João Manoel da Silva Júnior

**Acidose metabólica em pacientes cirúrgicos de
alto risco: importância prognóstica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

**SÃO PAULO
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva Júnior, João Manoel da

Acidose metabólica em pacientes cirúrgicos de alto risco : importância
prognóstica / João Manoel da Silva Júnior. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Anestesiologia.

Orientador: Luiz Marcelo Sá Malbouisson.

Descritores: 1.Acidose 2.Cloro 3.Ácido láctico 4.Cirurgia 5.Prognóstico
6.Mortalidade 7.Equilíbrio ácido-base 8.Estudo multicêntrico

USP/FM/DBD-260/15

*Eu plantei em minha mente que nada
poderia me parar, nem eu mesmo.*

Filme: Tão forte, tão perto, 2011

Gostaria de dedicar esta obra aos meus pais pelo conhecimento herdado; a minha mulher por acreditar e compreender; as minhas lindas filhas por serem a alegria da minha vida e aos colaboradores pela dedicação ao projeto.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr., Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, modelo de sucesso acadêmico e profissional, meu respeito e admiração.

Ao Professor Dr. Luiz Marcelo Sá Malbouisson, por seus ensinamentos, amizade e auxílio nesta tese.

À Professora Dra. Maria José Carvalho Carmona, mulher de visão sempre à frente do seu tempo, agradeço as oportunidades, orientações, incentivo e a confiança em mim depositada.

Aos Drs. Fernando Augusto Mendes Nogueira e Pedro M. M. Vianna, às Dras. Amanda Maria Ribas Rosa Oliveira e Cristina Prata Amendola e à Fna. Renata Graciliano dos Santos, pela colaboração no atendimento aos pacientes do presente estudo, auxílio na coleta dos dados, e pela amizade e estímulo de todos.

Aos demais professores, colegas e funcionários da Divisão de Anestesiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seus ensinamentos e apoio.

À secretaria da Pós-Graduação de Anestesiologia, pelo auxílio em manter os prazos e a burocracia institucional em ordem.

Aos pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e Hospital do Câncer de Barretos que colaboraram no sentido de que este trabalho pudesse ser realizado.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão
de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	4
2.1	Objetivo Primário	5
2.2	Objetivo Secundário.....	5
3	REVISÃO DA LITERATURA	6
3.1	Avaliação da Acidose Metabólica	7
3.2	Acidose e Evolução Clínica	8
3.3	Hiperlactatemia	11
3.4	Hipercloremia.....	14
4	MÉTODOS	16
4.1	Aspectos Éticos	17
4.2	Local	17
4.3	Desenho do Estudo	18
4.4	População	18
4.5	Critérios de Inclusão	18
4.6	Critérios de Exclusão	20
4.7	Formação dos Grupos	20
4.8	Dados coletados	21
4.8.1	Avaliação clínica	22
4.8.2	Avaliação laboratorial	23
4.9	Seguimento.....	23
4.10	Armazenamento dos Dados	26
4.11	Análises dos Resultados.....	26
5	RESULTADOS	28
6	DISCUSSÃO	38
7	CONCLUSÕES.....	43
8	ANEXOS.....	45
9	REFERÊNCIAS	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	- <i>Anion gap</i>
ASA	- <i>American Society of Anesthesiology</i>
BE	- Excesso de base
CAAE	- Certificado de apresentação para apreciação ética
CDC/NHSN	- <i>Surveillance definition of health care, associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting</i>
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCO ₃	- Bicarbonato
HSPE	- Hospital do Servidor Público Estadual
IAMSPE	- Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
PaCO ₂	- Pressão parcial de gás carbônico
pH	- Potencial hidrogeniônico
POSSUM	- <i>Physiological and Operative Severity Score for the en Umeration of Mortality and Morbidity</i>
SAPS	- <i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SID	- Diferença entre íons fortes
SISNEP	- Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos
SOFA	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPSS	- <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1- Ocorrência dos diferentes grupos com e sem acidose metabólica nos momentos da admissão na UTI e 12 horas do pós-operatório. AG significa *Anion gap* 33
- Gráfico 2 -Porcentagens de disfunção renal dos diferentes grupos com e sem acidose metabólica nos momentos da admissão na UTI ate o oitavo dia do pós-operatório.....35
- Gráfico 3 -Frequências de mortalidade hospitalar nos diferentes grupos com e sem acidose metabólica 36
- Gráfico 4 -Risco de morte entre os grupos e dias de sobrevida 37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características basais dos pacientes em cada grupo.....	31
Tabela 2 - Características dos pacientes em cada grupo no intraoperatório e admissão na UTI	32
Tabela 3 - Evolução clínica durante internação na UTI dos pacientes que permaneceram com acidose após 12 horas de pós-operatório	34

RESUMO

Silva Júnior JM. *Acidose metabólica em pacientes cirúrgicos de alto risco: importância prognóstica* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Justificativa e Objetivos: Acidose é uma desordem muito frequente em pacientes cirúrgicos. Neste cenário, permanecem incertas as implicações clínicas da acidose e características de cada tipo. Portanto, é relevante tentar elucidar o papel de cada tipo de acidose no prognóstico de pacientes cirúrgicos de alto risco. **Método:** Trata-se de estudo multicêntrico observacional prospectivo, realizado em três diferentes hospitais. Os pacientes que necessitassem no pós-operatório de cuidados intensivos foram incluídos no estudo consecutivamente. Pacientes com baixa expectativa de vida (câncer sem perspectiva de tratamento), pacientes com insuficiência hepática (*child* B ou C), insuficiência renal (Clearance de creatinina < 50 mL/min ou hemodiálise prévia), diagnóstico de diabetes previamente foram excluídos. Os pacientes classificados na admissão da UTI quanto ao tipo de acidose que desenvolviam no pós-operatório imediato foram acompanhados até 30 dias e alta hospitalar. Tal classificação avaliou acidose metabólica, pela quantificação da diferença de base menor que -4 mmol/L, *anion gap* corrigido pela albumina (AG) e lactato aumentados, quando maiores que 12 e 2 mmol/L, respectivamente. Então, os pacientes foram classificados como acidose metabólica hiperlactatêmica, aumentado e normal (hipercloremica) *anion gap* corrigido pela albumina. **Resultados:** O total de 618 pacientes foram incluídos durante dois anos. A incidência de acidose metabólica foi 59,1% na UTI, porém 148 (23,9%) apresentaram hipercloremica, 131 (21,2%) revelaram hiperlactatemia, 86 (13,9%) AG aumentado e em 253 (40,9%) não ocorreu acidose metabólica. Dentre todas as cirurgias, pacientes de cirurgia gastrointestinal foram associados a maiores porcentagens de acidose metabólica 46,2% *versus* 19,8% sem acidose, $P < 0,05$. Interessantemente, acidose com hipercloremia apresentou mais altos valores de cloro na admissão da UTI $115,0 \pm 5,7$ meq/L ($P < 0,05$) e receberam maiores quantidades de solução fisiológica 0,9% no intraoperatório $3000,0$ ($2000,0 - 4000,0$) mL ($P < 0,05$). Entretanto, apesar dos pacientes não apresentarem diferenças entre escores de gravidade (SAPS 3, SOFA e ASA), idade e tempo cirúrgicos, ocorreram

diferenças em relação a complicações e mortalidade no pós-operatório quando os pacientes mantinham acidose após 12 horas de pós-operatório. Pacientes com lactato e AG aumentados no pós-operatório imediato apresentaram maiores complicações, seguido dos pacientes com hipercloremia, e os sem acidose, respectivamente 68,8%; 68,6%; 65,8% e 59,3%, $P = 0,03$. Cardiovascular e renal disfunções foram as principais complicações e o grupo hiperlactatemia mostrou maior incidência em comparação aos outros grupos. O mesmo foi verificado em relação à mortalidade hospitalar e em 30 dias de seguimento os grupos hiperlactatemia, AG aumentado, hiperclorêmicos e sem acidose foram respectivamente 30,1% (HR 1,61, IC 95% 1,02 - 2,53); 24,3% (HR 1,37, IC 95% 0,76 - 2,46); 18,4% (HR 1,55, IC 95% 0,90 - 2,67) e 10,3%, Log-Rank = 0,03. **Conclusão:** A incidência de acidose metabólica em pacientes cirúrgicos de alto risco no pós-operatório é elevada, principalmente a do tipo hipercloremia. Pacientes cirúrgicos que desenvolvem acidose metabólica, dependendo das características, apresentam piores prognósticos em relação aos pacientes sem acidose, além disso, este estudo demonstra que diferentes etiologias de acidose metabólica estão associadas com diferentes taxas de mortalidade e morbidade no pós-operatório.

Descritores: Acidose. Cloro. Ácido láctico. Cirurgia. Prognóstico. Mortalidade. Equilíbrio ácido-base. Estudo multicêntrico.

ABSTRACT

Silva Júnior JM. *Metabolic acidosis assessment in high-risk surgical patients: prognostic importance* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Background: Acidosis is a very frequent disorder in surgical patients. In this patient set there remains uncertainty the clinic implications from acidosis and characteristics postoperatively. Therefore, it is very important to evaluate the role of each acidosis type in outcome for high-risk surgical patients. **Methods:** Multicenter prospective observational study was performed in three different hospitals. The patients who needed postoperative ICU were involved in the study consecutively. Patients with low life expectancy (cancer without treatment), hepatic failure, renal failure, and diabetic diagnosis were excluded. The patients were followed until 30 days and hospital discharge. On ICU admission, immediately postoperative period, the patients were classified to each type of acidosis. The classification evaluated metabolic acidosis as base excess < -4 mmol/L and high albumin-corrected anion gap (AG) and hyperlactatemia, both >12 and >2 mmol/L, respectively. So, the metabolic acidosis classification patients were related to hyperlactatemic, high and normal (hyperchloremic) albumin-corrected anion gap. **Results:** The study enrolled 618 patients during 2 years. Overall, the acidosis incidence was 59.1% on ICU admission, 148 (23.9%) hyperchloremic, 131 (21.2%) hyperlactatemia, 86 (13.9%) a high anion gap and in 253 (40.9%) there was no metabolic acidosis. The hyperchloremic group presented the highest chlorine level, 115.0 ± 5.7 meq/L ($P < 0.05$) and highest administration of 0.9% physiologic solution intraoperatively, 3000,0 (2000,0 - 4000,0) mL ($P < 0.05$). However, in spite of patients didn't present difference in profile demographic and score prognostic, those who remain after 12 hours with acidosis, depend on groups classification in postoperatively showed greater ICU complications, respectively, hyperlactatemia group 68.8%; high anion gap 68.6%; hyperchloremic 65.8% and no acidosis 59.3%, $P = 0.03$. Cardiovascular and renal dysfunctions were the main complications and hyperlactatemia group showed the highest in all of them. The same was verified in related to 30 days follow-up and hospital mortality rate respectively 30.1% (HR 1.61, IC 95% 1.02 - 2.53) hyperlactatemic; 24.3% (HR 1.55, IC 95% 0.90 - 2.67) high anion gap; 18.4% (HR 1.37, IC 95% 0.76 - 2.46)

hyperchloremic and 10.3% no acidosis group, Log-Rank = 0.03.

