectively [19-21]. Based on the SBE, the metabolic status of the patients was classified as acidosis (SBE \leq -5.0), normal (SBE between -4.9 and +4.9) or alkalosis (SBE \geq +5.0). The AG was calculated by the standard formula: $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$, with an elevated AG defined as greater than or equal to 17mEq/L [3, 5]. This value of reference varies from 12 to 18mEq/L in other studies [4, 10, 15, 22]. The corrected AG was also calculated (AG_{corr}) to compensate for the patient's albumin, phosphate and lactate concentrations, using the formula: $AG_{corr} = AG - (2[\text{albumin in g/dL}] + 0.5[\text{phosphate in mg/dL}]) - \text{lactate}$ [23].

The physicochemical analysis was performed using the Stewart equations [7] modified by Figge et al [9] to consider the effects of plasma proteins. First the apparent strong ion difference was calculated (SIDa): $SIDa = [Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [\text{lactate}]$ (all concentrations in mEq/L). The effective strong ion difference (SIDE) was then calculated. This equation considers the contribution of plasma weak acids (PaCO₂, albumin and phosphate) to the electroneutrality of plasma. The formula for SIDE, as determined by Figge et al [9], is: $SIDE = 1000 \times 2.46 \times 10^{-11} \times PaCO_2 / (10^{-pH}) + [\text{alb}] \times (0.123 \times pH - 0.631) + [\text{phosphate}] \times (0.309 \times pH - 0.469)$. In this equation PaCO₂ is measured in mmHg, albumin (alb) in g/L and phosphate in mmol/L. The normal variation for SIDE was defined as 38 to 42mEq/L.

The difference between SIDa and SIDE should be equal to zero if there is electroneutrality in plasma. This is expressed as strong ion gap (SIG) by utilizing the formula $SIG = SIDa - SIDE$. A positive value represents the

presence of unmeasured anions which must be included to explain the measured pH. The elevated value of SIG was defined as $>2\text{mEq/l}$ [24].

According to the physicochemical approach, as proposed by Fencl et al [15], a metabolic disturbance may be caused by two types of change: abnormal SID and abnormal concentrations of non-volatile weak acids.

We decided to use the absolute value of the anions (chloride, lactate and unmeasured anions), instead of classifying the type of metabolic acidosis according to the predominant anion. In many cases, more than one anion contributes significantly to metabolic acidosis, which makes it difficult to interpret this classification.

Besides the laboratory variables, demographic and clinical data were collected. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II [25] and Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) [26] scores were calculated on admission. Organ dysfunction was defined as a SOFA score >2 points in the organ systems evaluated – cardiovascular, respiratory, neurological, hematological, renal and hepatic. All the patients were followed to determine length of stay and mortality in the ICU and in hospital.

Statistical analysis: the data are presented as mean \pm SD. Linear regression and Bland-Altman analysis were used to evaluate the relationship between continuous variables, and r^2 and the p value were quoted. Student t-tests were used to assess which of the quantitative variables were related to survival. The entire statistical analysis was performed using the commercially available statistical program SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Two hundred and twelve patients were included in the study. Thirty-seven of the patients were excluded because they did not have all the laboratory variables needed, or because they stayed in the ICU less than 24 hours. Thus, 175 patients were included for final analysis. The demographic, clinical and outcome variables are shown in table 1.

Table 2 shows the variables measured and calculated to evaluate the acid-base disorders.

Metabolic acidosis ($SBE \leq -5.0$) was found in 103 (58.9%) patients, whereas metabolic alkalosis ($SBE \geq +5.0$) was found in only 4 (2.3%) patients. The presence of unmeasured anions defined by elevated SIG ($>2\text{mEq/L}$) was identified in 149 (85.1%) patients, while hyperlactatemia (lactate $>2\text{mmol/L}$) was found in only 77 (44.0%) patients. Hyperchloremia (chloride $\geq 110\text{mEq/L}$) was found in 101 (57.7%) patients. Six patients (3.4%) presented a negative SIG which may indicate the presence of unmeasured cations, although we have to consider the possible measurement errors before this assumption.

Of the 68 patients with normal SBE (SBE between -4.9 and $+4.9$), most ($n=59$; 86.8%) had a lower SIDe, and of these, 15 (25.4%) had $SIDe < 30\text{mEq/l}$. Conversely, of the 103 patients with metabolic acidosis according to the traditional method based on SBE, all also had a lowered SIDe. Thus, the evaluation according to Stewart's method would allow an additional diagnosis of metabolic disorder in 59 (33.7%) patients.

Table 3 shows two examples of metabolic disorder detected using the Stewart method. In patient 1, admitted to ICU due to septic shock, we did not

identify a metabolic disorder using the traditional evaluation (normal HCO_3^- , AG and SBE). However, when we applied the Stewart method, we noticed that SIDe is reduced by approximately 10 mEq/L. This major metabolic acidosis is explained mainly by hyperchloremia and by unmeasured anions (SIG = 4.5mEq/L). SBE misses this disorder due to the alkalinizing effect of hypoalbuminemia and hypophosphatemia. Alkalemia is the result of hypocapnia.

