

Danilo Teixeira Noritomi

**Caracterização físico-química da acidose metabólica em
pacientes com sepse grave ou choque séptico**

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

Área de Concentração: Emergências Clínicas
Orientador: Prof. Dr. Francisco Garcia Soriano

São Paulo

2009

À Tatiana, minha esposa

à minha família.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Francisco Soriano

Ao Dr. Marcelo Park

Aos colegas do Hospital Universitário

SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Objetivos.....	13
3. Métodos.....	14
3.1. Pacientes e amostras.....	14
3.2. Racional para interpretação da análise ácido-básica.....	15
3.3. O Base Excess o Standard Base Excess e o Standard Base Excess atribuível.....	17
3.4. Análise estatística	19
4. Resultados.....	21
4.1. Resultados do grupo total.....	21
4.2. Resultado do subgrupo de pacientes com seguimento completo.....	27
5. Discussão	34
5.1. Componentes da Acidose Metabólica.....	35
5.2. Evolução Temporal.....	36
5.3. Composição Urinária.....	37
5.4. Limitações do estudo	37
6. Conclusões.....	39
7. Lista de Referências.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais dos pacientes (n=60)

Tabela 2: Caracterização ácido-básica dos pacientes sépticos (n=60)

Tabela 3: Análise multivariada

Tabela 4: Características gerais dos pacientes (n=48)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Variação absoluta do SBE e seus components atribuíveis, do primeiro ao ultimo dia, de todos os pacientes incluídos

Figura 2: Características gerais do equilíbrio ácido-básico durante os primeiros dias de evolução dos pacientes que permaneceram até o quinto dia na UTI.

Figura 3: Evolução dos determinantes do SBE durante os cinco primeiros dias na UTI dos pacientes que permaneceram até o quinto dia na UTI

Figura 4: Variação absoluta do SBE e seus componentes atribuíveis do primeiro ao ultimo dia de estudo dos pacientes que permaneceram até o quinto dia na UTI

Figura 5: Manejo hídrico e variáveis urinárias dos pacientes que permaneceram até o quinto dia na UTI

Figura 6: SID urinário e eletrólitos urinários dos pacientes que permaneceram até o quinto dia na UTI

LISTA DE SIGLAS

- ATOT = quantidade total de ácidos fracos presentes no plasma
- UTI = Unidade de Terapia Intensiva
- PCO_2 = pressão parcial de dióxido de carbono
- SBE = *standard base excess*
- SID = *strong ion difference*
- SIDa = diferença de íons fortes aparente
- SIDe = diferença de íons fortes efetiva
- SIG = *strong ion gap*

- **RESUMO**

Noritomi DT. **Estudo da acidose metabólica em pacientes com sepse grave e choque séptico** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2009

Acidose metabólica é um fenômeno comum e clinicamente significativo em pacientes com sepse grave ou choque séptico. Entretanto, sua composição não é bem estabelecida. Neste estudo, descrevemos a composição da acidose metabólica em pacientes com sepse grave ou choque séptico desde sua internação em unidade de terapia intensiva (UTI) até os quinto dia de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Na admissão à UTI, a acidose metabólica foi um fenômeno muito freqüente. Ela era composta principalmente pelo componente derivado dos íons inorgânicos (dado principalmente pela diferença sódio – cloro), seguido em magnitude pelo componentes decorrentes de ânions não mensuráveis e lactato e atenuada por hipoalbuminemia. A magnitude da acidose metabólica e hiperclorêmia foram maiores entre os pacientes não-sobreviventes (considerando a mortalidade hospitalar). Em análise multivariada o grau de acidose por íons inorgânicos, além do escore de gravidade APACHE II e nível inicial de creatinina sérica, esteve associada a mortalidade hospitalar. Ao longo do período de estudo, os pacientes sobreviventes apresentaram melhora da acidose metabólica por diminuição dos níveis de ânions não-mensuráveis e lactato. Os não sobreviventes mantiveram a mesma magnitude de acidose metabólica e apresentaram queda do pH por aumento da PCO_2 .

Descritores: acidose; cloro, lactato, sepse e choque séptico.

SUMMARY

Noritomi DT. **Study of Metabolic Acidosis in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock** [thesis]. Sao Paulo: Medical School, University of Sao Paulo, 2009

Metabolic acidosis is frequently found in patients with severe sepsis and septic shock. Several studies have shown that the amount of metabolic acidosis measured by the standard base excess (SBE) at hospital admission and its evolution throughout the first days of intensive care unit (ICU) stay are correlated with clinical outcome. However, the precise composition of the metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock is not well known. In this study, we have described the composition of metabolic acidosis in patients with severe sepsis or septic shock at ICU admission and throughout the first five days of ICU stay, by applying the quantitative physicochemical methodology. Metabolic acidosis was extremely frequent at admission to the ICU. Its main component was attributable to the inorganic ion difference disturbance (mainly determined by the Na – Cl difference), followed in magnitude by unmeasured anions and lactate's components. Hypoalbuminemia represented the most frequent and important alkalinizing component. The degree of metabolic acidosis and hyperchloremia was more pronounced in the non-survivors group (according to hospital mortality). In a multivariate analysis the degree of metabolic acidosis due to disturbances in inorganic ion difference was associated to hospital mortality. Acidosis in survivors was corrected during the study period due to a decrease in lactate and SIG levels, whereas non-survivors did not correct their metabolic acidosis and suffered a decrease in the pH due to an increase in PCO₂ levels.

Key Words: acidosis; chloride; lactate; sepsis; septic shock

1. INTRODUÇÃO

Acidose metabólica é frequentemente encontrada em pacientes com sepse grave e choque séptico^{1:2}. Vários estudos têm demonstrado que a magnitude da acidose metabólica medido pelo excesso de bases padronizado (*standard base excess* ou *SBE*) na admissão hospitalar e sua evolução ao longo dos primeiros dias de estadia na UTI estão correlacionadas à gravidade das disfunções orgânicas e mortalidade^{3:4}. Entretanto, a composição precisa da acidose metabólica em pacientes com sepse grave ou choque séptico durante sua estadia na UTI não é bem conhecida.

Recentemente, uma abordagem físico-química dos distúrbios ácido-básicos vem sendo crescentemente aplicada à prática clínica, especialmente na população de doentes criticamente enfermos⁵. Esta abordagem facilita uma descrição quantitativa de distúrbios ácido-básicos complexos⁶.

A abordagem físico-química atribui alterações na concentração de H^+ , e conseqüentemente no pH, a alterações na pressão parcial de CO_2 no sangue (PCO_2), na diferença de concentração de íons fortes (em inglês *strong ion difference* ou *SID*) e na concentração total de ácidos fracos (*Atot*). Considerando-se apenas o componente metabólico do equilíbrio ácido básico, individualizado através do *SBE*, seus determinantes serão a diferença de íons fortes, dado pela diferença de íons fortes medidos ou aparentes (*SIDa*) e ânions não-mensuráveis (*strong ion gap*; *SIG*), além dos ácidos fracos, principalmente albumina e fosfato.

Utilizando esta metodologia, algumas condições clínicas já foram detalhadas, conforme apresentado na tabela a seguir.

Principais Condições Clínicas Descritas

Condição Clínica	Principal componente	Demais achados
Cetoacidose diabética⁷	SIG	hipercloremia na evolução
Cirrose Hepática⁸	Cloreto, SIG, lactato	(1) Hipoalbuminemia. (2) Lactato e pH foram discriminantes para sobrevida.
Sepse pediátrica meningococcica⁹	SIG	hipercloremia na evolução
IPós-PCR¹⁰	Fosfato	hipocloremia
IRA¹¹	SIG, Fosfato	hipoalbuminemia
Doentes Críticos, amostra mista¹²	Cloreto, SIG, lactato	Hipoalbuminemia

PCR: parada cardio-respiratória

IRA: insuficiência renal aguda

Neste estudo, foram observados a composição da acidose metabólica em pacientes sépticos na admissão e ao longo dos primeiros dias de internação na unidade de terapia intensiva, com uma hipótese prévia de que estas composições seriam deferentes entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes à internação hospitalar.