Conclusions: Metabolic acidosis in surgical patients is a very important complication postoperatively, mainly hyperchloremic. Patients who developed metabolic acidosis postoperatively depend on group classification presented worst outcomes compared to no acidosis patients; this result showed that different kinds of acidosis represented different outcomes postoperatively.

Descriptors: Acidosis. Chlorine. Lactic acid. Surgery. Prognosis. Mortality.
Acid-base equilibrium. Multicenter study.

1 INTRODUÇÃO

Acidose metabólica é o desequilíbrio ácido-base muito frequente em pacientes graves^{1,2}. Alguns estudos têm sugerido uma associação independente entre baixo potencial hidrogeniônico (pH) ou excesso de base (BE) com mortalidade³⁻⁵, enquanto outros não mostraram a mesma relação^{6,7}. Apesar de incerto, a etiologia da acidose metabólica (hiperlactatemia, hipercloremia, ou outros) parece ser o determinante de pior desfecho clínico do que o pH por si⁸.

Neste cenário permanece também incerta a implicação clínica da acidose metabólica em pacientes cirúrgicos, principalmente relacionada a hipercloremia. Gunnerson *et al.*⁸ encontraram, em um estudo retrospectivo, que os pacientes graves com acidose láctica apresentavam mortalidade maior comparado a pacientes com acidose hiperclorêmica e estes não apresentaram diferenças de mortalidade dos pacientes sem acidose.

Em contrapartida, alguns dados da literatura tornam a preocupação com o cloro relevante⁹. Um estudo randomizado controlado de pacientes cirúrgicos comparou infusão de salina com infusão de solução balanceada e o grupo salina desenvolveu mais acidose hiperclorêmica e estes com acidose hiperclorêmica apresentaram associação com redução da perfusão da mucosa gástrica pela tonometria¹⁰.

Outro estudo duplo cego randomizado comparando solução salina isotônica *versus* ringer lactato em pacientes submetidos à cirurgia de

reconstrução aórtica não encontrou diferença na duração da ventilação mecânica, tempo de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de internação hospitalar e incidência de complicações, entretanto pacientes com acidose hiperclorêmica necessitaram de mais intervenções, como maior utilização de hemoderivados¹¹.

Diante dos dados, é importante tentar elucidar o papel da acidose no desfecho clínico de pacientes cirúrgicos de alto risco, pois as evidências até o momento são de estudos limitados seja pelo caráter retrospectivo ou pelo tamanho da amostra.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Avaliar a incidência de acidose metabólica em pacientes cirúrgicos de alto risco e mortalidade em 30 dias.

2.2 Objetivo Secundário

Verificar o papel dos diferentes tipos de acidose metabólica em pacientes cirúrgicos em relação à mortalidade hospitalar, unidade de terapia intensiva e complicações no pós-operatório.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Avaliação da Acidose Metabólica

Acidose metabólica é o distúrbio ácido-base mais frequente em pacientes graves^{1,2}. Desse modo, é de extrema importância à compreensão da natureza deste desarranjo e abordagens para melhor identificação deste problema podendo ajudar a evitar ou corrigi-lo.

Vários são os métodos adotados para interpretação de problemas ácido-base, que incluem avaliação da diferença de bases, bicarbonato e *anion gap*, os quais podem dar alguma ideia sobre o desarranjo, mas fornecem poucas informações do problema¹².

A diferença de bases é calculada pelo derivado da pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2) e pH arterial, não levando em consideração as proteínas plasmáticas e o conteúdo de eletrólitos. O AG observado também ignora a função dos tampões não bicarbonatos, tais como proteínas do plasma e fosfato inorgânico. Assim, quando distúrbios eletrolíticos e de proteína estão presentes a interpretação clínica, simplista dos distúrbios ácido-base pode ser enganosa. A constatação comum de hipoalbuminemia entre os pacientes graves¹³, como os cirúrgicos de alto risco, requer um ajuste do AG para concentrações anormais de albumina¹⁴. Uma avaliação alternativa a este modelo é o convencional modelo matemático baseado em princípios físico-químicos descrito por Stewart¹⁵ e modificado por Figge *et al.*¹⁶. O modelo propõe que três variáveis independentes determinem o pH no plasma:

diferenças de íons forte (diferença entre ânions totalmente dissociadas e cátions [SID]), a PaCO_2 , e a concentração total de ácidos fracos (que consiste principalmente de albumina e de fosfato). Este método permite que o clínico possa quantificar os componentes individuais ácido-base anormais e fornece ideias sobre sua patogênese. Usando esta avaliação físico-química, alguns estudos mostraram que a abordagem tradicional muitas vezes não consegue identificar doenças acidobásicas na população de pacientes graves¹⁷⁻¹⁹. Embora o modelo de Stewart tem sido usado anteriormente para entender melhor transtornos metabólicos, não houveram estudos publicados avaliando seu uso na fase aguda da acidose. Além disso, os determinantes de acidose metabólica em pacientes graves não são bem conhecidos.

Interessantemente, importantes estudos demonstraram que a utilização do AG corrigido pela albumina em pacientes graves tem correlação bem próxima ao cálculo de Stewart, sendo uma alternativa ao método^{8,20}.

3.2 Acidose e Evolução Clínica

Os efeitos adversos da acidose metabólica são divididos em associados com acidose metabólica aguda e os que estão associados com acidose metabólica crônica².

Apesar da acidose metabólica aguda poder afetar vários órgãos, estudos sugerem que ela afeta muito mais o sistema cardiovascular²¹. A contratilidade cardíaca e o débito cardíaco são reduzidos e ocorre vasodilatação arterial, o que contribui para o desenvolvimento de hipotensão. O grau de disfunção cardiovascular é variável dependendo do

pH. Quando o pH do sangue diminui 7,4 - 7,2, o débito cardíaco pode aumentar devido ao aumento dos níveis de catecolaminas. Quando o pH do sangue cai abaixo de 7,1 - 7,2, a queda no débito cardíaco é inevitável²²⁻²⁴. Há também resistência aos efeitos inotrópicos e vasoconstritores da infusão de catecolaminas com acidemia grave^{25,26} e, além disso, outro efeito relevante é a maior predisposição de arritmias ventriculares²⁷. No entanto, outros estudos em seres humanos com acidose láctica grave e cetoacidose têm sido incapazes de demonstrar tal prejuízo na função cardiovascular diretamente atribuível à acidose metabólica^{28,29,30}. Mais estudos são necessários para resolver essa disparidade.

Contudo, a confusão mental e letargia são frequentemente observadas em doentes com acidose metabólica aguda, apesar de pequenas alterações no pH cefalorraquidiano e cerebral encontrada^{31,2}.

Dependendo do pH, uma redução da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio (efeito Bohr) é visto no prazo de até oito horas. Também pode ocorrer diminuição na produção de 2,3 difosfoglicerato, o que aumenta a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio³². Alterações do pH e 2,3 difosfoglicerato têm efeitos diferentes sobre a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, o efeito final sobre a afinidade da hemoglobina para o oxigênio irá depender da duração da acidose².

Na acidose metabólica, a produção aguda de macrófagos e de interleucinas é estimulada e a função dos linfócitos é suprimida, levando ao aumento da inflamação³³. As propriedades quimiotáticas e a capacidade bactericida dos leucócitos são amortecidas, potencialmente tornando pacientes com acidose metabólicas aguda mais suscetíveis à infecção³⁴. Além disso, a

resposta celular à insulina é prejudicada, em parte como resultado de uma diminuição na ligação da insulina aos seus receptores^{25,26,30}.

A produção de energia celular pode ser comprometida na acidose metabólica como a atividade alterada da 6 fosfofrutoquinase, uma enzima essencial na glicólise. A apoptose é estimulada pela acidose metabólica também³⁵.

Por outro lado, a acidose metabólica crônica não parece ocorrer efeitos significativos sobre a função cardiovascular, embora mortalidade seja maior em pacientes com concentrações de bicarbonato (HCO_3) sérico $< 22 \text{ mmol/L}$ ³⁶. A acidose metabólica crônica exerce seus efeitos mais proeminentes sobre o sistema musculoesqueléticos³⁷. A acidose metabólica pode produzir ou exacerbar preexistente doença óssea, acelerar a degradação muscular levando a perda de massa muscular, e crescimento retardado em crianças². A tolerância à glicose pode estar prejudicada por causa da interferência com as ações da insulina, a síntese de albumina pode ser reduzida e a produção de β_2 microglobulina pode estar aumentada, o que predispõe os pacientes a amiloidose³⁸.

Subjacente às alterações clínicas associadas à acidose metabólica crônica podemos citar os efeitos diretos sobre os ossos e músculos, e, possivelmente, sobre o rim, bem como efeitos indiretos sobre esses tecidos que emanam alterações na secreção e/ou ação de vários hormônios, incluindo corticosteroides, hormônio da tireoide e paratireoide^{39,40}.

A estimulação generalizada da inflamação, também parece contribuir para os efeitos adversos da acidose metabólica crônica⁴¹. Estas anomalias são mais frequentes e mais graves, com o maior grau da acidose

metabólica, o que pode contribuir para o desenvolvimento de doença óssea e degradação muscular, fato que tem importantes implicações para o tratamento⁴⁰.

3.3 Hiperlactatemia

Hiperlactatemia (> 2 mmol/L) foi demonstrada ser um preditor independente de mortalidade em diferentes grupos de pacientes graves, tais como aqueles com sepse, com ou sem insuficiência de órgãos, traumatismos e síndrome da resposta inflamatória aguda^{42,43}. Ela foi também usada para orientar a terapia de graves doentes. Por exemplo, a *Surviving Sepsis Campaign*⁴⁴ e terapia alvo-dirigida precoce preconizam ressuscitação de pacientes com sepse e lactato > 4 mmol/L⁴⁵. No entanto, existem poucos dados com relação ao lactato arterial em pacientes cirúrgicos de alto risco no período perioperatório⁴⁶.