In patient 2, admitted in the ICU during the postoperative period of elective neurosurgery, once again we did not identify a metabolic disorder when we analyzed the values of HCO_3^- , SBE and AG. The reduction of SIDe by approximately 11 mEq/L is almost exclusively the result of hyperchloremia (lactate is within normal limits and SIG is not elevated). Here the negative value of SIG may mean an error in measurement or the presence of unmeasured cations, which is rare even in critically ill patients. Anyhow, we know that there is no elevation of unmeasured anions to explain metabolic acidosis in this patient. This metabolic disorder is not identified by the traditional method due, once again, to the alkalinizing hypoalbuminemia. Acidosis is mitigated by hypocapnia.

We could only identify two patients in whom hyperphosphatemic acidosis was present without any other cause of metabolic acidosis. The two patients were in renal failure. Hypoalbuminemia (≤ 35.0 g/L) was present in 142 (81.1%) patients.

SIG and AG_{corr} showed a very good correlation ($r^2 = 0.82$; $p < 0.001$) and good agreement by Bland-Altman analysis, with 170 of 175 (97.1%) data points

contained within 2 SD of the mean (mean -0.33, 95% confidence interval (CI) - 2.32 to 1.65).

DISCUSSION

The main result of this study is the greater sensitivity of the physicochemical evaluation to identify acid-base disorders in critically ill patients.

A diagnostic evaluation based on HCO_3^- , AG and SBE is commonly used to interpret the acid-base disorders. In uncomplicated clinical situations, this traditional evaluation may be satisfactory [15]. In critically ill patients, however, this method can oversimplify the complex metabolic disorders present, making it generally inadequate to explain them [3, 10]. In the present study, the evaluation using the physicochemical method, compared with the traditional evaluation based on SBE, allows an additional diagnosis of metabolic disorder in approximately one-third of the patients. In the two patients mentioned, the SBE failed to identify important metabolic disorders due to the alkalinizing effect of hypoalbuminemia and hypophosphatemia. In both cases, there was hyperchloremic acidosis. A possible advantage would be a change in fluid replacement: we might use a more balanced solution, such as ringer lactate, instead of saline solution that might perpetuate this metabolic acidosis. Fencil et al had already demonstrated that SBE fails as a measure of metabolic acidosis when there is a change in the plasma concentration of the nonbicarbonate buffers, an almost universal disorder in critically ill patients [15]. However, in a recent publication, Dubin et al, when adding AG_{corr} to the traditional model, concluded that both methods are equivalent to diagnose the acid-base disorders [22], which is partially according to our results. The contribution of AG_{corr} to the acid-base evaluation, already demonstrated previously [15], was also seen in our study. However, the traditional model neglects the value of

albumin in the acid-base disorders [1] and AG_{corr} should be seen as derived from the principles of physicochemical evaluation [3]. In our opinion it is not right to conclude from the use of this variable that the Stewart model does not offer a diagnostic advantage.

In this study we did not evaluate possible changes in treatment based on a change in the diagnostic evaluation, which, in our opinion, would be a real diagnostic advantage. The clinical consequences established using a different acid-base approach is what really matters and should be assessed. This advantage is at least theoretical, since there is proof of greater sensitivity in identifying major acid-base disorders and a better understanding of their causes.

A controversial point is the prognostic value of identifying unmeasured anions. Several studies found a significant association between SIG and mortality [3, 5, 16, 17, 27], while others did not [4, 22, 28]. As also suggested by Rocktaeschel et al [28] these contradictory findings may be due to the methodology used. A small number of patients, a small number of deaths, differences in the formulas used for the variables calculated, differences in the technology used to measure the variables, different times of blood sample collection, different fluids used for resuscitation, besides differences in the populations included make it difficult to compare the studies.

Limitations. This study has a few limitations. First, the number of patients included is small. Second, the laboratory tests were not measured in the same blood sample; an arterial sample was used for blood gases and a venous sample for the other tests, although both were collected simultaneously. Other

studies used a similar methodology, apparently without major changes in the results [3, 5, 17]. Furthermore, this is a methodology for laboratory tests that is commonly used in real life. Third, although the variables were collected at the time of admission, the mean time of hospitalization before the ICU was 8.4 days. Thus, the effects of fluid resuscitation on the results obtained cannot be ruled out. Although no gelatins are used at our hospital, it is not known whether other fluids can also change the SIG. Fourth, the exclusion of 37 (17.4%) patients may have meant some bias in the results, although these were probably less severely ill patients (hospitalized for less than 24 hours, or without the necessary laboratory tests) and, consequently, providing a small contribution. Finally, we do not use healthy volunteers to determine the normal reference values. These values were selected from other studies that adopted this methodology. This may be a problem due to differences in laboratory methods.