Os objetivos deste estudo foram os citados a seguir:

2. OBJETIVOS

Objetivo Primário

1. Descrever a composição da acidose metabólica, categorizada conforme a mortalidade hospitalar, de pacientes com sepse grave ou choque séptico na admissão e durante os primeiros 5 dias de estadia na UTI.

Objetivos Secundários

2. Correlacionar as variáveis ácido-básicas avaliadas, com a mortalidade hospitalar.
3. Analisar o comportamento de variáveis urinárias (clearance de creatinina e SID urinário) frente às alterações sistêmicas do equilíbrio ácido-básico.

3. MÉTODOS

3.1. Pacientes e Amostras

O estudo foi conduzido em uma UTI mista (clínica e cirúrgica) de 12 leitos do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. A coleta de dados para o estudo foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (registro 559/05), sob ciência da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq (958/06). Consentimento pós-informado foi obtido dos voluntários e pacientes ou de seus familiares mais próximos.

Os pacientes eram considerados elegíveis para o estudo se tivessem um diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, de acordo com a definição vigente¹³, e menos de 24 horas de disfunção orgânica. A inclusão ocorria no momento da admissão à UTI. Dados clínicos e laboratoriais eram coletados diariamente de maneira prospectiva até o quarto dia após a inclusão (quinto dia de internação), morte ou início de terapêutica de substituição renal ou alta da UTI. Na análise primária todos os pacientes foram analisados levando-se em conta o primeiro e último dia de estudo conforme definido acima. Em uma análise secundária apenas aqueles pacientes que sobreviveram por ao menos 5 dias de internação foram estudados, e para este grupo uma análise dia-a-dia foi realizada. Todos os resultados foram categorizados de acordo com a mortalidade hospitalar.

Uma amostra arterial única foi coletada de dez voluntários adultos saudáveis e foi utilizada como grupo controle.

As amostras arteriais foram coletadas em seringas heparinizadas e analisadas em um analisador de gases sanguíneos (OMNI C; Roche Diagnostics System, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland). O analisador mede as

amostras a 37°C. Os seguintes dados eram obtidos deste analisador: pH, SBE, pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂) , dosagens de bicarbonato e cálcio ionizado. O aparelho calculava a concentração de bicarbonato utilizando a equação de Henderson–Hasselbalch e o SBE era calculado através da equação de Siggaard-Andersen (Van Slyke)¹⁴. Outras amostras arteriais eram analisadas para dosagem de sódio, potássio, magnésio total, cloreto, albumina, fosfato e lactato (ADVIA 1650, Bayer, IL, EUA). A concentração de sódio, cloreto e potássio plasmáticos era medida através de eletrodos íon seletivos. Magnésio plasmático era medido através da técnica colorimétrica com azul de xilidil, fosfato era medido com técnica colorimétrica com complexo de fosfomolibdato. Albumina era medida através da ligação com corante verde de bromocresol e o lactato era medido através do método enzimático. Amostras urinárias eram coletadas diariamente e analisadas quanto à concentração de sódio, potássio e cloretos e posterior cálculo da diferença de íons fortes urinários (SIDu). A creatinina urinária também era dosada para medida de clearance de creatinina.

3.2. Racional para Interpretação da Análise Ácido-Básica Quantitativa

A análise físico-química quantitativa foi realizada conforme metodologia descrita por Stewart e modificada por Figge^{5;15}. Nesta abordagem, a concentração de H⁺ e, portanto, o pH, é determinada por três variáveis independentes: diferença de concentração de íons fortes (em inglês: *strong ion difference* ou SID), concentração total de ácidos fracos (A_{tot}) e PCO₂. Este método envolve inicialmente o cálculo da diferença de íons fortes aparentes (SIDa):

$$\text{SIDa} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{Ca}^{2+}] - [\text{Cl}^-] - [\text{lactato}^-]$$

(todas as concentrações em mEq/L)

Como o lactato é um determinante independente de mortalidade em pacientes criticamente enfermos na admissão à UTI^{4;16}, o SIDa foi “dividido” em diferença de íons inorgânicos ($[Na^+] + [K^+] + [Mg^{2+}] + [Ca^{2+}] - [Cl^-]$) e lactato plasmático.

Alternativamente, pode-se calcular o SID levando-se em conta o papel dos ácidos fracos (albumina e fosfato) e do CO_2 no balanço das cargas elétricas em solução aquosa. Ao resultado obtido dessa maneira dá-se o nome de SID efetivo (SIDe), e sua fórmula conforme determinada por Figge et al.¹⁵ é a seguinte:

$$SIDe = 2.46 \times 10^{pH-8} \times PCO_2 + [Albumina] \times (0.123 \times pH - 0.631) + [Fosfato] \times (0.309 \times pH - 0.469)$$

(PCO_2 medido em mm Hg, albumina em g/L, e fosfato em mmol/L).

As duas formas de se obter o SID devem ter resultado igual, ao menos que exista, cargas não-medidas para explicar esse “intervalo iônico”. Tais cargas foram descritas como *strong ion gap* (SIG)¹⁷.

$$SIG = SIDa - SIDe$$

Um valor positivo de SIG deve representar ânions não-medidos (sulfato, cetoácidos, citrato, piruvato, gluconato, etc.) que devem ser levados em conta para se chegar ao pH medido.

Como o SBE pode ser descrito como a mudança de SID enquanto o Atot permanece constante¹⁸, nós examinamos o SBE como função da diferença de íons inorgânicos, concentração de lactato, SIG, albumina e fosfato². Portanto,

consideramos o SBE como marcador de acidose metabólica e os desvios dos componentes físico-químicos como determinantes do SBE, um racional já previamente descrito².

O SID urinário (SIDu) e o clearance de creatinina foram calculados conforme abaixo¹⁹:

$$\text{SIDu} = \text{Na urinário} + \text{K urinário} - \text{Cl urinário}$$

$$\text{Clearance de creatinina} = \text{volume urinário diário (mL)} \times \left[\frac{\text{creatinina urinária (mg/dL)}}{1440 \times \text{creatinina plasmática (mg/dL)}} \right]$$

(todos íons expressos em mEq/L)

3.3. O Base Excess, o Standard Base Excess e o Standard Base Excess atribuível

O Base Excess (BE) é definido como a quantidade de base (NaOH) ou ácido (HCl) em mEq adicionado ao sangue estabilizado com $\text{PCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ e à temperatura de 37 graus Celsius para atingir um pH de 7,40²⁰. Com o intuito de facilitar a obtenção do valor de BE, Siggaard Andersen descreveu inicialmente um nomograma para a obtenção do SBE²¹, que posteriormente foi substituído pela fórmula descrita como Siggaard Andersen – Van Slyke¹⁴. Esta última por sua vulnerabilidade frente a variações da PCO_2 e extrapolação para o plasma²², foi modificada para cálculo com hemoglobina normatizada para 5 g/dL, o que a fez menos instável frente às situações já supra citadas. O resultado desse ajuste é conhecido como excesso de bases padronizado, ou mais comumente *Standard Base Excess (SBE)*²³. O SBE foi a variável utilizada nesse estudo para a quantificação da acidose metabólica.

Para determinar o impacto dos distúrbios da diferença de íons inorgânicos, lactato, SIG, fosfato e albumina no SBE medido, definimos um valor de SBE atribuível a cada uma dessas variáveis, conforme metodologia já publicada². Cada SBE atribuível é o resultado da diferença entre a carga média da variável em questão (na sua forma ionizada) entre pacientes e grupo controle. Um valor negativo de SBE atribuível indica um efeito acidificante e um valor positivo, um efeito alcalinizante. Por exemplo, uma concentração de lactato de 2 mEq/L, quando comparada ao valor normal de 1 mEq/L, seria responsável por uma variação de SBE = -1 mEq/L, ou um SBE atribuível = -1 mEq/L.