As vias bioquímicas relacionadas à cinética do lactato sanguíneo são complexas, o que não invalida este indicador como excelente índice prognóstico em pacientes cirúrgicos^{47,48}. A hipóxia tecidual aumenta os níveis de lactato por incremento da glicólise anaeróbica, a fim de manter a produção de energia na célula mais próxima do normal, situação comum nos estados de choque⁴⁹.

Além disso, na fase precoce do choque, o aumento nos níveis de lactato sanguíneo foi associado com presença de dependência da oferta de oxigênio e assim, de hipóxia tecidual e aumento de mortalidade⁵⁰. Contudo, é importante ressaltar que em condições normais, o fígado é capaz de

aumentar a metabolização do lactato produzido, fazendo com que em situações de hipóxia e metabolismo anaeróbico ocorra um atraso de algumas horas entre o início do fenômeno e a detecção de concentrações elevadas de lactato no sangue⁵¹.

No choque circulatório, também pode haver aumento dos níveis de lactato na ausência de hipoperfusão. Aumento da produção pode ocorrer, por exemplo, quando o metabolismo da glicose excede a capacidade oxidativa da mitocôndria com a administração de catecolaminas, nos distúrbios da piruvato desidrogenase e na alcalose respiratória. Apesar disso, na disfunção hepática pode haver diminuição na sua excreção⁵².

Dessa forma, durante o procedimento cirúrgico, principalmente em cirurgias de grande porte, ocorre maior utilização de fármacos vasopressores e diminuição da depuração hepática pela diminuição do consumo de oxigênio proporcionado pela anestesia⁴⁶. Por esse motivo, pacientes no período pós-operatório imediato apresentam valores de lactato sérico mais elevado^{46,48}, somando o fato que o restabelecimento pleno da função celular após anestesia poderia proporcionar fenômeno de *wash out*⁵³, acontecimento relacionado a consequência da ressuscitação circulatória.

Em adição, alguns órgãos já inflamados podem elevar os valores de lactato, estudos mostraram que o pulmão e músculo são importantes produtores de lactato⁵⁴ e em pacientes com lesão pulmonar pode ocorrer um aumento importante das concentrações de lactato, De Backer *et al.*⁵⁵ demonstraram que o aumento na produção de lactato ocorre em pacientes com lesão pulmonar aguda, requerendo processo inflamatório difuso. Portanto, o período pós-operatório é o principal momento de inflamação dos

órgãos o que pode estar relacionado com elevação do lactato neste período e com seu valor prognóstico em relação à mortalidade e complicações.

Meregalli *et al.*⁵⁶ mostraram que o valor de lactato de 3,1 mmol/L em pacientes cirúrgicos, hemodinamicamente estáveis no período pós-operatório não discriminou sobreviventes de não sobreviventes nas primeiras 12 horas da admissão, porém somente o não clareamento desse valor foi o que determinou pior prognóstico. Em cirurgias cardíacas o valor de 3 mmol/L no período pós-operatório determinou risco aumentado de morbidade e mortalidade⁵⁷. Almeida *et al.*⁴⁸ encontraram somente valores maiores que 3,2 mmol/L na admissão da UTI para discriminar mortalidade e não avaliaram a tendência do marcador.

Na tentativa de melhorar a acurácia do método, estudos destacaram-se avaliando a evolução do lactato como fator prognóstico, um deles foi denominado como *lactime*, ou seja, ele demonstra que a duração da acidose metabólica láctica é melhor preditor de disfunção de múltiplos órgãos e morte do que a medida inicial do lactato⁵⁸, em outro o clareamento do lactato precocemente demonstrou melhor prognóstico, confirmando piora na sobrevida dos pacientes que demoravam a normalizar o lactato após um período de intervenção⁵¹. Estudo mais recente, realizado em 21 UTIs brasileiras, evidenciou que o lactato na admissão à UTI é um determinante precoce de risco de morte por disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, em população de pacientes cirúrgicos de alto risco⁵⁹.

Estas investigações fornecem fortes evidências para suportar o papel do lactato como guia de hipoperfusão e indicador prognóstico em pacientes cirúrgicos principalmente no período pós-operatório.

3.4 Hipercloremia

Os cloretos são ânions mais abundantes do líquido extracelular, possuem papel fundamental na distribuição de água do organismo e penetram na célula para manter o balanço ânion-cátion⁶⁰.

Bicarbonato e cloro plasmático têm frequentemente recíproca relação entre acidose e alcalose. Dessa forma, esta relação inversa tem recebido especial atenção quando pesquisadores demonstraram que acidose no intraoperatório esta associada à administração excessiva de cloreto de sódio por via venosa^{61,62}, sendo assim chamada de acidose metabólica hiperclorêmica. Por outro lado, concentrações diminuídas de cloro no plasma resultando em alcalose estão associadas com administração de diuréticos e perda de fluidos gástricos⁶³.

De fato, a infusão rápida de solução fisiológica isotônica, resulta em acidose hiperclorêmica. Esta acidose é consequência do equilíbrio *anion gap* pelo excessivo aumento de cloro no plasma e subsequente eliminação de bicarbonato renal⁶⁴.

Estudo cego randomizado com solução fisiológica isotônica *versus* Ringer com lactato em pacientes submetidos a operações na aorta confirmou estes resultados, sendo que pacientes com acidose necessitaram de intervenções como infusão de bicarbonato e a acidose hiperclorêmica estava associada à maior administração de produtos do sangue¹¹.

Outra razão para a hipercloremia é sugerida por um estudo de Kellum *et al.*⁶⁵ que demonstrou em animais que parte da hipercloremia pode ser considerada endógena, ou seja, não relacionada à infusão exógena ou diminuição de excreção renal. Esses autores sugerem a possibilidade de

desvios de cloretos entre os compartimentos de água. Estes desvios podem ter sido mais pronunciados nos não sobreviventes devido a seu provável estado inflamatório mais exacerbado, desta forma o aumento do cloro teria uma importante correlação com o estado inflamatório apresentado pelos pacientes.

Um estudo aleatório controlado mostrou que pacientes com acidose hiperclorêmica apresentavam diminuição da perfusão da mucosa gástrica avaliado por exame de tonometria gástrica¹⁰. Além disso, a hipercloremia por se tem profundos efeitos na síntese de substâncias ecosanoides que são lançadas no tecido renal, provocando vasoconstrição e redução na taxa de filtração glomerular¹².

Em adição, estudos em animais evidenciaram que o cloro serve como modulador de transporte de oxigênio pelo sangue, ou seja, o cloreto diminui a afinidade do oxigênio pela hemoglobina⁶⁶. Gustin *et al.*⁶⁷ estudando bovinos verificaram que sob condições padrão (pH 7,4, PCO₂ 40 Torr, temperatura 37°C) o cloro pôde modular a ligação entre o oxigênio e células vermelhas do sangue, deslocando a curva do equilíbrio de oxigênio para direita.

A hipercloremia também pode provocar maior hipotensão arterial em modelos de sepse em ratos, efeito parcialmente mediado pelo óxido nítrico e em modelos experimentais de sepse foi notada diminuição da sobrevivência quando utilizadas soluções cristaloides comparadas a soluções sintéticas de coloides⁶⁵.

4 MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo (FMUSP) e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (HC-FMUSP), do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) - IAMSPE/SP e Hospital do Câncer de Barretos, sendo registrado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP) sob o número CAAE - 0084.1.338.000-09 (Anexo A).

4.2 Local

O estudo foi desenvolvido na Unidade de Terapia Intensiva da Anestesiologia, da Divisão Anestesiologia do HC-FMUSP, UTI cirúrgica do HSPE/IAMSPE e UTI do Hospital de Câncer de Barretos. Estas unidades predominantemente prestam atendimentos aos pacientes cirúrgicos.

Os hospitais participantes totalizam 90 leitos de UTI, coordenadas diariamente por médicos e enfermeiros. Nestes hospitais, o organograma funcional de todas as UTIs é semelhante e os exames laboratoriais apresentam o mesmo modelo para análises das amostras.

4.3 Desenho do Estudo

Estudo de coorte prospectivo em pacientes cirúrgicos de alto risco que no pós-operatório foram encaminhados para unidade de terapia intensiva.

4.4 População

Participaram deste estudo indivíduos no pós-operatório de cirurgias de alto risco, todos admitidos na UTI, de 3 de setembro de 2012 até 3 de dezembro de 2013.

Foi realizado estudo piloto⁶⁸ para estimar mortalidade da acidose em pacientes cirúrgicos, neste estudo piloto a mortalidade para pacientes com acidose foi 15% e 2% sem acidose no pós-operatório. Estes dados são aproximados à mortalidade de população geral de pacientes cirúrgicos em 5%⁶⁹ e a mortalidade para pacientes cirúrgicos de alto risco em 15%^{59,70-72}, desta forma, utilizando-se a mínima diferença clinicamente significativa, a razão de mortalidade para pacientes com acidose de 15% / não acidose de 5% em 1:1, com intervalo de confiança de 95% e poder do teste de 80%, seria necessária amostra de no mínimo 310 pacientes, 155 pacientes em cada grupo para comparar taxas mortalidade (MedCalc 11.5.1; sampling: comparison of proportions).

4.5 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes adultos de alto risco cirúrgico (idade ≥ 18 anos) admitidos na UTI consecutivamente durante o período de

estudo. Participaram do estudo aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no pré-operatório, caso o paciente apresentasse alguma impossibilidade, um representante legal foi solicitado para esta ação (Anexo B).

Pacientes de alto risco cirúrgicos envolveu aqueles que necessitaram cuidados intensivos no pós-operatório e pelo menos um dos seguintes critérios:

- Grave doença cardiorrespiratória (doença coronariana, cirurgia na aorta, doença pulmonar obstrutiva crônica ou acidente vascular cerebral).
- Cirurgia de câncer com extensa ressecção (esofagectomia, gastrectomia total, ressecção hepática, pancreatectomia, cistectomia ou colectomia total).
- Tempo cirúrgico maior que seis horas.
- Grave politrauma.
- Perda maciça sanguínea intraoperatória (hematócrito < 20%).
- Choque circulatório no intraoperatório (pressão arterial média < 60 mmHg) com necessidade de vasopressores.
- Prévia desordem grave nutricional.
- Pacientes com mais de 65 anos com evidencia de limitação fisiológica de pelo menos um órgão vital.