CONCLUSIONS

We found that the physicochemical evaluation, compared to the traditional evaluation, allows identifying more patients with major acid-base disturbances, which may have an impact on the intervention offered to these patients.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

REFERENCES

1. Gunnerson KJ, Kellum JA (2003) Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 9:468-473
2. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, et al (2002) Acid-base physiology: the "traditional" and the "modern" approaches. *Anaesthesia* 57:348-356
3. Martin M, Murray J, Berne T, et al (2005) Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *J Trauma* 58:238-243
4. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, et al (2002) The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 28:864-869
5. Balasubramanyan N, Havens P, Hoffman G (1999) Unmeasured anions identified by the Fencil-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 27:1577-1581

6. Stewart PA (1981) How to understand acid base balance. In: Stewart PA (ed) A Quantitative Acid-Base Primer for Biology and Medicine, New York, Elsevier

7. Stewart PA (1983) Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol 61:1444-1461

8. Figge J, Rossing TH, Fencel V (1991) The role of serum proteins in acid-base equilibria. J Lab Clin Med 117:453-467

9. Figge J, Mydosh T, Fencel V (1992) Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. J Lab Clin Med 120:713-719

10. Moviatt M, van Haren F, van der Hoeven H (2003) Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. Crit Care 7:R41-R45

11. Murray DM, Olhsson V, Fraser JI (2004) Defining acidosis in postoperative cardiac patients using Stewart's method of strong ion difference. Pediatr Crit Care Med 5:240-245

12. Figge J, Jabon A, Kazda A, et al (1998) Anion gap and hypoalbuminemia. Crit Care Med 26:1807-1810

13. Fencel V, Leith DE (1993) Stewart's quantitative acid-base chemistry: application in biology and medicine. Respir Physiol 91:1-16

14. Gilfix BM, Bique M, Magder S (1993) A physical chemical approach to the analysis of acid-base balance in the clinical setting. J Crit Care 8:187-197

15. Fencel V, Jabor A, Kazda A, et al (2000) Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Resp Crit Care Med 162:2246-2251

16. Kaplan LJ, Kellum JA (2004) Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. Crit Care Med 32:1120-1124

17. Dondorp AM, Chau TTH, Phu NH, et al (2004) Unidentified acid of strong prognostic significance in severe malaria. Crit Care Med 32:1683-1688

18. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, et al (2008) Prognostic value of unmeasured anions in critically ill patients. *Intensive Care Med* (Supplement 1):S229

19. Henderson LJ (1908) The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 21:427-428

20. Hasselbach KA (1916) Die Berechnung der Wasserstoffzahl des blutes auf der freien und gebundenen Kohlensaure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z* 78: 112-144

21. Siggard-Andersen O, Wimberly PD, Fogh-Andersen N, et al (1988) Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Inves* 48(Supp 189):7-15

22. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, et al (2007) Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 35:1264-1270

23. Kellum JA (2007) Disorders of acid-base balance. *Crit Care Med* 35:2630-2636.

24. Kellum JA (2003) Closing the gap on unmeasured anions. Crit Care 7:219-220

25. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 13:818-29

26. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al (1996) 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 22:707-710

27. Funk G-C, Doberer D, Sterz F, et al (2008) The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. Intensive Care Med [Epub ahead of print]

28. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, et al (2003) Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? Crit Care Med 31:2131-2136

Table 1. Demographic and clinical variables and outcome

N	175
Age, years	55.9 ± 18.1
Gender, male n (%)	93 (53.1)
APACHE II	20.8 ± 8.0
SOFA score at admission	6.2 ± 3.8
Reason for ICU admission	
Sepsis, n (%)	48 (27.4)
Cardiovascular, n (%)	12 (6.8)
Respiratory, n (%)	36 (20.6)
Neurologic, n (%)	26 (14.9)
Gastrointestinal, n (%)	5 (2.9)
Postoperative, n (%)	45 (25.7)
Miscellaneous, n (%)	3 (1.7)
Type of admission, n (%)	
Medical	112 (64.0)
Elective surgery	42 (24.0)
Emergency surgery	21 (12.0)
Place prior to admission, n (%)	
Ward	50 (28.6)
Emergency room	48 (27.4)
Operating theater	60 (34.3)
Another hospital	17 (9.7)
ARDS at admission, n (%)	7 (4.0)
Shock at admission, n (%)	55 (31.4)
Renal dysfunction at admission, n (%)	25 (14.3)
Hepatic dysfunction at admission, n (%)	11 (6.3)
Mechanical ventilation at admission, n (%)	90 (51.4)
Mechanical ventilation, in evolution, n (%)	127 (75.6)
Dialysis, in evolution, n (%)	37 (21.1)
ICU stay, days	9.3 ± 13.3
Mortality in the ICU, n (%)	44 (25.1)
Hospital mortality, n (%)	64 (36.6)
Predicted hospital mortality, %	37.5
Standardized mortality ratio (CI 95%)	0.97 (0.76 – 1.24)

APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II; SOFA score, sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ICU, intensive care unit