3.4. Análise Estatística

Os dados foram testados para distribuição normal utilizando-se o modelo de *goodness-of-fit* de Kolmogorov-Smirnov, e são mostrados como médias e desvios padrão. Médias foram comparadas com teste t de Student simples ou pareado conforme apropriado. Dados categóricos foram comparados com teste de Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fischer conforme apropriado. Para o cálculo de incidência de acidose metabólica foi utilizado o menor valor considerado como normal (percentil 2,5) de SBE entre os voluntários como valor de corte. As medias dos valores dos grupos de pacientes sobreviventes e não sobreviventes foram comparadas ao longo do tempo com análise de variância (ANOVA) de dois fatores, análise *post-hoc* foi feita com o teste de Tukey. As médias de variações do SBE atribuível foram comparadas com análise de variância de um fator para medidas repetidas (ANOVA RM), análise *post hoc* foi realizada com o teste de Tukey. A correção de Bonferroni para múltiplas comparações foi utilizada e o nível de significância foi considerado como $P < 0,01$ para ANOVA dois fatores e ANOVA RM para cinco componentes (SBE atribuível ou pontos de tempo). Nível de significância de $P < 0.05$ foi considerado para comparações simples. Análise multivariada foi realizada com modelo de regressão binária logística com exclusão *backward* baseado na razão de chances (critério de entrada com $p < 0,05$ e saída com $p < 0,10$), tendo a mortalidade hospitalar como variável dependente. Os critérios de seleção para análise multivariada foram: ausência de colinearidade e multicolinearidade (quando colnearidade ou multicolinearidade era identificada, a variável mais apropriada era escolhida, levando-se em conta a relevância clínica e interesse do estudo) e um valor de $P < 0,25$ na análise univariada. Colinearidade e

multi-colinearidade foi excluída utilizando a correlação de Pearson $< 0,85$, fator de inflação de variância > 1 e tolerância $> 0,01$. Para as variáveis independentes contínuas a calibração foi verificada com o teste de Hosmer-Lemeshow. O software de estatística comercialmente disponível SPSS 10.0 (Chicago, Illinois, EUA) foi utilizado.

4. RESULTADOS

Os resultados serão descritos a seguir, de acordo com o tempo total de seguimento, ou seja, todos os pacientes incluídos incluindo aqueles com seguimento laboratorial incompleto (por alta, óbito ou necessidade de hemodiálise durante o seguimento) serão descritos na primeira sessão. Na sessão seguinte, serão descritos apenas os pacientes que puderam ser acompanhados laboratorialmente pelo período planejado (5 dias).

4.1. Resultados do grupo total

De setembro de 2004 a novembro de 2005, 60 pacientes foram incluídos no estudo. Na admissão, evidenciamos um APACHE II e um SOFA total maior no grupo de pacientes não sobreviventes, assim como uma maior proporção de pacientes com choque séptico neste grupo. Durante o período de estudo, uma proporção maior de pacientes não sobreviventes necessitou de ventilação mecânica (Tabela 1).

Tabela 1: Características gerais dos pacientes

Características	Grupo Total (n = 60)	Sobreviventes (n = 40)	Não-sobreviventes (n = 20)	Valor de P *
Idade (anos)	56 ± 21	53 ± 21	60 ± 19	0,23
Sexo masculino– n(%)	32 (53)	20 (50)	12 (60)	0,46
Peso (kg)	74,5 ± 22,4	78,5 ± 24,9	63,5 ± 7,8	0,26
APACHE II	18 ± 8	16 ± 6	23 ± 8	< 0,01
SOFA total de admissão	8 ± 4	7 ± 3	9 ± 4	0,01
Choque séptico – n (%)	43 (72)	25 (63)	18 (90)	0,02
Uso de Substituição renal # - n	1	1	0	-----
Uso de Ventilação Mecânica – n (%)#	50 (83)	30 (75)	20 (100)	0,02
Creatinina sérica (mg/dL)	1,74 ± 1,01	1,57 ± 0,70	2,44 ± 1,32	0,01
Fluidos antes da UTI (ml)	3546 ± 1617	3448 ± 1683	3733 ± 1566	0,67
Soro fisiológico (mL)	3023 ± 1687	2918 ± 1592	3222 ± 1938	0,69
Ringer lactato (mL)	523 ± 1034	529 ± 1082	511 ± 1000	0,96
Carga de sódio pré-admissão (mEq)	533 ± 243	517 ± 249	562 ± 244	0,67
Carga de cloreto pré-admissão (mEq)	522 ± 241	507 ± 243	551 ± 249	0,66
Foco infeccioso				
Respiratório – n(%)	26 (43)	20 (50)	6 (30)	0,20
Gastrointestinal – n(%)	14 (23)	7 (17)	7 (35)	0,06
Trato urinário – n(%)	8 (13)	5 (13)	3 (15)	0,75
Pele e partes moles – n(%)	9 (15)	8 (20)	1 (5)	0,13
Cateteres / corrente sanguínea – n(%)	1 (2)	0 (0)	1 (5)	-----
Mediastino – n(%)	2 (4)	0 (0)	2 (10)	-----

* Comparação entre sobreviventes e não-sobreviventes.

durante o período de estudo.

As variáveis controles foram obtidas de 10 voluntários saudáveis (8 homens e 2 mulheres) com 34 ± 6 anos de idade, e são mostrados na tabela 2. A incidência de acidose metabólica no momento da admissão na UTI, definida como $SBE < -1,48$ mEq/L (valor definido a partir da amostra de controles saudáveis) foi de 92%, sendo que entre os sobreviventes a incidência foi de 87,5% e entre os não-sobreviventes foi de 100%. Valores idênticos foram obtidos quando foi utilizado o valor clássico de $SBE < -2$ mEq/L como definição de acidose metabólica¹⁶.

Na admissão à UTI, ambos os grupos (sobreviventes e não sobreviventes) apresentavam um pH diminuído devido a acidose metabólica atribuível ao SIDA seguido, em importância quantitativa, por anions não-mensuráveis e hiperlactatemia, atenuada parcialmente por hipoalbuminemia. Tais alterações, com exceção da hipoalbuminemia, foram mais acentuadas no grupo de pacientes não-sobreviventes (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização ácido-básica dos pacientes sépticos

Parâmetro	Controles (n=10)	Sobreviventes (n = 40)		Não-sobreviventes (n = 20)	
		Primeiro dia	Ultimo dia	Primeiro dia	Ultimo dia
Variáveis					
pH	7,43 ± 0,01	7,32 ± 0,09 * #	7,38 ± 0,08	7,22 ± 0,12 #	7,12 ± 0,20
PCO ₂ (mm Hg)	35,80 ± 2,39	36,28 ± 10,02	37,75 ± 7,49	36,05 ± 8,99	48,70 ± 30,03
SBE (mEq/L)	0,08 ± 1,03	-6,69 ± 4,19 * #	-1,94 ± 5,84	-11,63 ± 4,87	-13,18 ± 6,83
		Valor Absoluto			
SIDa (mEq/L)	42,45 ± 2,32	36,75 ± 4,96	36,77 ± 5,25	33,46 ± 7,06	33,96 ± 6,66
SIG (mEq/L)	2,61 ± 1,64	6,67 ± 3,57	4,17 ± 3,58	7,52 ± 5,55	8,20 ± 5,65
Lactato (mEq/L)	1,29 ± 0,77	2,64 ± 2,07	1,37 ± 0,46	2,91 ± 2,25	2,98 ± 2,62
Albumina (mEq/L)	12,03 ± 0,69	6,70 ± 1,44	6,71 ± 1,42	5,68 ± 1,48	4,83 ± 1,55
PO ₄ (mEq/L)	2,25 ± 0,21	2,00 ± 0,92	1,84 ± 0,81	2,27 ± 0,84	2,59 ± 0,85
		SBE atribuível			
SIDa (mEq/L)	0	-5,64 ± 4,96 *	-5,62 ± 5,25	-8,94 ± 7,06	-8,43 ± 6,66
SIG (mEq/L)	0	-4,07 ± 3,57 #	-1,57 ± 3,58	-4,92 ± 5,55	-5,60 ± 5,65
Lactato (mEq/L)	0	-1,34 ± 2,07 #	-0,07 ± 0,46	-1,61 ± 2,25	-1,68 ± 2,62
Albumina (mEq/L)	0	4,30 ± 1,26	4,46 ± 1,21	5,01 ± 1,37	5,60 ± 1,46
PO ₄ (mEq/L)	0	0,19 ± 0,98	0,37 ± 0,86	-0,12 ± 0,93	-0,51 ± 0,95

* P < 0.05 vs. dia 1 dos não sobreviventes (teste-t de Student)

P < 0.05 vs. último dia (teste-t pareado)

Ao longo do período de estudo, ambos os grupos mantiveram os componentes SIDA e albumina inalterados. Porém o grupo de pacientes sobreviventes apresentou normalização do pH devido a aumento do SBE secundário

a redução do SIG e lactato. Pacientes não sobreviventes mantiveram SBE reduzido e queda do pH secundário a aumento da PCO_2 (não-significativo) (Tabela 2). A variação absoluta do SBE e seus componentes atribuíveis do primeiro ao último dia de estudo são mostrados na figura 1.