4.6 Critérios de Exclusão

- Pacientes que permaneceram tempo inferior a 24 horas na unidade de terapia intensiva.
- Pacientes com baixa expectativa de vida (câncer sem perspectiva de tratamento).
- Pacientes com insuficiência hepática - (child B ou C).
- Pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 50 mL/min ou hemodiálise prévia).
- Diagnóstico de diabetes prévio ou duas glicemias > 126 mg/dL depois de jejum de oito horas no perioperatório⁷³.

A decisão da exclusão destes últimos foi associada ao fato que estes pacientes poderiam desenvolver acidose metabólica proveniente da doença de base e não relacionada à cirurgia. Na Insuficiência hepática poderia ainda ocorrer maiores taxas de hiperlactatemia pela baixa depuração do lactato²⁹. Pacientes com curto período de UTI (inferior a 24 horas) e aqueles com baixa expectativa de vida poderiam propiciar pouco tempo para a adequada mensuração das complicações na UTI e desfecho de 30 dias.

4.7 Formação dos Grupos

Os pacientes incluídos no estudo foram classificados como acidose metabólica ou não, definida pela diferença de bases da gasometria arterial menor que -4,0 mmol/L¹. A hiperlactatemia foi determinada quando o lactato apresentava valores maiores que 2,0 mmol/L⁴³ e a medida do *anion gap*

(AG) foi corrigida pela albumina e considerada aumentada quando os valores eram maiores que 12¹³. Então, conforme avaliação da diferença de bases, os pacientes foram inicialmente divididos em dois grupos, acidose metabólica ou não. Ao mesmo tempo aqueles com acidose metabólica foram analisados conforme lactato e o AG, formando quatro grupos, acidose metabólica com hiperlactatemia, acidose metabólica com AG aumentado, acidose metabólica AG normal (hipercloremico) e grupo sem acidose. Para evitar sobreposição entre os grupos com acidose, apenas o grupo com hiperlactatemia poderia apresentar lactato maior que 2,0 mmol/L.

Considerando que a albumina é importante fonte de ânions não medidos devemos corrigir o AG para a influência da albumina em pacientes hipoalbuminêmicos¹⁶. Este ajuste pode ser feito utilizando a seguinte equação¹⁶ (considerando que o valor de 4,5 é a concentração normal de albumina em g/dL):

$$\text{AG ajustado} = \text{AG observado} + 2,5 [4,5 - \text{albumina medida (g/dL)}]$$

Em pacientes graves, a hipoalbuminemia é comum, uma vez que na resposta metabólica ao trauma o fígado sintetizará prioritariamente proteínas de fase aguda em detrimento de outras proteínas como a albumina¹⁸.

4.8 Dados coletados

Como padronização da coleta de dados e na tentativa de comparar os grupos, os valores da admissão na UTI, das variáveis fisiológicas e

laboratoriais foram utilizados para cálculo do escore *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3)⁷⁴ e variáveis clínicas e laboratoriais do perioperatório serviram para cálculo do *Physiological and Operative Severity Score for the en Umeration of Mortality and Morbidity* (POSSUM)⁷⁵ utilizados para determinar a gravidade dos pacientes, a avaliação de disfunção de órgãos foi determinada pelo *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)⁷⁶ assim como a classificação da *American Society of Anesthesiology* (ASA)⁷⁷ foi considerada para identificar o risco dos pacientes.

O escore SAPS 3 é composto de três partes: um escore fisiológico com 10 variáveis, que representa o comprometimento da doença, avaliação do estado de saúde prévio à admissão hospitalar e exames laboratoriais. O POSSUM é dividido em duas partes, com dados do período perioperatório. O SOFA adiciona informações relacionadas a disfunções de órgãos.

4.8.1 Avaliação clínica

Todos pacientes foram avaliados do ponto de vista demográfico, epidemiológico e clínico.

A avaliação de infecção foi classificada de acordo com a localização do foco infeccioso, agente etiológico e gravidade. A caracterização do foco e agentes infecciosos baseou-se nos critérios do *Center for Disease control and prevention* (CDC)⁷⁸.

Os piores valores das variáveis laboratoriais registrados na primeira hora de evolução na UTI foram utilizados para cálculo do SAPS 3 e aquelas do período perioperatório para cálculo do POSSUM e variáveis de disfunção

foram utilizadas para a medida do SOFA⁷⁶.

As comparações dos grupos em relação aos desfechos foram realizadas com os pacientes após 12 horas de admissão na UTI, para minimizar as possíveis influências nos desfechos dos pacientes devido ao manejo clínico no pós-operatório imediato.

4.8.2 Avaliação laboratorial

As amostras de sangue destinadas à realização de dosagem de bioquímica e gasometrias artérias foram padronizadas para a mesma coleta e análise laboratorial em todos hospitais envolvidos.

Todos os pacientes foram então submetidos a duas coletas de amostra de sangue, na admissão da UTI (D1) e após 12 horas (D2) destinada à dosagem de:

- a) Gasometria arterial
- b) Lactato.
- c) Sódio sérico.
- d) Albumina.
- e) Cloro.

4.9 Seguimento

Todos os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar e 30 dias de pós-operatório, sendo também verificada a evolução quanto a infecções e complicações durante a internação na UTI.

As complicações foram definidas como:

a) Cardiovascular - necessidade de vasopressor por mais que uma hora a despeito de ressuscitação volêmica; conforme protocolos institucionais - desafio de volume de 250 mL de cristalóide em 30 minutos para atingir pressão arterial média > 60 mmHg guiado por pressão venosa central até 8 mmHg ou variação de pressão de pulso < 13%, caso estas monitorizações não fossem empregadas o desafio de fluido foi realizado até 1000 mL de cristalóide, se ainda não fosse possível atingir pressão arterial média > 60 mmHg o vasopressor foi instalado.

b) Respiratória - aguda $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ em pacientes sem previa doença cardíaca, necessidade de reintubação ou dificuldade de retirar da ventilação mecânica durante o pós operatório relacionado a falha no processo mas que uma vez após aplicado teste de respiração espontânea em ventilação mecânica conforme protocolos das instituições, no qual incluí pacientes alertas, estáveis hemodinamicamente sendo submetidos ao teste com pressão de suporte de 7 cmH₂O e pressão expiratória final de 5 cmH₂O por 30 minutos, neste momento o volume corrente deveria permanecer pelo menos de 6 a 8 mL/kg de peso ideal e frequência respiratória menor que 30 incursões por minuto.

c) Renal - aumento de creatinina em 30% ou débito urinário menor que 400 mL em 24 horas ou SOFA renal maior que dois ou necessidade de diálise durante internação na UTI.

d) Neurológica - a alteração de comportamento foi baseado no RASS score agudamente flutuante e diferente de zero dentro de 24 horas, a agitação foi determinada com RASS score maior ou igual a +2.

e) Coagulação - queda de plaquetas de 30% até atingir valores abaixo de 100.000 uL⁻¹.

Além disso, em todos pacientes foi mensurado o SOFA até oito dias para caracterizar disfunção, sendo um valor maior ou igual a 2 o ponto de corte para determinar disfunção.

Para minimizar os erros de definição das disfunções um grupo de médicos e enfermeiros especialmente treinados avaliaram os pacientes antes e depois das cirurgias.

Figura 1 - Períodos de avaliação dos pacientes e dados coletados para análises

4.10 Armazenamento dos Dados

Os dados foram inseridos em um banco de dados eletrônico (Excel - Microsoft®) e posteriormente analisados através de programas estatísticos SPSS 20.0⁷⁹ e MedCalc 13.2.0⁸⁰.

4.11 Análises dos Resultados

Inicialmente foram descritas as características demográficas, clínicas e fisiológicas dos pacientes incluídos no estudo. Para a descrição das variáveis categóricas foram calculadas as frequências e porcentagens. As variáveis quantitativas foram descritas com o uso de medidas de tendência central e de dispersão.

Os pacientes com acidose metabólica foram comparados aos pacientes sem acidose. Também, foram verificadas as características de cada tipo de acidose. A escolha do método estatístico a ser empregado na avaliação de cada variável foi baseada no padrão de distribuição da mesma. As variáveis contínuas com distribuição assimétrica foram avaliadas pelos testes de Mann-Whitney e Wilcoxon na comparação de duas variáveis e Kruskal- Wallis comparando mais que duas variáveis; as que apresentaram distribuição normal, pelo teste Anova. Para variáveis categóricas foi utilizados testes de Qui-quadrado de tendência linear. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, com nível de significância de 0,05 e foi empregado correção da análise pelo método de Bonferroni.

Inicialmente foi analisada a homogeneidade entre os grupos em relação à idade, SAPS 3, POSSUM por análise de variância (Anova) e a

proporção de pacientes do sexo masculino foi avaliada pelo teste Qui-quadrado.

As diferenças estatísticas entre os grupos em relação ao tempo de internação na UTI e hospitalar foram verificadas pelo teste de Anova e as letalidades pelo teste de Qui-quadrado com tendência linear, com correção de Bonferroni.

Para determinar o risco relativo de morte até 30 dias foi desenvolvido modelo de regressão progressiva condicional de Cox. Variáveis consideradas para análise de regressão de Cox foram introduzidas neste modelo se apresentassem significativa associação na análise univariada ou se possuísem possibilidades de interação (sexo, idade, escore prognóstico, tipo de cirurgia), os centros envolvidos também foram introduzidos no modelo para minimizar os efeitos das diferentes práticas clínicas. Na sequência, estimativas de sobrevida aos 30 dias foram calculadas para os grupos através de curvas de Kaplan Meier e comparadas pelo Log-rank de tendência linear.

5 RESULTADOS

Durante o período de 3 de setembro de 2012 a 3 de dezembro de 2013 foram admitidos 2638 pacientes cirúrgicos de alto risco na UTI. Foram excluídos do estudo 1839 pacientes, e o principal motivo de exclusão foi à presença diabetes (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição dos pacientes com e sem acidose

Houve acidose metabólica no pós-operatório imediato em 59,1% dos pacientes. Quando os pacientes com acidose metabólica foram classificados

de acordo com o tipo de acidose, foi observada maior ocorrência no grupo hiperclorêmico (23,9% dos casos), seguido de 21,2% nos pacientes com acidose metabólica e hiperlactatemia e 13,9% *anion gap* aumentado. Dentre todas as cirurgias, pacientes de cirurgia gastrointestinal foram associados a maiores porcentagens de acidose metabólica 46,2% *versus* 19,8% sem acidose, $P < 0,05$ e pacientes de cirurgias neurológicas foram os casos com menor incidência de acidose metabólica no pós-operatório 19,8% *versus* 7,2%, $P < 0,05$ (Tabela 1).