Table 2. Acid-base variables

Variables	Survivors n = 111	Non-survivors n = 64	P
pH	7.35 ± 0.10	7.32 ± 0.13	0.064
PaCO ₂ , mmHg	35.3 ± 12.8	31.8 ± 10.1	0.065
Sodium, mmol/L	140.2 ± 5.9	143.4 ± 6.2	0.001
Potassium, mmol/L	4.1 ± 0.87	4.2 ± 0.80	0.470
Calcium, mg/dL	7.53 ± 1.04	6.96 ± 1.03	0.001
Magnesium, mmol/L	0.54 ± 0.14	0.53 ± 0.13	0.855
Phosphate, mmol/L	1.24 ± 0.57	1.32 ± 0.60	0.396
Albumin, g/L	29.6 ± 7.0	23.3 ± 8.1	<0.001
HCO ₃ , mmol/L	19.1 ± 5.5	16.5 ± 6.1	0.005
SBE, mmol/L	-5.7 ± 5.4	-8.6 ± 7.1	0.005
Lactate, mmol/L	2.5 ± 1.9	2.8 ± 2.3	0.242
Chloride, mmol/L	109.4 ± 8.6	115.1 ± 9.0	<0.001
AG, mmol/L	16.1 ± 5.3	16.6 ± 5.6	0.619
AG _{corr} , mmol/L	5.8 ± 4.6	7.0 ± 4.7	0.106
SID _a , mmol/L	35.5 ± 6.7	32.9 ± 7.0	0.015
SID _e , mmol/L	29.6 ± 6.6	25.1 ± 7.0	<0.001
SIG, mmol/L	5.9 ± 4.8	7.8 ± 4.8	0.013

HCO₃, serum bicarbonate; SBE, standard base excess; AG, anion gap; AG_{corr} anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate; SID_a, apparent strong ion difference; SID_e, effective strong ion difference; SIG, strong ion gap.

Table 3. Examples of acid-base disorders

	Patient 1	Patient 2
Measured variables		
Sodium, mmol/L	151	146
Potassium, mmol/L	3.4	3.8
Calcium, mg/dl	7.0	7.2
Magnesium, mmol/L	2.0	1.8
Phosphate, mmol/L	1.0	2.0
Albumin, g/L	27.0	27.0
Chloride, mmol/L	121	124
pH	7.48	7.43
PaCO ₂ , mmHg	29.0	30.2
Lactate, mmol/L	2.0	1.3
Derived variables		
HCO ₃ , mmol/L	21.5	20.0
SBE, mmol/L	-0.7	-3.8
AG, mmol/L	12.4	6.3
SID _a , mmol/L	34.4	27.4
SID _e , mmol/L	29.9	28.8
SIG, mmol/L	4.5	-1.4

HCO₃, serum bicarbonate; SBE, standard base excess; AG, anion gap; SID_a, apparent strong ion difference; SID_e, effective strong ion difference; SIG, strong ion gap.

Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study

Márcio M Boniatti

M.D. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Paulo R C Cardoso

M.D. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rodrigo K Castilho

M.D. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Silvia R R Vieira

Ph.D. Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Critical Care Department, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Abstract

Purpose: To determine if acid-base variables are associated with hospital mortality.

Materials and Methods: This prospective cohort study took place in a university-affiliated hospital intensive care unit (ICU). One hundred seventy-five patients admitted to the ICU during the period of February- May 2007 were included in the study. We recorded clinical data and acid-base variables from all patients at ICU admission. A logistic regression model was constructed using SOFA score, age and the acid-base variables.

Results: Individually, none of the variables appear to be good predictors of hospital mortality. However, using the multivariate stepwise logistic regression, we had a model with good discrimination containing SOFA score, age, chloride and albumin (area under receiver operating characteristic curve 0.80; 95% CI 0.73 – 0.87).

Conclusions: Hypoalbuminemia and hyperchloremia were associated with mortality. This result involving chloride is something new and should be tested in future studies.

Keywords: Acid base equilibrium, chloride, outcomes

Introduction

Acid-base disorders are common in critically ill patients, and they are generally associated with greater morbidity and mortality¹. Methods that allow understanding the nature of these disorders, and consequently identifying treatments that can avoid and/or correct them are extremely important². The Stewart approach^{3,4}, modified by Figge^{5,6} has been applied to the analysis of such acid-base disorders, and some studies found a greater sensitivity compared to the traditional method⁷⁻¹⁰.

Markers of acidosis such as pH, standard base excess (SBE) and lactate are often utilized in order to predict which patients are likely to deteriorate¹⁰⁻¹². Much uncertainty remains about the prognostic value of these traditional variables. With the Stewart approach, a greater prognostic value of the identification of unmeasured anions has been suggested^{7,9,13,14} and there has been renewed interest in hyperchloremic metabolic acidosis¹⁵.

The objective of this study is to determine if acid-base variables are associated with hospital mortality. Some results of this study have previously been published¹⁶.

Material and Methods

This observational prospective study took place in a single Intensive Care Unit (ICU) with 25 adult medical-surgical beds at a university hospital in Porto Alegre, Brazil. As previously described¹⁶, all the patients admitted to the ICU during the period of February- May 2007 were included in the study. Patients were excluded if they did not have all the laboratory variables needed for the acid-base evaluation proposed and/or remained in the ICU for less than 24 hours.

The study was approved by the Institutional Ethics Committee. Since the laboratory tests and data collected in this study are part of routine clinical practice, informed consent was waived.

Arterial and venous blood samples were drawn for blood gases and a serum biochemical panel, respectively. The samples were collected simultaneously when the patient was admitted, with a maximum interval of one hour between collections for the tests.

Blood gases were analyzed to measure pH and PaCO₂ (Rapilab 865, Chiron Diagnostics). A venous blood sample was analyzed to measure Na⁺, K⁺ and Cl⁻ (Ion-selective electrode, Roche Diagnostics), Ca²⁺ (orthocresolphthalein colorimetric technique, Roche Diagnostics), Mg²⁺ (xylydyl blue colorimetric technique, Roche Diagnostics), PO₄⁻ (ultraviolet-phosphomolybdate colorimetric technique, Roche Diagnostics), albumin (bromcresol green colorimetric technique, Roche Diagnostics) and lactate (kinetic colorimetric, Roche Diagnostics). The samples were processed within 2 hours after collection and were not stored on ice.