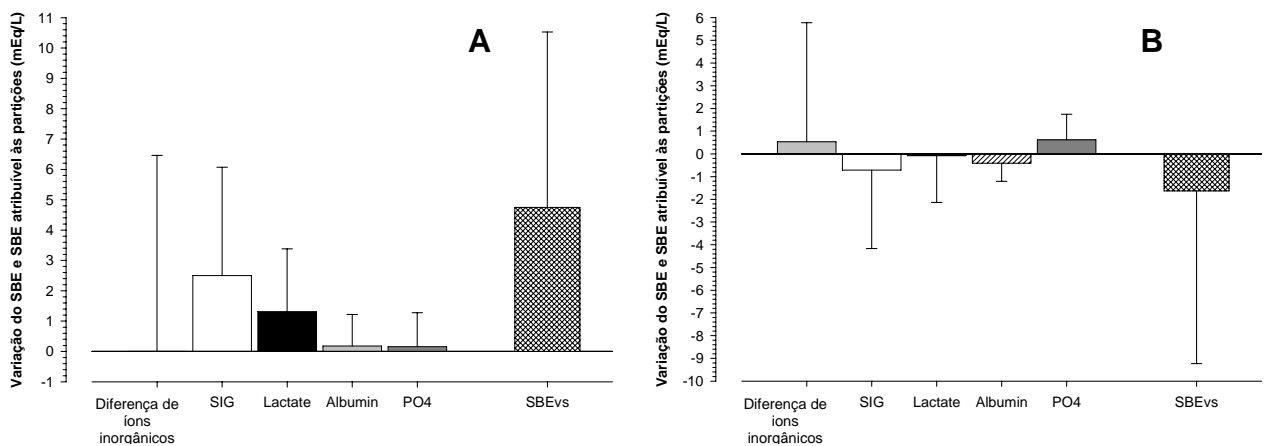


Figura 1: Variação absoluta do SBE e seus componentes atribuíveis, do primeiro ao último dia, de todos os pacientes incluídos (**Painel A** refere-se ao grupo de pacientes sobreviventes, ANOVA RM, $P = 0.011$; **Painel B** refere-se ao grupo de pacientes não-sobreviventes, ANOVA RM, $P = 0.618$).

Com o objetivo de identificar o principal determinante do SIDA em nossa casuística, estudamos os principais íons componentes do SIDA (sódio e cloro). Na admissão, a concentração de sódio era de 140 ± 5 mEq/L no grupo de pacientes sobreviventes e de 140 ± 5 mEq/L no grupo de não-sobreviventes ($P = 0.728$) e a concentração de cloreto era de 111 ± 7 mEq/L no grupo de sobreviventes e 115 ± 8 mEq/L no grupo de não-sobreviventes ($P = 0.048$). Ao final do período de estudo, a concentração de sódio era de 141 ± 4 mEq/L nos sobreviventes e 141 ± 5 mEq/L nos não-sobreviventes ($P = 0.890$) e a concentração de cloreto era de 112 ± 6 mEq/L nos

sobreviventes e 115 ± 6 mEq/L nos não-sobreviventes ($P=0.039$). Valores normais obtidos dos voluntários saudáveis foram $\text{Na} = 141 \pm 1$ mEq/L e $\text{Cl} = 106 \pm 2$ mEq/L.

A tabela 3 mostra o resultado da análise univariada e do modelo de regressão binária logística tendo a mortalidade intra-hospitalar como variável dependente. As variáveis independentes, além das variáveis quantitativas ácido-básicas, foram escolhidas por sua importância clínica reconhecida. Na análise multivariada, as variáveis independentes foram aquelas que foram correlacionadas com mortalidade hospitalar na análise univariada. Na admissão, a diferença de íons inorgânicos, a concentração de creatinina sérico e o APACHE II foram preditores de mortalidade hospitalar.

Tabela 3: Variáveis associadas a mortalidades

Parâmetro	Análise univariada		Análise multivariada	
	OR (CI 95%)	P Value	OR (CI 95%)	P Value
APACHE II	1.134 (1.037-1.240)	0.006	1.17 (1.01 – 1.16)	0.042
Idade	1.016 (0.989-1.044)	0.252	-----	-----
Peso	0,858 (0,711- 1,03)	0,109	-----	-----
Choque Séptico*	5.400 (1.096-26.612)	0.038	-----	-----
SOFA	1.278 (1.078-1.515)	0.005	2.78 (1.15 – 6.70)	0.020
Creatinina sérica	2.188(1.247-3.840)	0.006	-----	-----
pH #	0.001 (0.000-0.056)	0.003	-----	-----
SBE	0.791 (0.687-0.911)	0.001	-----	-----
Lactato	1.059 (0.826-1.359)	0.650	-----	-----
SIG	1.047 (0.925-1.185)	0.470	-----	-----
Diferença de ions inorgânicos	0.902 (0.814-0.998)	0.046	0.76 (0.64 – 0.92)	0.004
Albumina	0.335 (0.106-1.061)	0.063	-----	-----
PO ₄	1.224 (0.880-1.702)	0.230	-----	-----
PCO ₂	0.998 (0.945-1.053)	0.934	-----	-----

* diferenciando de sepse grave

pH não foi incluído na análise multivariada devido a alta colinearidade com o SBE

Como as variações de SIG e lactato (da admissão até o ultimo dia de estudo) foram diferentes entre sobreviventes e não sobreviventes realizamos uma análise multivariada subsequente incluindo-as (as variações de SIG e lactato) como variáveis independentes, mantendo a mortalidade hospitalar como variável dependente. Este modelo final resultou em variação de lactato com odds ratio (OR) = 1.744 (CI 95% = 1.056 – 2.879), P = 0.03, variação de SIG com OR = 1.237 (CI

95% = 1.010 – 1.516), $P = 0.04$ e diferença de íons inorgânicos à admissão $OR = 0.828$ (CI 95% = 0.700 – 0.978), $P = 0.03$.

4.2.Resultados do subgrupo de pacientes com seguimento completo

Um subgrupo de 48 pacientes permaneceu internado na UTI por 4 dias ou mais após a inclusão no estudo e neste grupo uma análise dia-a-dia foi realizada. Nesse subgrupo não se identificou nenhuma diferença significativa referente as características clínico-demográficas entre os grupos de pacientes sobreviventes e não sobreviventes. A incidência de acidose metabólica à admissão foi igual a 92%, sendo que entre os sobreviventes a incidência foi de 89% e entre os não-sobreviventes foi de 100%. As figuras 2 e 3 mostram a evolução diária dos parâmetros ácido-básicos dos pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Entre os sobreviventes, houve aumento do pH por melhora progressiva do SBE. Já entre os não sobreviventes, houve queda do pH por aumento da PCO_2 e manutenção do SBE. Nota-se que o clareamento de SIG e lactato, responsáveis pela melhora do SBE entre os pacientes sobreviventes se dá no início da evolução (entre os primeiros dois dias). A contribuição de cada componente para a variação final do SBE é mostrada na figura 4.