Os pacientes com ou sem acidose, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre escores de gravidade (SAPS 3, POSSUM e ASA), idade, sexo e tempo cirúrgicos.

Tabela 1 - Características basais dos pacientes em cada grupo

Variáveis	Sem acidose metabólica (n=253)	Acidose metabólica		
		Hipercloremico (n=148)	Lactato aumentado (n=131)	AG aumentado (n=86)
Idade (anos)	59,0±17,9	58,6±18,3	62,1±17,5	61,2±16,6
Sexo masculino (%)	51,2	58,8	41,2	47,7
Anestesia geral (%)	88,5	92,5	88,8	91
Raça branca (%)	73,6	79,7	85,5	71,6
Cirurgias (%)				
Gastrointestinal	19,8	43,2*	47,2*	50,0*
Vascular	16,5	12,8	11,0	6,0
Ortopedia	12,9	11,5	15,0	11,9
Neurológica	19,8	10,8	3,9*	6,0*
Urológica	4,0	6,1	5,5	1,2
Outros	26,9	15,7	17,3	25
SAPS 3	54,7±14,6	54,9±15,8	52,3±14,5	52,6±14,5
POSSUM	36,3±8,7	37,4±9,6	36,6±9,8	35,1±7,4
SOFA	4,0(2,0-7,0)	4,0(1,0-7,0)	3,0(1,0-6,0)	3,0 (1,0-5,0)
ASA (%)				
P1	11,1	15,5	10,7	16,3
P2	47,0	52,0	56,5	53,5
P3	32,4	20,9	28,2	27,9
P4	9,5	11,5	4,6	11,5

n= numero de indivíduos nos grupos; *representa P<0,05 diferente do grupo sem acidose metabólica; Valores entre parênteses representam mediana (25-75 percentil); AG representa *anion gap*.

A mediana da diferença de bases nos pacientes com acidose foi de -6,5 (-9,3 - -4,3) mmol/L versus -0,6 (-1,5 - 0,6) mmol/L nos pacientes sem acidose, P < 0,05.

Os pacientes com hipercloremia receberam maiores quantidades de solução fisiológica 0,9% no intraoperatório e apresentaram maior hipercloremia no pós-operatório. A quantidade de outros tipos de fluidos recebidos não foi diferente entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos pacientes em cada grupo no intraoperatório e admissão na UTI

Variáveis	Sem acidose metabólica (n=253)	Acidose metabólica		
		Acidose metabólica hiperclorêmica (n=148)	Lactato aumentado (n=131)	AG aumentado (n=86)
Numero de Transfusão sanguínea intraoperatório (%)	20,2	28,4	25,2	16,3
Unidades de concentrado de hemácias	2,3±1,4	2,5±1,0	2,0±1,2	2,1±1,1
Total de solução fisiológica 0,9% intraoperatória (mL)	1500,0 (1000,0- 3000,0)	3000,0 (2000,0- 4000,0)*#	2250,0 (1250,0- 4000,0)*	2000,0 (1500,0- 3000,0)
Total de ringer lactato recebida no intraoperatório (mL)	2000,0 (1000,0- 3500,0)	2000,0 (1000,0- 3500,0)	1500,0 (1000,0- 3000,0)	1500,0 (1000,0- 2250,0)
Total de colóides (3° geração) recebidos no intraoperatório (mL)	500,0 (500,0-625,0)	500,0 (500,0-1000,0)	750,0 (500,0-1000,0)	500,0 (500,0-500,0)
Tempo cirúrgico (horas)	4,0 (3,0- 5,5)	4,5 (3,4- 6,0)	5,0 (3,0- 6,0)	4,5 (3,0- 5,5)
Admissão na UTI				
Necessidade de VM	43,3	36,4	40,0	33,3
pH	7,37±0,1	7,29±0,1*	7,28±0,1*	7,31±0,1*
Diferenças de bases (mmol/L)	-1,4(-2,7-0,12)	-5,8(-7,5- -4,8)*	-7,8(-10,9- -5,6)*	-6,9(-9,30- -5,3)*
PaCO ₂	41,3±8,4	41,6±8,4	39,2±7,4	39,0±8,3
Sódio sérico	139,9±4,9	139,6±3,6	140,6±4,6	140,0±3,9
Albumina sérica	2,9±0,6	2,9±0,7	2,7±0,6	2,8±0,6
Lactato arterial (mmol/L)	1,9 (1,2 - 2,3)	1,3 (1,0 - 1,9)	2,8 (2,3- 4,3)*#	1,45(1,0- 1,7)
Anion gap	11,9±5,4	11,4±5,0	13,2±5,6*	13,2±5,6*
Cloro (mEq/L)	109,0±5,2	115,0±5,7*#	110,9±4,9*	110,6±4,5*

n= numero de indivíduos nos grupos; * representa P < 0,05 diferente do grupo sem acidose metabólica; # representa correção de Bonferroni P < 0,0001 diferente dos outros grupos com acidose metabólica; Valores entre parênteses representam mediana (25-75 percentil), UTI= unidade de terapia intensiva, AG representa ânion gap, VM ventilação mecânica

Após 12 horas, houve aumento na quantidade de pacientes sem acidose metabólica, e redução significativa da frequência de acidose metabólica com lactato elevado e com hipercloremia (38,7%). Não houve alterações significativas na porcentagem de pacientes com AG aumentado (Gráfico 1).

Gráfico 1- Ocorrência dos diferentes grupos com e sem acidose metabólica nos momentos da admissão na UTI e 12 horas do pós-operatório. AG significa *Anion gap*

Pacientes que permaneceram com acidose apresentaram maiores complicações no pós-operatório que os pacientes sem acidose e as diferentes características de acidose também ocorreram diferenças nas complicações e disfunções orgânicas, pacientes que permaneceram com lactato aumentado no pós-operatório apresentaram piores desfechos (Tabela 3).

Tabela 3 - Evolução clínica durante internação na UTI dos pacientes que permaneceram com acidose após 12 horas de pós-operatório

Variáveis	Sem acidose metabólica (n=379)	Acidose metabólica (n=239)			P
		Lactato aumentado (n=93)	Aumentado AG (n=70)	Hiperclorêmica (n=76)	
Total de complicações na UTI (%)	59,3	68,8*	68,6*	65,8*	0,03
Choque circulatório na UTI (%)	43,1	57*	50*	47,4*	0,04
Lesão renal aguda (%)	11,9	34,4*#	31,4*#	19,7*	<0,001
Alteração de coagulação (%)	10,8	12,9	7,1	11,8	0,83
Alterações neurológicas (%)	26,5	18,3	15,7	30,3*#	0,04
Lesão respiratória aguda (%)	21,2	21,5	18,8	26,3	0,91
Infecção na UTI (%)	31,2	43	34,3	27,6	0,50
Dias de UTI	3(2-6)	4(2-8,25)	4(2-10)	4(2-8,5)	0,08
Dias de hospital	13(7-26)	18(8-32,5)	16(10-29)	14,5(10-22)	0,17

n= número de indivíduos nos grupos; * representa $P < 0,05$ diferente do grupo sem acidose metabólica; # representa correção de Bonferroni $P < 0,0001$ diferente dos outros grupos com acidose metabólica; P representa tendência linear para porcentagens e Krus Kawalis para mediana (Percentil); UTI= unidade de terapia intensiva, AG representa *anion gap*.

Apesar da proporção geral de disfunção renal ter sido menor no grupo de pacientes com acidose metabólica e com hiperclorêmia entre os indivíduos com acidose, a porcentagem de disfunção renal neste grupo teve ocorrência semelhante ao grupo com acidose metabólica com hiperlactatemia e maior que os outros grupos nos primeiros dois dias. A disfunção renal no dia da admissão na UTI do grupo com hiperlactatemia representou 34,4% dos casos, seguido de 32,9% hiperclorêmico, 20% *anion gap* aumentado e 19,8% sem acidose, $P < 0,001$ (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Porcentagens de disfunção renal dos diferentes grupos com e sem acidose metabólica nos momentos da admissão na UTI ate o oitavo dia do pós-operatório

AG representa *anion gap*.

* representa $P < 0,05$ em comparação com o grupo sem acidose.

Tanto a letalidade na UTI como hospitalar foram maiores nos indivíduos que permaneceram com acidose após as 12 horas de pós-operatório. A letalidade na UTI para o grupo com hiperlactatemia foi 22,6%, seguido de 15,7% AG aumentado, 14,5% hiperclorêmica e 10,3% sem acidose, $P = 0,002$. A letalidade hospitalar continuou maior nos indivíduos que mantiveram hiperlactatemia após 12 horas de pós-operatório (Gráfico 3)

Gráfico 3 - Frequências de mortalidade hospitalar nos diferentes grupos com e sem acidose metabólica

AG representa *anion gap*.

Considerando o seguimento de pacientes com e sem acidose metabólica após 30 dias houve maior ocorrência de óbito entre os indivíduos com acidose. Os grupos hiperlactatemia, AG aumentado, hipercloremicos e sem acidose exibiram mortalidade nos 30 dias respectivamente de 30,1%; 24,3%; 18,4% e 10,3%, $P < 0,001$.

A análise de regressão de Cox identificou um efeito nocivo da hiperlactatemia (HR 1,61, IC 95% 1,02-2,53) dentro de 30 dias de seguimento após ajuste para potenciais fatores de confusão e variáveis com possibilidade de interações, como sexo, idade, SAPS 3 score, centros participantes, cirurgia gastrointestinal e neurológica. A análise de regressão de Cox verificou também nos indivíduos com acidose hiperclorêmica HR= 1,55, IC 95% 0,90 - 2,67 e *anion gap* aumentado HR= 1,37, IC 95% 0,76-2,46 no risco de morte após 30 dias de seguimento considerando ajustes para potenciais fatores de confusão. Avaliando a tendência para o risco de

morte entre os grupos o teste de *Logrank* apresentou $P = 0,03$ (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Risco de morte entre os grupos e dias de sobrevida

Log Rank (Mantel-Cox, $P = 0,03$)

6 DISCUSSÃO

Os principais achados desse estudo foram que pacientes cirúrgicos apresentam no pós-operatório imediato maiores ocorrências de acidose hiperclorêmica, diferentes tipos de acidose apresentam diferentes morbidades e mortalidades, e pacientes com acidose metabólica hiperlactatêmica persistente apresentam piores desfechos.