Bicarbonate and SBE were calculated using the Henderson-Hasselbach

and Siggaard-Andersen equations, respectively¹⁷⁻¹⁹. The AG was calculated by the standard formula: $AG = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$. The corrected AG was also calculated (AG_{corr}) to compensate by the patient's albumin, phosphate and lactate concentrations, using the formula: $AG_{corr} = AG - (2[albumin \text{ in g/dL}] + 0.5[phosphate \text{ in mg/dL}]) - lactate$ ²⁰.

The physicochemical analysis was performed using the Stewart equations⁴ modified by Figge et al⁶ to consider the effects of plasma proteins. First the apparent strong ion difference was calculated (SIDa): $SIDa = [Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-] - [lactate]$ (all concentrations in mEq/L). The effective strong ion difference (SIDe) was then calculated. This equation considers the contribution of plasma weak acids ($PaCO_2$, albumin and phosphate) in the electroneutrality of plasma. The formula for SIDe, as determined by Figge et al¹¹, is: $SIDe = 1000 \times 2.46 \times 10^{-11} \times PaCO_2 / (10^{-pH}) + [alb] \times (0.123 \times pH - 0.631) + [phosphate] \times (0.309 \times pH - 0.469)$. In this equation $PaCO_2$ is measured in mmHg, albumin (alb) in g/L and phosphate in mmol/L. The normal variation for SIDe was defined as 38 to 42mEq/L.

The difference between SIDa and SIDe should be equal to zero if there is electroneutrality in plasma. This is expressed as *strong ion gap* (SIG) by utilizing the formula $SIG = SIDa - SIDe$. A positive value represents the presence of unmeasured anions which must be included to explain the measured pH. The elevated value of SIG was defined as $>2mEq/l$ ²¹.

We decided to use the absolute value of the anions (chloride, lactate and unmeasured anions), instead of classifying the type of metabolic acidosis according to the predominant anion. In many cases, more than one anion contributes significantly to metabolic acidosis, which makes it difficult to

interpret this classification.

Besides the laboratory variables, demographic and clinical data were collected. The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II²² and Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)²³ scores were calculated on admission. All the patients were followed to determine length of stay and mortality in the ICU and in hospital.

Statistical analysis: the data are presented as mean \pm SD. Student t-tests were used to assess which of the quantitative variables were related to survival. For these variables, receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to analyze the discriminating power to predict hospital mortality. A logistic regression model was constructed using SOFA score, age and the acid-base variables. Stepwise procedures were used in order to identify which of the acid-base variables added significantly to the discrimination provided by the SOFA score and age. The acid-base variables added to the model were those that presented a value of $p < 0.1$ in univariate analysis. The entire statistical analysis was performed using the commercially available statistical program SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Two hundred and twelve patients were included in the study. Thirty-seven of the patients were excluded because they did not have all the laboratory variables needed, or because they stayed in the ICU less than 24 hours. Thus, 175 patients were included for final analysis. The demographic, clinical and outcome variables are shown in table 1.

The presence of unmeasured anions defined by elevated SIG ($>2\text{mEq/L}$) was identified in 149 (85.1%) patients, while hyperlactatemia (lactate $>2\text{mmol/L}$) was found in only 77 (44.0%) patients. Hyperchloremia (chloride $\geq 110\text{mEq/L}$) was found in 101 (57.7%) patients. Six patients (3.4%) presented a negative SIG which may indicate the presence of unmeasured cations, although we have to consider the possible measurements errors.

The comparison between survivors and non-survivors in hospital showed a significant difference for APACHE II, SOFA at admission, sodium, calcium, albumin, SBE, HCO_3^- , chloride, SIDa, SIDe and SIG (Table 2). However, individually none of the variables appear to be good predictors of hospital mortality (Table 3). The multiple logistic regression model including SOFA score and age gave an area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) of 0.72 (CI 95% 0.65 – 0.80). The addition of the acid-base variables one at a time showed that chloride and albumin improved the model significantly. In the final model, SOFA score, age and chloride were independently associated with mortality, whereas albumin was associated with survival (Table 4). The AUROC for this model was 0.80 (CI 95% 0.73 – 0.87), which represents good discrimination. The two compared AUROC (model with SOFA and age and model with SOFA, age, albumin and chloride) were

significantly different ($p = 0.01$) (figure 1). The model was also well calibrated, as indicated by the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($p = 0.567$).

We did not find a correlation between chloride and severity of the disease according to the APACHE II score ($r^2 < 0.01$; $p = 0.99$).

Discussion

The main result of this study is the greater contribution of chloride and albumin to predict hospital mortality in critically ill patients compared to the contribution of others acid-base variables.

Several studies found a significant association between SIG and mortality^{7,9,13,14}, while others did not^{8,24,25}. In our study, SIG was different between survivors and non-survivors, but with a small AUROC and without contribution to the final model (table 4). We did not control the resuscitation strategy, which may have impaired the analysis of the prognostic value of SIG.