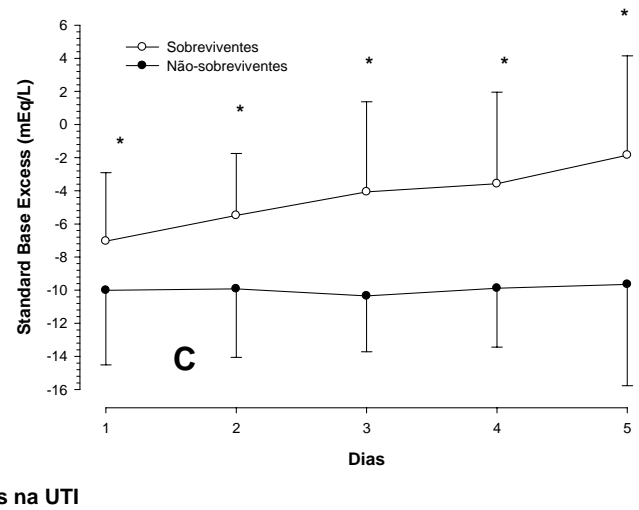
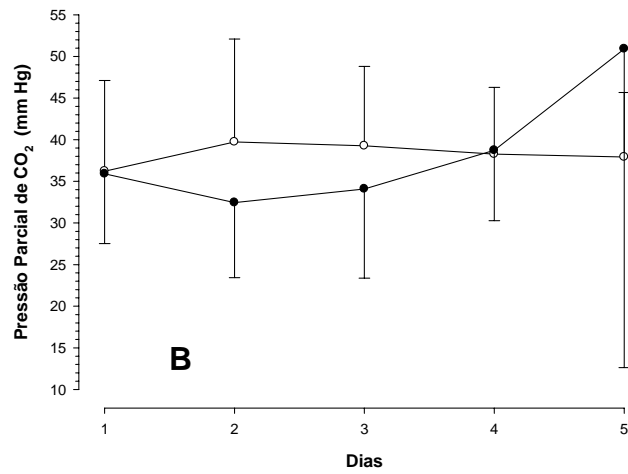
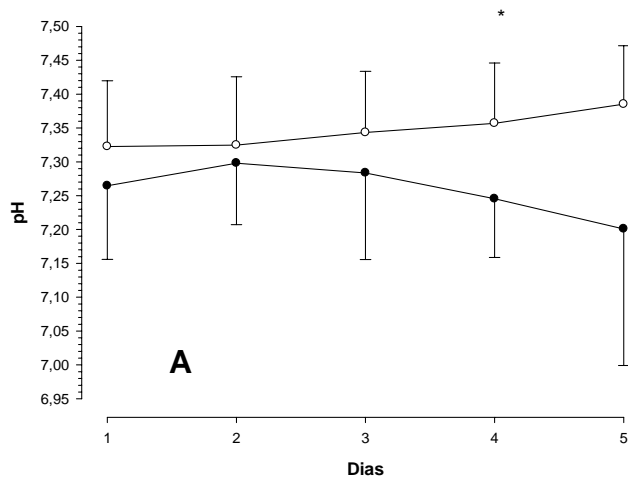


Figura 2: Características gerais do equilíbrio ácido-básico durante os primeiros dias de evolução dos pacientes que permaneceram até o quinto dia na UTI. **Painel A** mostra a evolução do pH (two-way ANOVA within factor $P = 0.878$; between factor $P < 0.001$ e interação fator vs. tempo $P = 0.016$). **Painel B** mostra a evolução da PCO_2 (two-way ANOVA within factor $P = 0.030$; between factor $P = 0.943$ e interação fator vs. tempo $P = 0.010$) e **Painel C** mostra a evolução do SBE (two-way ANOVA within factor $P = 0.235$; between factor $P < 0.001$ e interação fator vs. tempo $P = 0.518$).

* Análise post-hoc de Tukey $P < 0.05$ vs. grupo não-sobreviventes

Análise post-hoc de Tukey $P < 0.05$ vs. primeiro dia

Dias na UTI

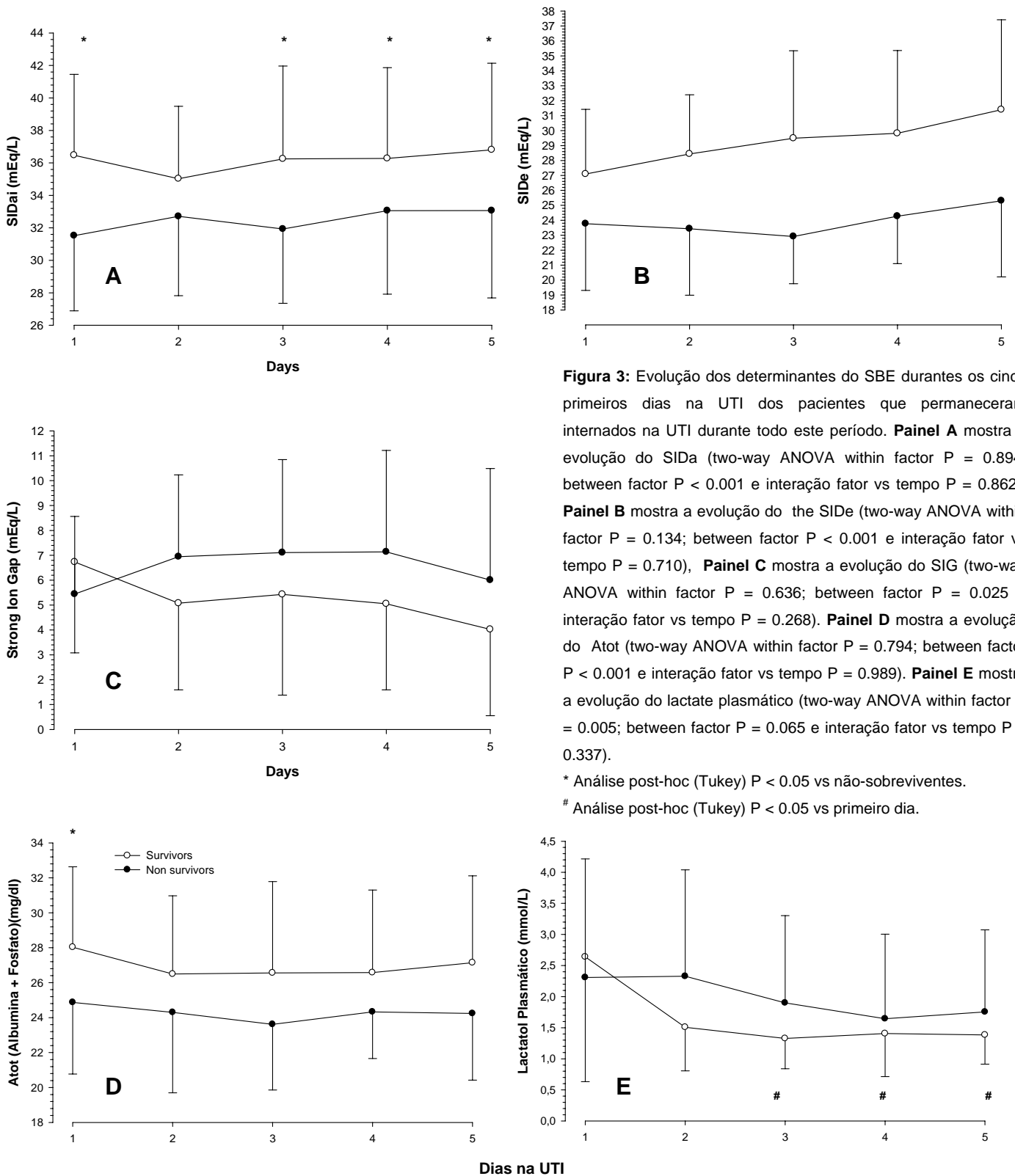


Figura 3: Evolução dos determinantes do SBE durante os cinco primeiros dias na UTI dos pacientes que permaneceram internados na UTI durante todo este período. **Painel A** mostra a evolução do SIDA (two-way ANOVA within factor P = 0.894; between factor P < 0.001 e interação fator vs tempo P = 0.862). **Painel B** mostra a evolução do the SIdE (two-way ANOVA within factor P = 0.134; between factor P < 0.001 e interação fator vs tempo P = 0.710), **Painel C** mostra a evolução do SIG (two-way ANOVA within factor P = 0.636; between factor P = 0.025 e interação fator vs tempo P = 0.268). **Painel D** mostra a evolução do Atot (two-way ANOVA within factor P = 0.794; between factor P < 0.001 e interação fator vs tempo P = 0.989). **Painel E** mostra a evolução do lactate plasmático (two-way ANOVA within factor P = 0.005; between factor P = 0.065 e interação fator vs tempo P = 0.337).