Estudos prévios avaliando a associação de acidose metabólica e desfecho em pacientes graves tem focado a etiologia específica, por exemplo, lactato^{81,82} ou o nível de acidose pela diferença de bases^{3,83,84}. Tais estudos como o presente têm conduzido a controvérsias, ou seja, se a acidose é meramente um marcador de gravidade ou se ela é a causa do problema.

Evidências sugerem que a acidose pode interferir na hemodinâmica⁶⁵ e imunidade inata³³. Estudos também sugerem que diferentes tipos de acidoses são associados com diferentes apresentações clínicas⁸⁵. Embora nenhum estudo observacional tenha poder suficiente para estabelecer causa, este estudo procurou determinar se diferentes tipos de acidoses metabólicas em pacientes cirúrgicos de alto risco estão associados com diferentes taxas de mortalidade e complicações, principalmente quando relacionada a hiperclorêmia.

Assim, se diferentes níveis de acidoses metabólicas, caracterizadas pela diferença de bases, são por elas mesmas determinantes de prognósticos,

seriam esperados similares desfechos entre os pacientes deste estudo, pois eles também foram pareados em relação a escores de gravidade, porém não foi encontrado isto. De fato, o maior achado neste estudo foi que diferentes etiologias de acidose metabólica são associadas com diferentes taxas de mortalidade e morbidade no pós-operatório.

Em comparação com as outras etiologias de acidose metabólica, a acidose láctica determinou maior mortalidade hospitalar no nosso estudo, fato que não gera surpresas, pois a acidose láctica tem sido associada com elevada mortalidade em pacientes graves⁸¹. Entretanto, em pacientes cirúrgicos este marcador pode apresentar diferente perfil cinético do que outros pacientes graves⁴⁶ e ainda outros ânions, como o cloro, não são claramente marcadores de pobres desfechos em pacientes de alto risco.

A hipercloremia foi encontrada ter efeitos na liberação de eicosanoide no tecido renal, levando a vasoconstrição renal e redução da taxa de filtração glomerular⁸⁶.

Alguns dados mostram que o cloro aumenta a resposta inflamatória e em um estudo com células macrófagos estimuladas por lipopolissacáride em cultura exibiu aumento da resposta inflamatória quando submetido à acidose hiperclorêmica, enquanto esta resposta foi atenuada em hiperlactatemia⁶⁵. A hipercloremia também causa hipotensão em modelos de ratos sépticos⁸⁷.

Em adição, recente estudo que avaliou a importância da hipercloremia no intraoperatório encontrou relação entre cloro maior que 114 mEq/L e óbito hospitalar⁶⁰. Embora o presente estudo, tenha mostrado que a associação com complicações e mortalidade foi maior com acidose láctica, pacientes com AG normal e acidose metabólica apresentaram maiores concentrações de cloro e

estes foram mais graves que pacientes sem acidose. Nos estudos anteriores apenas pacientes com hipercloremia e outros sem acidose foram comparados, diferente da atual pesquisa que avaliou diferentes etiologias de acidose.

Ainda assim, pacientes que desenvolveram acidose metabólica com hipercloremia receberam no intraoperatório maiores quantidades de solução salina, os quais possuem grande quantidade de cloro, evidenciando que a causa de tal problema pode ter origem iatrogênica. O principal efeito adverso da acidose hiperclorêmica é que na maioria das vezes, acidose é visto como sinal de perfusão tecidual inadequada o que pode gerar mais infusão de solução salina agravando a acidose, uso de hemoderivados e consequentemente necessidade de suporte ventilatório^{88,89}.

Por outro lado, foi notado que pacientes de cirurgias gastrointestinais apresentaram maiores incidências de acidose metabólica e hiperlactatemia, fato que pode ser explicado devido estes pacientes apresentarem no intraoperatório maiores perdas hidroeletrolíticas, acarretando maiores hipovolemia e hipoperfusão, se compararmos com cirurgias neurológicas.

No entanto, este estudo tem algumas limitações, como o caráter observacional, o que não invalida os achados, por diferenças significantes encontradas e este é um dos poucos estudos que comparou diferentes etiológicas de acidose com o desfecho de pacientes cirúrgicos de alto risco.

Outro aspecto limitante é o fato dos pacientes diabéticos serem excluídos, porém eles foram excluídos devido o potencial de desenvolverem alterações metabólicas durante a cirurgia, influenciando a determinação de acidose durante o período pós-operatório⁹.

Em adição, este estudo não utilizou completos modelos para avaliar a causa de acidose, entretanto vários estudos^{8,90} relataram boa correlação com o modelo utilizado de correção de albumina e outros modelos, além do fato que o uso do modelo com correção por albumina ser de mais fácil aplicação.

Então, dado a associação com pior prognóstico dos diferentes tipos de acidose metabólica, seria interessante monitorar estes pacientes e identificar as características de cada acidose, pois medidas podem ser tomadas no intraoperatório para reverter os problemas relacionados no pós-operatório, como uso balanceado de fluidos e ressuscitação de pacientes com hipoperfusão que apresentam hiperlactatemia.

7 CONCLUSÕES

a) Pacientes cirúrgico de alto risco apresentam elevada incidência de acidose no pós-operatório, principalmente relacionada a hiperclôremia.

b) Em pacientes com acidose metabólica persistente no pós-operatório o prognóstico é pior. Ainda assim, pacientes com hiperlactatemia apresentaram independentemente na avaliação de 30 dias, mais pobres desfechos comparado a todos os outros tipos de acidose.

c) Diferentes tipos de acidose metabólica apresentam diferentes taxas de mortalidade na UTI, hospitalar e complicações pós-operatórias.

Anexo A - Aprovação na Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (HC-FMUSP), do Hospital do Servidor Público Estadual-IAMSPE e Hospital do Câncer de Barretos

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0871/11

Título: Avaliação da acidose metabólica em cirurgias de alto risco: importância prognóstica

Pesquisador Responsável: Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Pesquisador Executante: João Manoel Silva Junior

Disciplina: Anestesiologia

Departamento: CIRURGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 16/09/2015, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• **Carta datada de 24.06.15 - Alteração do título do projeto para “Avaliação da acidose metabólica em cirurgias de alto risco: importância prognóstica”;**
Relatório de andamento do estudo

CAPPesq, 25 de Setembro de 2015

Prof. Dr. Joel Faintuch
Vice Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0871/11

Título: EFEITO DA HIPERCLORÊMIA NO DESFECHO DE PACIENTES GRAVES
versão Agosto/2011

Pesquisador Responsável: Luiz Marcelo Sá Malbouisson

Pesquisador Executante: João Manoel Silva Junior

Co-autores: Amanda MRR Oliveira, Tiago Bertacini Gonzaga, Pedro MM Viana, Bruno Toldo

Finalidade Acadêmica: Doutorado – Disciplina de Anestesiologia

Departamento: CIRURGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão datada de 07/03/2012, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 12 de Março de 2012

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

SECRETARIA DE GESTÃO PÚBLICA
INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL
Comitê de Ética em Pesquisa – Rua Pedro de Toledo, 1800 – 3º andar – Sl. 343 – SP
Fones: 5088-8175 / 5088-8747 — FAX: 5088-8175 – E-mail= cepiamspe@ig.com.br

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa aprova sem restrições o Protocolo de Pesquisa, que se encontra registrado e arquivado junto ao CEP/IAMSPE sob o nº. **085/09**.

Ref.: “Efeito da hiperclorêmia no desfecho de pacientes graves”.

Pesquisador responsável: João Manoel Silva Junior

Serviço: Unidade de Terapia Intensiva

Folha de Rosto: 279410

CAAE: 0084.1.338.000-09

São Paulo, 29 de setembro de 2009.

Ana Maria Moraes de Andrade
Presidente
Comitê de Ética em Pesquisa
IAMSPE

A/C Dr. Luiz Manoel UTI/Anestesia

**Comitê de Ética em Pesquisa
CEP**

Para: Dra. Cristina Prata Amendola

De: Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 20/10/2009

Projeto de Pesquisa: **257/2009**

Prezado (a) Senhor (a),

Vimos, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou as respostas às pendências encontradas no projeto **257/2009** : **“Efeito da hiperclorêmia no desfecho de pacientes graves”**, decidindo que o mesmo encontra-se

“Aprovado”

Atenciosamente,

*Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos*

Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 – B. Dr. Paulo Prata – Barretos – SP CEP 14784-400 – CNPJ 49.150.352/0001-12
Tel. 17 33216600 R. 6894 – cep@hcancerbarretos.com.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(instruções para preenchimento anexas)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

II- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA Efeito da hiperclorêmia no desfecho de pacientes graves

2. PESQUISADOR: JOÃO MANOEL SILVA JÚNIOR

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 101085

UNIDADE DO HCFMUSP: UTI do Tétano da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☹ ☐

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

O(A) Sr(a) esta sendo convidado a participar de um estudo que compara a evolução de acidose (no sangue) em pacientes cirúrgicos. Para isso todos os pacientes que participarem do estudo serão seguidos até alta do hospital a partir do diagnóstico de acidose. Durante este período, serão apenas coletados dados do prontuário (ficha médica), sem nenhum risco ao paciente, alem daqueles relacionados a própria doença.

A acidose é uma condição grave em pacientes no pós-operatório, com elevada taxa de mortalidade aos pacientes que apresentam este problema. Este estudo procura entender melhor essa doença para que no futuro o tratamento seja mais eficiente.

IV - ESCLARECIMENTOS SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O/A senhor(a) poderá ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para tirar eventuais dúvidas. O/A senhor(a) tem liberdade de negar-se a participar do estudo, sem sofrer qualquer dano ou prejuízo, por parte dos pesquisadores ou do hospital. Serão anotados os dados que nossa equipe considerar importante para o estudo, e garantido o anonimato dos participantes, bem como o sigilo dos dados, os quais serão utilizados exclusivamente para este estudo.

Esta pesquisa é apenas diagnóstica, não haverá danos à saúde. O único procedimento será a coleta de dados do prontuário médico. Caso aceite participar do estudo, o/a senhor(a) será observado(a) e acompanhado(a) por nossa equipe até a alta hospitalar, sem qualquer custo ou prejuízo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Desde já, colocamo-nos à disposição para esclarecer qualquer dúvida ou problema e nosso telefone para contato é 30696045 com o médico assistente João Manoel Silva Jr.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,   de   de 20   .