None of the acid-base variables had an AUROC ≥ 0.8 , which is usually taken as good discriminatory ability. However, when adding albumin and chloride to the model including SOFA score and age we significantly improved it, giving good discrimination. This was not observed for any other acid-base variable. The strong and independent association of albumin with survival has already been demonstrated in other studies^{13,26}. There are a few possible explanations for this association. Hypoalbuminemia may be a marker of the degree of systemic inflammation or reflect changes in capillary permeability. Fluid replacement may cause dilutional hypoalbuminemia, which could also explain its association with mortality. Furthermore, it may mean malnutrition or prior comorbidities such as hepatic dysfunction²⁷. The contribution of hyperchloremia to the prediction of hospital mortality is something new. As far as we know this is the first study in humans that shows an independent association between hyperchloremia and increased mortality. Obviously this result deserves to be looked at carefully. Although there has been an independent association of chloride with mortality, the odds ratio and AUROC

were small. This may suggest that the effect on the prediction of mortality is equally small. Even so, we believe that this result generates a hypothesis, and deserves a discussion.

One of the main causes of hyperchloremic acidosis, especially in critically ill patients, is iatrogenic – by administering saline solution which contains supraphysiological concentration of chloride. This is the only fluid used for resuscitation in our hospital outside the ICU environment. There is a controversy as to whether the metabolic acidosis that occurs from resuscitation with saline is deleterious to the patients, and whether it might be useful to avoid it. In an experimental study, Kellum found an inverse correlation between the increased serum chloride and the time of survival in rats exposed to a lethal dose of endotoxin and resuscitated with saline²⁸. In another experimental study, hyperchloremic acidosis induced by HCl infusion significantly reduced the mean blood pressure in septic animals²⁹. Other studies that investigated the association of acid-base variables with mortality did not find an independent relationship between hyperchloremia and the outcome^{13,26}. On the contrary, Rocktaeschel et al, in an univariate analysis, found an association between hypochloremia and mortality in critically ill patients²⁵. Another study in patients after cardiorespiratory arrest observed the association between increased survival and hyperchloremia³⁰. Probably in this study, hyperchloremia was an indicator of adequate fluid resuscitation, reducing the tissue damage caused by marked hypoperfusion after cardiorespiratory arrest. As to our study, we might think that more critically ill patients received more saline, and consequently developed more hyperchloremia. Thus, chloride would only be a marker of severity. This does not appear to us to be the explanation of the results. There

was an independent association of chloride with mortality and we did not find a correlation between chloride and severity of the disease. Although most cases of hyperchloremia found in our study are probably iatrogenic, our methods do not allow distinguishing its cause (administering saline, renal dysfunction, endogenous hyperchloremia) nor separating the potential deleterious effects of administering saline from the potential benefits of fluid replacement.

Limitations. This study has a few limitations. First, the number of patients included is small. Second, the fluid resuscitation strategy before admission was not controlled. Thus, the effects of fluid resuscitation on the results obtained cannot be ruled out. Although no gelatins are used at our hospital, it is not known whether other fluids can also change the SIG. Finally, we do not use sequential acid-base evaluation. It is possible that sequential measurements of acid-base variables may provide more relevant information than an isolated measurement, as already demonstrated for lactate³¹.

We found that the presence of unmeasured anions was not an independent predictor of mortality. However, we found that hyperchloremia was independently associated with increased mortality, although we cannot determine whether this association is clinically significant. This hypothesis must be tested in future studies.

Acknowledgments

None.

REFERENCES

1. Gunnerson KJ, Kellum JA: Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium? *Curr Opin Crit Care* 9:468-473, 2003
2. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, et al: Acid-base physiology: the "traditional" and the "modern" approaches. *Anaesthesia* 57:348-356, 2002
3. Stewart PA: How to understand acid base balance. In: *A Quantitative Acid-Base Primer for Biology and Medicine*. Edited by Stewart PA. New York: Elsevier, 1981.
4. Stewart PA: Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 61:1444-1461, 1983
5. Figge J, Rossing TH, Fencel V: The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 117:453-467, 1991
6. Figge J, Mydosh T, Fencel V: Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 120:713-719, 1992
7. Martin M, Murray J, Berne T, et al: Diagnosis of acid-base derangements and mortality prediction in the trauma intensive care unit: the physiochemical approach. *J Trauma* 58:238-243, 2005

8. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, et al: The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 28:864-869, 2002
9. Balasubramanian N, Havens P, Hoffman G: Unmeasured anions identified by the Fencil-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 27:1577-1581, 1999
10. Fencil V, Jabor A, Kazda A, et al: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 162:2246-2251, 2000
11. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al: Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27:74-83, 2001
12. Waldau T, Larsen VH, Bonde J, et al: Lactate, pH, and blood gas analysis in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 39:267-271, 1995
13. 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* 32:1120-1124, 2004
14. Dondorp AM, Chau TTH, Phu NH, et al: Unidentified acid of strong

prognostic significance in severe malaria. Crit Care Med 32:1683-1688, 2004

15. Story DA: Hyperchloraemic acidosis: another misnomer? Crit Care Resusc 6:188-192, 2004

16. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, et al: Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. Intensive Care Med 35:1377-1382, 2009