* Análise post-hoc (Tukey) P < 0.05 vs não-sobreviventes.

Análise post-hoc (Tukey) P < 0.05 vs primeiro dia.

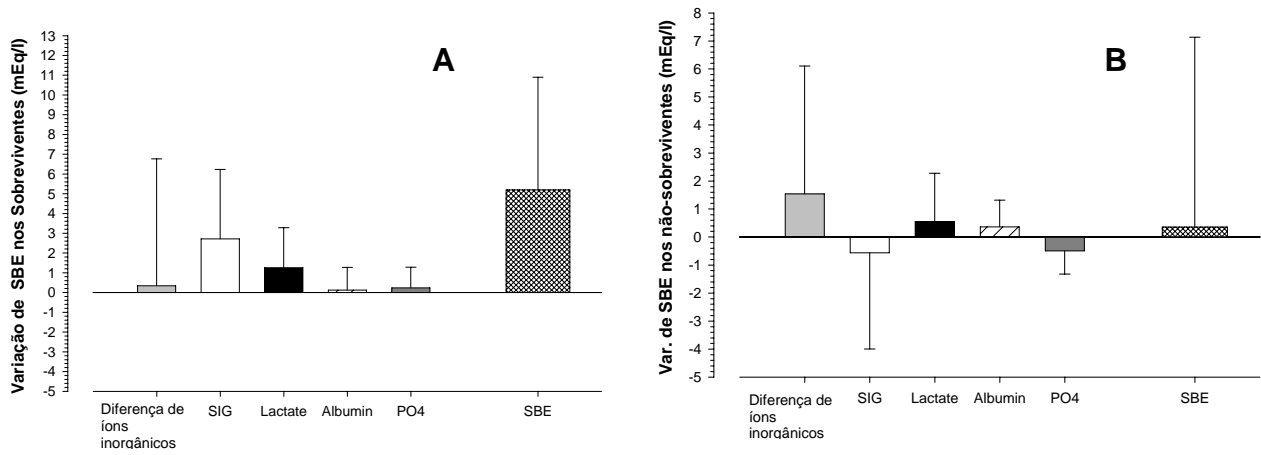


Figura 4: Variação absoluta do SBE e seus componentes atribuíveis do primeiro ao último dia de estudo dos 48 pacientes que sobreviveram a todo período de estudo (**Panel A** mostra o grupo sobrevivente, ANOVA RM, $P = 0.014$; **Panel B** mostra o grupo não-sobrevivente, ANOVA RM, $P = 0.402$).

O manejo hídrico de ambos os grupos foi semelhante em ambos os grupos ao longo dos dias. Nota-se também que o SIDA das soluções infundidas foi semelhante entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes (Figura 5).

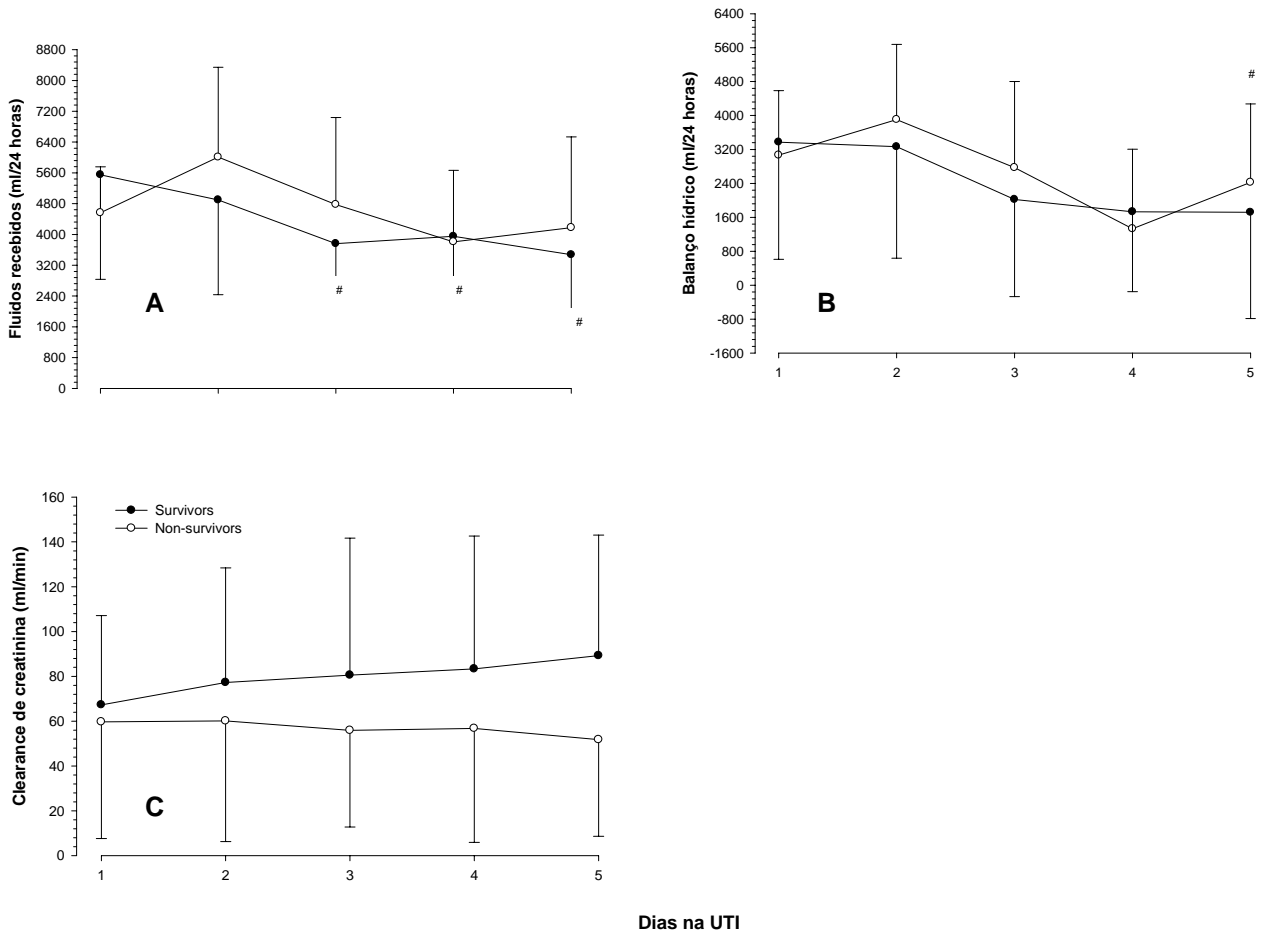


Figure 5: Manejo hídrico e variáveis urinárias dos 48 pacientes que permaneceram internados até o quinto dia na UTI categorizados conforme desfecho hospitalar (sobreviventes e não sobreviventes) **Painel A** apresenta a quantidade de fluidos recebida. (two-way ANOVA between factor $P = 0.308$, within factor $P = 0.005$ e factor vs. time analysis $P = 0.211$). **Painel B** apresenta o balanço hídrico. (two-way ANOVA between factor $P = 0.319$, fator within $P = 0.007$ e análise fator por tempo $P = 0.490$). **Painel C** apresenta o clearance de creatinina. (two-way ANOVA between factor $P = 0.011$, within factor $P = 0.988$ e análise fator vs tempo $P = 0.865$).

* Análise post-hoc $P < 0.05$ vs. não-sobreviventes (Tukey).

Análise post-hoc $P < 0.05$ vs. sobreviventes (Tukey).

Ambos os grupos apresentaram uma tendência de queda do SIDu, que manteve-se mais alto no grupo de pacientes não sobreviventes, porém com causas diferentes para essa variação. Os pacientes sobreviventes apresentaram uma tendência de aumento de cloro urinário, enquanto os pacientes não sobreviventes apresentaram uma tendência de queda do potássio urinário ao longo dos dias (figura 6).