---

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

---

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo C - Formulário de coleta de dados

Nº centro

Ficha de coleta de dados**Avaliação de acidose metabólica em pacientes cirúrgicos de
alto risco**

RG

Iniciais

RG Iniciais **CrITÉRIOS de Inclusão*****Apenas uma alternativa por questão****Sim   Não**

1. Idade maior ou igual que 18 anos?
2. Paciente cirúrgico de alto risco?

Os pacientes para serem considerados elegíveis e participar do registro devem apresentar nos critérios de inclusão todas as “colunas Sim” preenchidas com um “X”

CrITÉRIOS de Exclusão***Apenas uma alternativa por questão****Sim   Não**

1. Pacientes com baixa expectativa de vida
(câncer sem perspectiva de tratamento)
2. Pacientes com insuficiência hepática (Child C)
3. Insuficiência renal crônica (Cl Cr < 50mL/min ou hemodiálise prévia)
4. Diagnóstico de diabetes previamente(uso de hipoglicemiante ou insulina)

Os pacientes considerados elegíveis para participar do registro devem apresentar nos critérios de exclusão, todas as “*colunas Não*” preenchidas com um “X”.

RG

Iniciais

Dados Demográficos

Data Inclusão no estudo ____ / ____ / ____ Hora ____ :

Idade Sexo F Peso: kg Altura: cm Raça: ____

Origem: Emergência Enfermaria Outro hospital

Motivo da internação:

(Assinale com X em uma opção, se pós-operatório especificar qual tipo de cirurgia)

Pós-operatório de alto risco

Cirurgia cardíaca

Cirurgia vascular

Cirurgia neurológica

Cirurgia torácica

Cirurgia abdominal

Cirurgia ortopédica

Cirurgia cabeça pescoço

Cirurgia plástica

Urologia

Ginecologia e obstetrícia

Alteração do nível de consciência

Choque circulatório

Insuficiência respiratória

Distúrbio ritmo cardíaco

Doença coronariana

Distúrbio metabólico

Politrauma

Hemorragia maciça

Pâncreatite

Infecção

Outros

RG Iniciais Diagnóstico: cirurgia eletiva cirurgia urgência ASA: _____

POSSUM _____ SAPS 3 _____

Variáveis para cálculo de escores prognósticos na inclusão

*Variáveis fisiológicas (primeiras vinte e quatro horas na UTI)	> Valor	< Valor
1. Temperatura		
2. Frequência Cardíaca		
3. PVC		
4. Pressão arterial sistólica		
5. Pressão arterial diastólica		
6. Pressão arterial média = (PAS+2xPAD)/3		
7. PaO ₂		
8. FiO ₂ (durante PaO ₂ registrada item 7)		
9. PaCO ₂ (durante PaO ₂ registrada item 7)		
10. Frequência respiratória		
11. Escala de coma de Glasgow (paciente sedado considerar valor anterior à sedação)		
12. pH arterial		
13. Sódio		
14. Potássio		
15. Creatinina		
16. Hematócrito		
17. Leucócitos		
18. Plaquetas		
19. Bilirrubina total		

✓ **Doença crônica** (assinalar uma das alternativas):☐ Ausente; ☐ Cardiovascular; ☐ Respiratória; ☐ Renal; ☐ Hepática; ☐ Imunossupressão✓ **Débito urinário últimas 24 horas:** _____ mL✓ **Suporte respiratório:** ☐ Respiração espontânea; ☐ M invasiva; ☐ M não invasiva.✓ **Drogas vasoativas** (assinalar uma das alternativas):☐ Sem droga vasoativa ☐ Dopa ou Dobuta ≤ 5 µg/kg/min☐ Dopa > 5 µg/kg/min ou Adrenalina/Nora ≤ 0.1 µg/kg/min☐ Dopa > 15 µg/kg/min ou Adrenalina/Nora > 0.1 µg/kg/min

RG Iniciais

POSSUM

	Physiology score			
	1	2	4	8
Age (years)	< 60	61–70	> 71	
Cardiac signs*	Normal	Cardiac drugs or steroids	Oedema, warfarin, borderline cardiomegaly	Raised JVP, cardiomegaly
Respiratory signs*	Normal	Shortness of breath on exertion, mild COPD	Short of breath on stairs, moderate COPD	Short of breath at rest, any other
Systolic blood pressure (mmHg)	110–129	130–170 or 100–109	> 170 or 90–99	< 90
Pulse rate (per min)	50–80	81–100 or 40–49	101–120	> 120 or < 40
Glasgow Coma Score	15	12–14	9–11	< 9
Serum urea (mmol/l)	< 7.5	7.5–10.0	10.1–15.0	> 15.0
Serum sodium (mmol/l)	> 136	131–135	126–130	< 126
Serum potassium (mmol/l)	3.5–5.0	3.1–3.4 or 5.1–5.3	2.9–3.1 or 5.4–5.9	< 2.9 or > 5.9
Haemoglobin (g/l)	13.0–16.0	11.5–12.9 or 16.1–17.0	10.0–11.4 or 17.1–18.0	< 10.0 or > 18.0
White cell count ($\times 10^9/l$)	4.0–10.0	10.1–20.0 or 3.1–3.9	> 20.0 or < 3.1	
Electrocardiogram	Normal		Atrial fibrillation (60–90 min)	Any other

	Operative score			
	1	2	4	8
Operation category	Minor	Intermediate	Major	Major +
No. of procedures	1	2	> 2	
Total blood loss (ml)	≤ 100	101–500	501–999	≥ 1000
Peritoneal soiling	None	Serous blood (< 250 ml)	Local pus	Any other
Malignancy	None	Primary only	Nodal metastases	Distant metastases
Timing of operation	Elective		Urgent, within 2 h Resuscitation possible	Emergency, immediate No resuscitation possible

Intermediate: colecistectomia, apendicetomia, mastectomia, prostatectomia transuretral

Major: laparotomia, ressecção intestinal, colecistectomia com coledocotomia, procedimento vascular periférico ou amputação maior.

Major+: procedimento aórtico qualquer, ressecção abdomeperineal, ressecção hepática ou Pancreatica, esofagastrectomia.

ASSINALAR CONFORME OS DADOS DO PACIENTE

RG

Iniciais

SOFA

	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
PaO₂/FiO₂								
< 400, (1 ponto-pt)								
< 300, (2 pontos-pts)								
< 200 and mechanically ventilated, (3 pts)								
< 100 and mechanically ventilated, (4 pts)								
Glasgow coma score								
13 – 14, (1 pt)								
10 – 12, (2 pts)								
6 – 9, (3 pts)								
< 6, (4 pts)								
MAP or administration of vasopressors								
MAP < 70 mm/Hg, (1 pt)								
dop <= 5 or dob (any dose), (2pts)								
dop > 5 OR epi <= 0.1 OR nor <= 0.1, (3 pts)								
dop > 15 OR epi > 0.1 OR nor > 0.1, (4 pts)								
Bilirubin (mg/dl)								
1.2 – 1.9, (1 pt)								
2.0 – 5.9, (2 pts)								
6.0 – 11.9, (3 pts)								
> 12.0, (4 pts)								
Platelets×10³/mcl								
< 150, (1pt)								
< 100, (2 pts)								
< 50, (3 pts)								
< 20, (4 pts)								
Creatinine (mg/dl) (or urine output)								
1.2 – 1.9, (1 pt)								
2.0 – 3.4, (2 pts)								
3.5 – 4.9 (or < 500 ml/d), (3 pts)								
> 5.0 (or < 200 ml/d), (4 pts)								
Total								

ASSINALE COM X DE ACORDO COM DADOS DO PACIENTE

 RG

 Iniciais

SAPS 3

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	-11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥ 120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO ₂ /FIO ₂ < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO ₂ < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO ₂ ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
PS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	3	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	0	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

 Adaptado de Moreno RP. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1345-55.

ASSINALE COM X DE ACORDO COM OS DADOS DO PACIENTE

RG Iniciais **Dados Intraoperatório**

1. Tipo de anestesia: _____ Tempo de cirurgia: _____

2. Complicações:

Cardiovascular: PAM < 65 uso de DVA PAM > 120 uso de vasodilatador EV **Renal:** oligúria < 0,5 ml/kg/h **Coagulação :** Sangramento difuso Plaquetas < 100.000 **Hipertermia maligna** **Hipotermia Temp < 36°** **Convulsão** 3. Transusão: Plaqueta _____ UI Plasma _____ UI Hemácias _____ UI4. Volume: Cristalóide: SF 0,9% _____ mL, Ringer simples _____ mL,
Ringer lactato _____ mL
Colóide: _____ mL
Total: _____ mL

5. Bicarbonato de sódio 8,4%: _____ mL

6. Diurese: _____ mL

7. Balanço Hídrico: _____ mL

24

Dados Pós-Operatório1. Volume: Cristalóide: SF 0,9% _____ mL, Ringer Simples _____ mL
Ringer Lactato _____ mL
Colóide: _____ mL
Total: _____ mL2. Transusão: Plaqueta _____ UI Plasma _____ UI Hemácias _____ UI

3. Bicarbonato de sódio 8,4%: _____ mL

4. Complicações até alta da UTI:

Neurológico: RASS flutuante diferente de zero nas 24 h agudamente RASS > +2

Cardiovascular: vasopressor por mais que 1 hora apesar de ressuscitação volêmica

Respiratória: Reintubação Falência do TER mais que 1 vez
 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$

Renal: oligúria $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ ou aumento de 30% creatinina ou SOFA renal > 2 ou dialise

Coagulação: Sangramento ativo queda de 30% de Plaquetas até níveis < 100.000

Infecção UTI: _____

4. Tempo de VM: _____

5. Tempo de internação na UTI: _____

6. Tempo de internação no hospital: _____

7. Morte em UTI

8. Morte Hospitalar 9. Morte 30 dias

Gasometria / Cloro / Albumina / Lactato

	D0 horas	D12 horas
pH		
pO2		
pCO2		
HCO3		
BE		
SatO2		
Cloro		
Na		
Albumina		
<i>Anion gap</i> (AG) Na - (Cl+HCO3)		
<i>Anion gap</i> pela albumina AG observado + 2.5 x (4.5 – albumina)		
Lactato		

9 REFERÊNCIAS

1. Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2002; 18(2):289-308, vi.
2. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(5):274-85.
3. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma.* 1996; 41(5):769-74.
4. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, Gettings L, Linberg SE, Vary TC. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1991; 19(2):231-43.
5. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med.* 2001; 27(1):74-83.
6. 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.

7. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med.* 1994; 22(10):1568-78.
8. 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.
9. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012; 256(1):18-24.
10. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, Mythen MG. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg.* 2001; 93(4):811-6.
11. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg.* 2001; 93(4):817-22.

12. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010; 14(4):226.
13. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(6):2246-51.
14. Gunnerson KJ, Srisawat N, Kellum JA. Is there a difference between strong ion gap in healthy volunteers and intensive care unit patients? *J Crit Care*. 2010; 25(3):520-4.
15. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983; 61(12):1444-61.
16. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1807-10.
17. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the 'traditional' and the 'modern' approaches. *Anaesthesia*. 2002; 57(4):348-56.
18. Casaletto JJ. Differential diagnosis of metabolic acidosis. *Emerg Med Clin North Am*. 2005; 23(3):771-87, ix.
19. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? *Anesth Analg*. 2006; 103(1):144-8.

-
20. Mallat J, Michel D, Salaun P, Thevenin D, Tronchon L. Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med*. 2012; 30(3):391-8.
  21. Handy JM, Soni N. Physiological effects of hyperchloraemia and acidosis. *Br J Anaesth*. 2008; 101(2):141-50.
  22. Wildenthal K, Mierzwiak DS, Myers RW, Mitchell JH. Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am J Physiol*. 1968; 214(6):1352-9.
  23. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL, Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int*. 1972; 1(5):375-89.
  24. Teplinsky K, O'Toole M, Olman M, Walley KR, Wood LD. Effect of lactic acidosis on canine hemodynamics and left ventricular function. *Am J Physiol*. 1990; 258(4 Pt 2):H1193-9.
  25. Davies AO. Rapid desensitization and uncoupling of human beta-adrenergic receptors in an in vitro model of lactic acidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59(3):398-405.
  26. Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, Schmitto JD, Gummert J, Quintel M, Bauer M, Maier LS, Sossalla S. Mild metabolic acidosis impairs the beta-adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care*. 2012. 16(4):R153.

27. Orchard CH, Cingolani HE. Acidosis and arrhythmias in cardiac muscle. *Cardiovasc Res.* 1994; 28(9):1312-9.
28. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med.* 1991; 19(11):1352-6.
29. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12 Suppl 17:S15-9.
30. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2012; 27(2):132-7.
31. Kwak HJ, Jo YY, Lee KC, Kim YB, Shinn HK, Kim JY. Acid-base alterations during laparoscopic abdominal surgery: a comparison with laparotomy. *Br J Anaesth.* 2010. 105(4):442-7.
32. Bellingham AJ, Detter JC, Lenfant C. Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. *J Clin Invest.* 1971; 50(3):700-6.
33. Kellum JA, Song M, Li J. Science review: extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications. *Crit Care.* 2004; 8(5):331-6.

34. Lardner A. The effects of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol.* 2001; 69(4):522-30.
35. Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(20):12825-30.
36. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(4):1232-7.
37. Kraut JA. Disturbances of acid-base balance and bone disease in end-stage renal disease. *Semin Dial.* 2000; 13(4):261-6.
38. Mak RH. Insulin and its role in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(3):355-62.
39. Mitch WE. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J Nephrol.* 2006; 19 Suppl 9:S70-5.
40. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC, Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med.* 1994; 330(25):1776-81.
41. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial.* 2004; 17(6):455-65.

-
42. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(6):752-61.
  43. Rishu AH, Khan R, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Al-Qahtani S, Al-Ghamdi G, Arabi YM. Even Mild Hyperlactatemia Is Associated with Increased Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care*. 2013; 17(5):R197.
  44. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):580-637.
  45. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1368-77.
  46. Silva Junior JM, Oliveira AMRR, Silveira BR, Ferreira UP, Albrecht RN, Gonzaga TB, Rezende E. A medida do lactato arterial intraoperatório não é determinante de mortalidade em pacientes cirúrgicos de alto risco. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010; 22:229-35.

47. Bakker J, de Lima AP. Increased blood lactate levels: an important warning signal in surgical practice. *Crit Care*. 2004; 8(2):96-8.
48. Almeida SLS, Amendola CP, Horta VM, Sousa É, Gusmão CAB, Silva Júnior JM, Rezende E. Hiperlactatemia à admissão na UTI é um determinante de morbimortalidade em intervenções cirúrgicas não cardíacas de alto risco. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006; 18:360-5.
49. Silva Jr JM, Rezende E, Campos EV, Sousa JMA, Silva MO, Amendola CP, Almeida SL. It is not possible to predict elevated arterial lactate level using measurement of base excess in severe sepsis patients at early resuscitation phase. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2005; 17:119-23.
50. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991; 99(4):956-62.
51. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(8):1637-42.
52. Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC. Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. *Lancet*. 1998; 352(9132):921-2.
53. Leavy JA, Weil MH, Rackow EC. 'Lactate washout' following circulatory arrest. *JAMA*. 1988; 260(5):662-4.

-
54. Bellomo R, Kellum JA, Pinsky MR. Transvisceral lactate fluxes during early endotoxemia. *Chest*. 1996; 110(1):198-204.
  55. De Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent JL. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156(4 Pt 1):1099-104.
  56. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care*. 2004; 8(2):R60-5.
  57. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003; 123(5):1361-6.
  58. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 1996; 171(2):221-6.
  59. Lobo SM, Rezende E, Knibel MF, Silva NB, Páramo JAM, Nácul FM, Mendes CL, Assunção M, Costa Filho RC, Grion CC, Pinto SF, Mello PM, Maia MD13, Duarte PA, Gutierrez F, Okabe R, Silva Junior JM, Carvalho AA, Lopes MR. Epidemiologia e desfecho de pacientes cirúrgicos não cardíacos em unidades de terapia intensiva no Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008; 20(4):376-84.
  60. Silva Junior JM, Neves EF, Santana TC, Ferreira UP, Marti YN, Silva JM. The importance of intraoperative hyperchloremia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009; 59(3):304-13.

61. Bruegger D, Kemming GI, Jacob M, Meisner FG, Wojtczyk CJ, Packert KB, Keipert PE, Faithfull NS, Habler OP, Becker BF, Rehm M. Causes of metabolic acidosis in canine hemorrhagic shock: role of unmeasured ions. *Crit Care*. 2007; 11(6):R130.
62. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012; 308(15):1566-72.
63. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci*. 2000; 319(1):10-24.
64. Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, Rosenczweig E, Flet L, Mahe PJ, *et al*. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Crit Care*. 2013; 17(2):R77.
65. Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2004; 125(1):243-8.
66. Gustin P, Detry B, Cao ML, Chenut F, Robert A, Ansay M, Frans A, Clerbaux T. Chloride and inorganic phosphate modulate binding of oxygen to bovine red blood cells. *J Appl Physiol* (1985). 1994; 77(1):202-8.

67. Gustin P, Detry B, Robert A, Cao ML, Lessire F, Cambier C, Katz V, Ansay M, Frans A, Clerbaux T. Influence of age and breed on the binding of oxygen to red blood cells of bovine calves. *J Appl Physiol* (1985). 1997; 82(3):784-90.
68. Silva JMJ, Oliveira AMRR, Marti YN, Gonzaga TB, Ferreira AMP, Maia VPI, Rezend E. Outcome of surgical patients who present acidosis postoperatively. *Critical Care*. 2011; 15:P64.
69. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*. 2012; 380(9847):1059-65.
70. Intensive care for the adult population in Ireland: a multicentre study of intensive care population demographics. *Crit Care*. 2008; 12(5):R121.
71. Lobo SM, Rezende E, Knibel MF, Silva NB, Paramo JA, Nacul FE, Mendes CL, Assunção M, Costa RC, Grion CC, Pinto SF, Mello PM, Maia MO, Duarte PA, Gutierrez F, Silva JM Jr, Lopes MR, Cordeiro JA, Mellot C. Early determinants of death due to multiple organ failure after noncardiac surgery in high-risk patients. *Anesth Analg*. 2011; 112(4):877-83.

72. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2000; 28(10):3396-404.
73. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care*. 2013; 36 Suppl 1:S11-66.
74. Silva Junior JM, Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LG, Marubayashi LY, Teixeira IC, Nassar Junior AP, Carmona MJ, Silva IF, Auler Júnior JO, Rezende E. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in Brazilian hospitals. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010; 60(1):20-31.
75. Bennett-Guerrero E, Hyam JA, Shaefi S, Prytherch DR, Sutton GL, Weaver PC, Mythen MG, Grocott MP, Parides MK. Comparison of P-POSSUM risk-adjusted mortality rates after surgery between patients in the USA and the UK. *Br J Surg*. 2003; 90(12):1593-8.
76. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1793-800.
77. Soliani P. New classification of physical status. *Anesthesiology*. 1963; 24:111.

78. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36(5):309-32.
79. Alferes VR, Kenny DA. SPSS programs for the measurement of nonindependence in standard dyadic designs. *Behav Res Methods*. 2009; 41(1):47-54.
80. Schoonjans F, Zalata A, Depuydt CE, Comhaire FH. MedCalc: a new computer program for medical statistics. *Comput Methods Programs Biomed*. 1995; 48(3):257-62.
81. Broder G, Weil MH. Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Science*. 1964; 143(3613):1457-9.
82. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983; 11(6):449-51.
83. Rutherford EJ, Morris JA, Jr., Reed GW, Hall KS. Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *J Trauma*. 1992;33(3):417-23.
84. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg*. 1990; 125(4):498-508.

85. 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.
86. Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *Am J Physiol*. 1989;256(1 Pt 2):F152-7.
87. Kellum JA. Metabolic acidosis in patients with sepsis: epiphenomenon or part of the pathophysiology? *Crit Care Resusc*. 2004; 6(3):197-203.
88. Skellett S, Mayer A, Durward A, Tibby SM, Murdoch IA. Chasing the base deficit: hyperchloraemic acidosis following 0.9% saline fluid resuscitation. *Arch Dis Child*. 2000; 83(6):514-6.
89. Brill SA, Stewart TR, Brundage SI, Schreiber MA. Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis. *Shock*. 2002; 17(6):459-62.
90. Zampieri FG, Park M, Ranzani OT, Maciel AT, de Souza HP, da Cruz Neto LM, da Silva FP. Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate is a good predictor of strong ion gap in critically ill patients: a nested cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013; 25(3):205-11.