17. Henderson LJ: The theory of neutrality regulation in the animal organism. Am J Physiol 21:427-428, 1908

18. Hasselbach KA: Die Berechnung der Wasserstoffzahl des blutes auf der freien und gebundenen Kohlensaure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. Biochem Z 78: 112-144, 1916

19. Siggaard-Andersen O, Wimberly PD, Fogh-Andersen N, et al: Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. Scand J Clin Lab Inves 48(Supp 189):7-15, 1988

20. Kellum JA: Disorders of acid-base balance. Crit Care Med 35:2630-2636, 2007

21. Kellum JA: Closing the gap on unmeasured anions. Crit Care 7:219-220, 2003

22. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-29, 1985

23. Vincent JL, Moreno R, Takala J, 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* 22:707-710, 1996

24. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, et al: Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 35:1264-1270, 2007

25. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, et al: Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med* 31:2131-2136, 2003

26. Hucker TR, Mitchell GP, Blake LD, et al: Identifying the sick: can biochemical measurements be used to aid decision on presentation to the accident and emergency department. *Br J Anaesth* 94:735-741, 2005

27. Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, et al: Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Crit Care Med* 28:3137-3145, 2000

28. Kellum JA: Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved survival and acid-base balance with a synthetic colloid in a balanced electrolyte solution compared to saline. *Crit Care Med* 30:300-305, 2002

29. Kellum JA, Song M, Venkataraman R: Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 125:243-248, 2004

30. Funk G-C, Doberer D, Sterz F, et al: The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. *Intensive Care Med* 35: 232-239, 2009

31. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, et al: Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 35:584-588, 1993

Table 1. Demographic and clinical variables and outcome

N	175
Age, years	55.9 ± 18.1
Gender, male n (%)	93 (53.1)
APACHE II	20.8 ± 8.0
SOFA score at admission	6.2 ± 3.8
Reason for ICU admission	
Sepsis, n (%)	48 (27.4)
Cardiovascular, n (%)	12 (6.8)
Respiratory, n (%)	36 (20.6)
Neurologic, n (%)	26 (14.9)
Gastrointestinal, n (%)	5 (2.9)
Postoperative, n (%)	45 (25.7)
Miscellaneous, n (%)	3 (1.7)
Type of admission, n (%)	
Medical	112 (64.0)
Elective surgery	42 (24.0)
Emergency surgery	21 (12.0)
Place prior to admission, n (%)	
Ward	50 (28.6)
Emergency room	48 (27.4)
Operating theater	60 (34.3)
Another hospital	17 (9.7)
ARDS at admission, n (%)	7 (4.0)
Shock at admission, n (%)	55 (31.4)
Renal dysfunction at admission, n (%)	25 (14.3)
Hepatic dysfunction at admission, n (%)	11 (6.3)
Mechanical ventilation at admission, n (%)	90 (51.4)
Mechanical ventilation, in evolution, n (%)	127 (75.6)
Dialysis, in evolution, n (%)	37 (21.1)
ICU stay, days	9.3 ± 13.3
Mortality in the ICU, n (%)	44 (25.1)
Hospital mortality, n (%)	64 (36.6)
Predicted hospital mortality, %	37.5
Standardized mortality ratio (CI 95%)	0.97 (0.76 – 1.24)

APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II; SOFA score, sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ICU, intensive care unit

Table 2. Acid-base variables between survivors and non-survivors

Variables	Survivors n = 111	Non-survivors n = 64	P
pH	7.35 ± 0.10	7.32 ± 0.13	0.064
PaCO ₂ , mmHg	35.3 ± 12.8	31.8 ± 10.1	0.065
Sodium, mmol/L	140.2 ± 5.9	143.4 ± 6.2	0.001
Potassium, mmol/L	4.1 ± 0.87	4.2 ± 0.80	0.470
Calcium, mg/dL	7.53 ± 1.04	6.96 ± 1.03	0.001
Magnesium, mmol/L	0.54 ± 0.14	0.53 ± 0.13	0.855
Phosphate, mmol/L	1.24 ± 0.57	1.32 ± 0.60	0.396
Albumin, g/L	29.6 ± 7.0	23.3 ± 8.1	<0.001
HCO ₃ , mmol/L	19.1 ± 5.5	16.5 ± 6.1	0.005
SBE, mmol/L	-5.7 ± 5.4	-8.6 ± 7.1	0.005
Lactate, mmol/L	2.5 ± 1.9	2.8 ± 2.3	0.242
Chloride, mmol/L	109.4 ± 8.6	115.1 ± 9.0	<0.001
AG, mmol/L	16.1 ± 5.3	16.6 ± 5.6	0.619
AG _{corr} , mmol/L	5.8 ± 4.6	7.0 ± 4.7	0.106
SID _a , mmol/L	35.5 ± 6.7	32.9 ± 7.0	0.015
SID _e , mmol/L	29.6 ± 6.6	25.1 ± 7.0	<0.001
SIG, mmol/L	5.9 ± 4.8	7.8 ± 4.8	0.013

HCO₃, bicarbonate SBE, standard base excess; Cl:Na, Chloride:Sodium; AG, anion gap; AG_{corr}, anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate; SID_a, apparent strong ion difference; SID_e, effective strong ion difference; SIG, strong ion gap; CI, confidence interval.