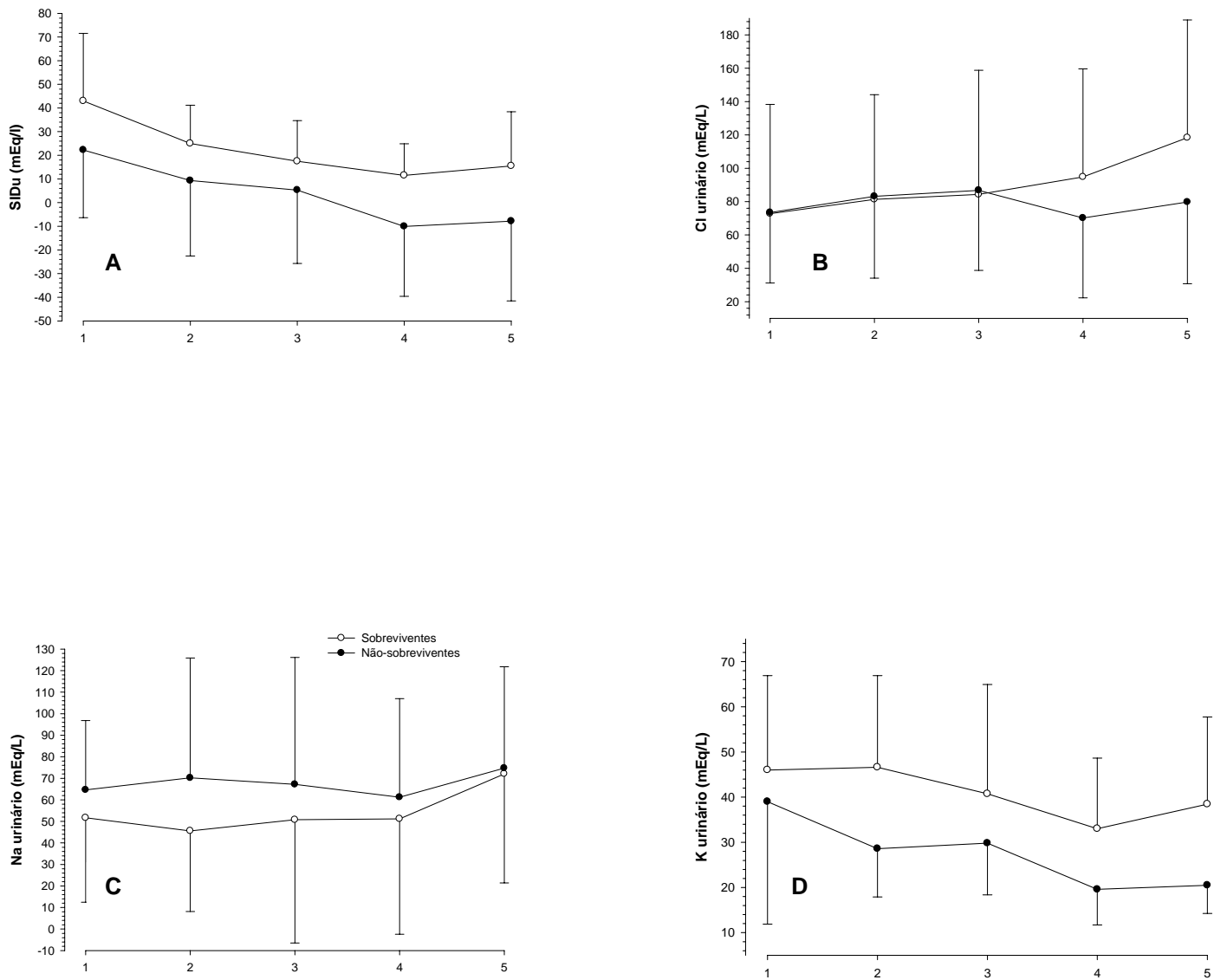


Figure 6: Variáveis urinárias dos 48 pacientes que permaneceram internados até o quinto dia na UTI categorizados conforme desfecho hospitalar (sobreviventes e não sobreviventes) **Painel A** apresenta o SID urinário (SIDu). (two-way ANOVA between factor $P = 0.012$, within factor $P = 0.059$ and factor vs. time analysis $P = 0.989$). **Painel B** apresenta o cloreto urinário. (two-way ANOVA between factor $P = 0.319$, fator within $P = 0.183$ e análise fator por tempo $P = 0.925$). **Painel C** apresenta o Na urinário. (two-way ANOVA between factor $P = 0.050$, within factor $P = 0.398$ e análise fator vs tempo $P = 0.931$). **Painel D** apresenta o clearance de potássio urinário. (two-way ANOVA between factor $P = 0.006$ com análise post-hoc de Tukey com $P > 0,05$ para todas as comparações, within factor $P = 0.089$ e análise fator vs tempo $P = 0.884$).

5. DISCUSSÃO

Aplicando uma abordagem quantitativa, identificamos os componentes da acidose metabólica observada em pacientes com sepse grave ou choque séptico. À admissão, a acidose metabólica vista nestes pacientes caracterizou-se como um distúrbio complexo, primariamente devido à diferença de íons inorgânicos e ânions-não medidos (SIG), parcialmente atenuada por hipoalbuminemia. A intensidade da acidose metabólica foi maior nos pacientes não-sobreviventes, devido a uma menor diferença de íons inorgânicos, principalmente por uma hiperclorêmia mais grave. Durante o período de estudo, os pacientes sobreviventes apresentaram diminuição de sua acidose metabólica, por normalização dos níveis ânions não-medidos e lactato, ao passo que os pacientes não-sobreviventes tiveram sua acidose mantida. Do ponto-de-vista prognóstico, observamos que, no momento da admissão à UTI, a diferença de íons inorgânicos, em conjunto com o APACHE II e o nível sérico de creatinina, foi associada a mortalidade hospitalar. Além disso, as diminuições do SIG e do lactato ao longo do período de estudo também estiveram independentemente associadas à sobrevida.

Assim como em estudos prévios², realizados em populações gerais de doentes críticos, a incidência de acidose metabólica foi elevada. O valor de corte utilizado foi $SBE < -1,48$ mEq/L para o diagnóstico de acidose metabólica nesta amostra, mas usando o clássico valor de $SBE < -2,00$ mEq/L¹⁶, a incidência é a mesma. Tal achado reforça a importância do estudo da acidose metabólica nessa população.

5.1. Componentes da Acidose Metabólica

A ocorrência de uma hiperclorêmia inicial pode ser atribuída, em parte, a administração intravenosa de soluções ricas em cloro (ex: soro fisiológico), antes da admissão à UTI, entretanto, a maior magnitude encontrada nos não-sobreviventes não pode ser puramente explicada por esse fato, já que o volume de infusão intravenosa (e cloreto) foi a mesma nos dois grupos. Parte da explicação pode estar relacionada à função renal, já que os pacientes não-sobreviventes já exibiam pior função renal à admissão. Neste grupo a mesma quantidade de soro fisiológico pode ter causado um maior grau de hiperclorêmia. Outra razão para o decréscimo de SID por íons inorgânicos pode ser obtida em um estudo de *Kellum et al*²⁴ que demonstrou que algum grau de hiperclorêmia endógena ocorre em animais endotoxêmicos, não relacionada à infusão intravenosa ou alteração de excreção renal. Este autor sugere um possível *shift* de cloreto do espaço intracelular para o plasma. Em nossos pacientes, esse *shift* pode ter sido mais pronunciado nos pacientes não-sobreviventes, possivelmente devido a uma maior inflamação, embora nossos métodos não permitam testar essa hipótese.

Não há consenso na literatura até o momento, sobre o significado clínico dos componentes individuais da acidose metabólica, com possível exceção do lactato⁴. Embora estudos em UTI não demonstrem um efeito significativo da acidose hiperclorêmica na sobrevida¹⁶, a hiperclorêmia já foi citada como desencadeadora de hipotensão, disfunção renal e aumento dos níveis plasmáticos de citocinas^{25;26}. A presença de ânions não mensuráveis detectada pelo SIG já esteve associado a maior mortalidade em algumas populações específicas, tais como pacientes com malária²⁷, trauma²⁸ e crianças²⁹. Tendo em vista nossos resultados, não se pode

descartar um papel deletério da hiperclorêmia na sepse, embora a relação causa-efeito não possa ser identificada pelo desenho do estudo. Além disso, reforçamos a importância do lactato e SIG, pois seus clareamentos estiveram associados a sobrevida.

5.2.Evolução Temporal

A resolução da acidose metabólica nos pacientes sobreviventes durante o período de estudo pode ser atribuída à diminuição do lactato e SIG. É interessante notar que o clareamento de SIG e lactato no grupo de pacientes sobreviventes se deu predominantemente entre o 1º e 2º dias de internação. O mesmo padrão de clareamento precoce entre os sobreviventes já havia sido relatado por³⁰. A melhora do lactato e SIG pode ter sido resultado de melhora da perfusão tecidual, resolução de disfunção celular ou melhora de função clareadora renal e hepática^{18,19}. Este comportamento foi similar entre o grupo total e os 48 pacientes estudados nos 5 dias completos.

Altos níveis de cloreto persistiram em ambos os grupos. De fato, a diminuição na diferença de íons inorgânicos (determinada principalmente por hiperclorêmia) foi o único componente acidificante mantido no grupo de pacientes sobreviventes e ao final do estudo era responsável por 5 mEq/L. No sentido oposto, a hipoalbuminemia também manteve-se constante, e com a mesma magnitude, em ambos os grupos de pacientes, achado semelhante a outras casuísticas^{8,12}.

5.3. Composição Urinária

No que concernem os achados urinários, não houve diferenças estatisticamente significativas no SID urinário dentro ou entre os grupos. Ao longo dos dias de internação na UTI, houve uma diminuição do SIDu (estatisticamente não-significativa) em ambos os grupos, porém essa diminuição foi determinada por concentrações urinárias de diferentes íons: cloro nos pacientes sobreviventes e cloro e potássio nos pacientes não sobreviventes.

O SID urinário foi persistentemente mais baixo nos não-sobreviventes, um resultado inesperado, já que se espera um SID urinário mais alto nos não-sobreviventes como compensação de um SID plasmático inferior, conforme apontado por Gattinoni, aplicando a o conceito de conservação de massa¹⁹.

$$SID(t) = \frac{V(0) \times [SID(0)] + TPE(t)dt + TI(t) \times [SID]solução(t)dt + Diurese(t) \times [SID]urina(t)dt}{V(t)}$$

Essa disparidade pode ser explicada pela disfunção renal nos não-sobreviventes, que não os permitiu desenvolver a compensação esperada.

Analisando o fenômeno sobre outro ponto-de-vista, sabe-se que a excreção de amônio (NH₄⁺) atinge seu ponto máximo, em resposta a uma sobrecarga ácida por volta do quinto ao sexto dia do distúrbio.³¹

5.4. Limitações do Estudo

O estudo apresentado tem algumas limitações. Em primeiro lugar, não pudemos caracterizar a acidose dos pacientes sépticos no momento da admissão ao pronto-socorro antes de terem recebido qualquer fluido intravenoso. Isso teria

permitido uma importante evidência sobre a gênese da hiperclôremia observada na admissão a UTI. Entretanto, acreditamos que a caracterização da população à admissão à UTI é um referencial importante do ponto-de-vista do acompanhamento clínico-terapêutico. Em segundo lugar, por razões práticas, este estudo só caracterizou alguns poucos dias de evolução dentro da UTI, entretanto, em nossos resultados assim como nos de Rivers et al³², o SBE atingiu um valor normal dentro desses primeiros cinco dias.

6. Conclusões

1. Pacientes com sepse grave e choque séptico apresentam, à admissão a UTI, uma acidose metabólica complexa, causada predominantemente por um componente hiperclorêmica, mais intenso no grupo de pacientes não-sobreviventes. Durante o período de estudo, os pacientes sobreviventes corrigiram sua acidose devido, fundamentalmente, ao clareamento de ânions não-medidos e lactato. Os pacientes não-sobreviventes não melhoraram sua acidose metabólica ao longo do período observado.

2. Do ponto-de-vista prognóstico, a magnitude do componente hiperclorêmico foi associada a mortalidade hospitalar.

3. A composição urinária revelou uma tendência de decréscimo do SID urinário ao longo do tempo, motivada por componentes diversos entre sobreviventes e não-sobreviventes.

7. LISTA DE REFERÊNCIAS

- 1 Mecher C, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Unaccounted for anion in metabolic acidosis during severe sepsis in humans. *Crit Care Med.* 1991; 19(5): 705-11.
- 2 Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT, Braga AL, Maciel AT, Cruz-Neto LM. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res.* 2008; 41(3): 241-9.
- 3 Park M, Azevedo LC, Maciel AT, Pizzo VR, Noritomi DT, da Cruz Neto LM. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? *Clinics.* 2006; 61(1): 47-52.
- 4 Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med.* 2001; 27(1): 74-83.
- 5 Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983; 61(12): 1444-61.
- 6 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.
- 7 Taylor D, Durward A, Tibby SM, Thorburn K, Holton F, Johnstone IC, et al. The influence of hyperchloraemia on acid base interpretation in diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med.* 2006; 32(2): 295-301.
- 8 Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, Lindner G, Holzinger U, Schneeweiss B. Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2007; 27(7): 901-9.

- 9 O'Dell E, Tibby SM, Durward A, Murdoch IA. Hyperchloremia is the dominant cause of metabolic acidosis in the postresuscitation phase of pediatric meningococcal sepsis. *Crit Care Med.* 2007; 35(10): 2390-4.
- 10 Makino J, Uchino S, Morimatsu H, Bellomo R. A quantitative analysis of the acidosis of cardiac arrest: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005; 9(4): R357-R362.
- 11 Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Goldsmith D, Poustie S, Story D, et al. Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology. *Crit Care.* 2003; 7(4): R60.
- 12 Maciel AT, Park M. Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: A prospective, observational study. *J Crit Care.* 2009.
- 13 Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992; 101(6): 1481-3.
- 14 Siggaard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1977; 37(146): 15-20.
- 15 Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med.* 1992; 120(5): 713-9.
- 16 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.
- 17 Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care.* 1995; 10(2): 51-5.
- 18 Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care.* 2005; 9(5): 500-7.

- 19 Gattinoni L, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P. Strong ion difference in urine: new perspectives in acid-base assessment. *Crit Care*. 2006; 10(2): 137.
- 20 Siggaard-Andersen O, Engel K, Jorgensen K, Astrup P. A Micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand J Clin Lab Invest*. 1960; 12(172-6).
- 21 Siggaard-Andersen O. *The Acid-Base Status of the Blood*. Baltimore: 1974.
- 22 Brackett NC, Jr., Cohen JJ, Schwartz WB. Carbon dioxide titration curve of normal man. Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium. *N Engl J Med*. 1965; 272:: 6-12.
- 23 Wooten EW. Calculation of physiological acid-base parameters in multicompartments systems with application to human blood. *J Appl Physiol*. 2003; 95(6): 2333-44.
- 24 Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock*. 1998; 9(5): 364-8.
- 25 Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286(4): R686-R692.
- 26 Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2006; 130(4): 962-7.
- 27 Dondorp AM, Chau TT, Phu NH, Mai NT, Loc PP, Chuong LV, et al. Unidentified acids of strong prognostic significance in severe malaria. *Crit Care Med*. 2004; 32(8): 1683-8.
- 28 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.

- 29 Durward A, Tibby SM, Skellett S, Austin C, Anderson D, Murdoch IA. The strong ion gap predicts mortality in children following cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6(3): 281-5.
- 30 Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32(8): 1637-42.
- 31 Welbourne T, Weber M, Bank N. The effect of glutamine administration on urinary ammonium excretion in normal subjects and patients with renal disease. *J Clin Invest*. 1972; 51(7): 1852-60.
- 32 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345(19): 1368-77.