Table 3. Areas under the receiver operating characteristic curve to predict hospital mortality

Variable	Area	CI 95%
APACHE II	0.69	0.61 – 0.77
SOFA	0.70	0.62 – 0.79
Sodium	0.65	0.56 – 0.74
Calcium	0.65	0.57 – 0.74
Albumin	0.73	0.65 – 0.81
HCO ₃	0.64	0.55 – 0.73
SBE	0.62	0.52 – 0.72
Choride	0.67	0.58 – 0.75
SIDa	0.61	0.52 – 0.70
SIDe	0.68	0.59 – 0.76
SIG	0.62	0.53 – 0.71

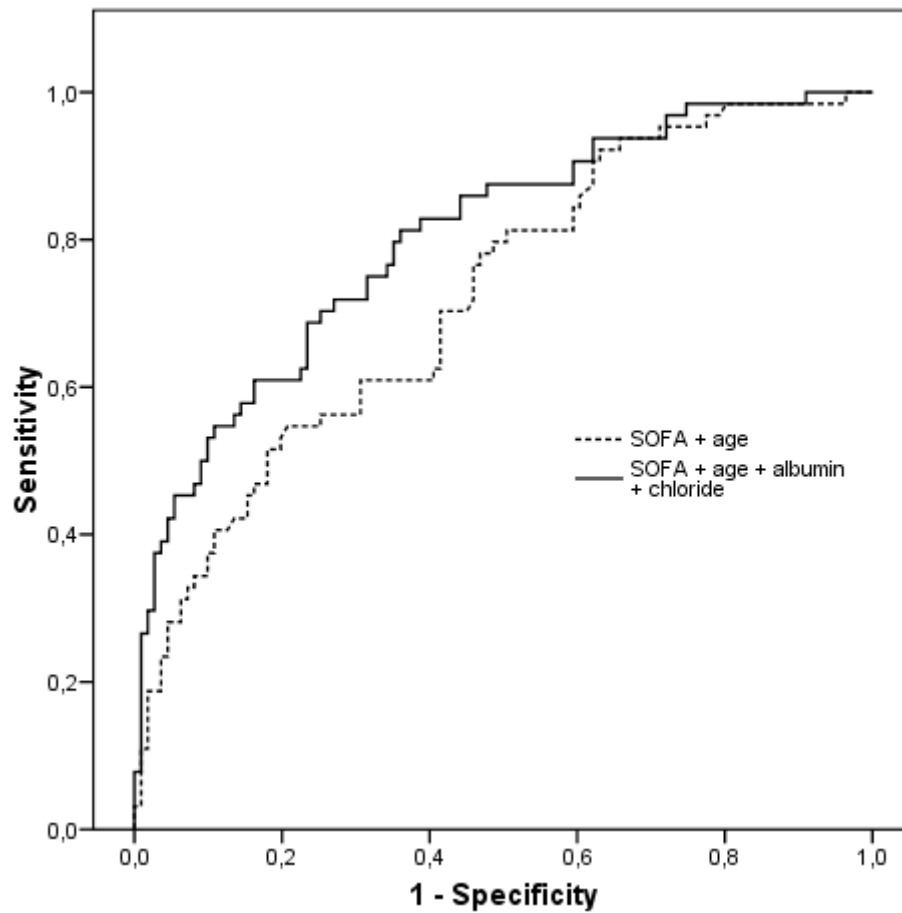
HCO₃, bicarbonate SBE, standard base excess; SIDa, apparent strong ion difference; SIDe, effective strong ion difference; SIG, strong ion gap; CI, confidence interval.

Table 4. Logistic regression model for hospital mortality rate: final model plus SIG

Variable	Coefficient	P	Odds ratio (95% CI)
Constant	-8.828		
Age	0.024	0.027	1.024 (1.003 - 1.046)
SOFA score	0.181	0.002	1.199 (1.070 - 1.343)
Albumin	-0.643	0.025	0.526 (0.300 - 0.921)
Chloride	0.063	0.011	1.065 (1.015 - 1.118)
SIG	0.050	0.251	1.051 (0.966 - 1.144)

SIG, strong ion gap; CI, confidence interval

Figure 1. Receiver operating characteristic curves for the model including SOFA score and age and for the model including SOFA score, age, albumin and chloride for hospital mortality



Areas under the ROC curve for SOFA + age was 0.72 and for SOFA + age + albumin + chloride was 0.80 ($p = 0.01$).

CONCLUSÕES

Os distúrbios ácido-básicos são muito comuns em pacientes críticos, estando em geral associados à maior morbimortalidade. Nos últimos anos tem sido crescente a utilização do método de Stewart para avaliação destes distúrbios. Além de oferecer maior explicação sobre as suas causas, alguns estudos sugerem que possa melhorar a avaliação diagnóstica, identificando distúrbios não reconhecidos pela avaliação tradicional.

Com os resultados do presente estudo, conclui-se que o método de Stewart pode aprimorar a avaliação diagnóstica de distúrbios ácido-básicos em pacientes críticos. Além disso, ao investigar o valor prognóstico das variáveis ácido-básicas, pode-se gerar uma hipótese de que hiperclóremia está associada com maior mortalidade.