

PEDRO FERRO LIMA MENEZES

**Associação entre delta ânion gap/delta bicarbonato e o desfecho de
pacientes cirúrgicos admitidos em terapia intensiva**

São Paulo

2023

PEDRO FERRO LIMA MENEZES

**Associação entre delta ânion gap/delta bicarbonato e o desfecho de
pacientes cirúrgicos admitidos em terapia intensiva**

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

Programa de Anestesiologia, Ciências
Cirúrgicas e Medicina Perioperatória

Área de concentração: Medicina
Perioperatória

Orientador: Prof. Dr. João Manoel da Silva
Junior

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Menezes, Pedro Ferro Lima

Associação entre delta ânion gap/delta bicarbonato e o desfecho de pacientes cirúrgicos admitidos em terapia intensiva / Pedro Ferro Lima Menezes. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória. Área de Concentração: Medicina Perioperatória.

Orientador: João Manoel da Silva Junior.

Descritores: 1.Acidose 2.Equilíbrio ácido-base 3.Alcalose 4.Mortalidade 5.Concentração de íons de hidrogênio 6.Prognóstico 7.Unidades de terapia intensiva 8.Estudo multicêntrico

USP/FM/DBD-374/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Menezes PFL. Associação entre delta ânion gap/delta bicarbonato e o desfecho de pacientes cirúrgicos admitidos em terapia intensiva [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Gostaria de dedicar esta obra aos meus pais pelo conhecimento herdado; à minha noiva por acreditar e compreender e aos colaboradores pela dedicação ao projeto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que de forma singular me conduziu até aqui.

Ao Professor Dr. João Manoel Silva Junior, 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.

Agradeço aos meus pais por todo apoio e encorajamento que me deram durante toda a vida e em especial neste momento tão difícil e importante.

À Joyce Nogueira pelo apoio em todas as dificuldades encontradas e incentivo a sempre continuar em frente. À Jeyce Nogueira pelo auxílio na revisão final da tese.

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 integrantes do Arpoa.Dor pelo incentivo e estímulo em sempre aprender mais para repassar conhecimentos.

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 do 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.

*“Nós sempre nos definimos pela
capacidade de superar o impossível “*

Filme: Interestelar, 2014

RESUMO

Menezes PFL. Associação entre delta ânion gap/delta bicarbonato e o desfecho de pacientes cirúrgicos admitidos em terapia intensiva.

Introdução: o valor do ânion gap (AG) ajuda a interpretar e atuar mais adequadamente nos distúrbios de acidose metabólica. Nos casos de elevação do AG, há uma relação esperada entre a elevação do AG e a variação do bicarbonato sérico. Sendo assim, pode-se avaliar se há ainda outros distúrbios metabólicos associados calculando o deltaAG/deltaBic. Valores fora da faixa considerada normal podem indicar precocemente se há outros distúrbios associados e sugerir possíveis etiologias com mais precisão e adequados cuidados. Portanto, são os objetivos caracterizar com maior exatidão a acidose metabólica e associações em pacientes cirúrgicos e possíveis complicações relacionadas a este problema. **Metodologia:** foram envolvidos pacientes no pós-operatório em três UTIs de hospitais terciários e avaliados exames laboratoriais na admissão e após 24 horas de internação. Pacientes com diferentes distúrbios de acidose metabólica e a relação deltaAG/deltaBic foram comparados entre si em relação a complicações na UTI e mortalidade em 30 dias. Aos pacientes com acidose metabólica e ânion gap elevado, somente no período após as 24 horas, foi aplicada a relação deltaAG/deltaBic e separados em três grupos conforme os resultados: acidose metabólica com ânion gap elevado sem distúrbios associados, acidose metabólica com ânion gap elevado associado a hiperclorêmia e por fim acidose metabólica com ânion gap elevado associado a alcalose. **Resultados:** foram avaliados 621 pacientes cirúrgicos admitidos em UTI, com 300 (48,3%) sem acidose e 321 (51,7%) com algum tipo de acidose. Destes, 201 (32,4%) pacientes apresentavam AG elevado e 120 (19,3%) apresentavam acidose hiperclorêmica e AG não alterado. Após 24 horas, 140 pacientes permaneceram com acidose metabólica com AG elevado. Esses 140 pacientes foram submetidos ao cálculo do deltaAG/deltaBic, com seus resultados separados em três grupos: primeiro grupo com 101 pacientes e associação deltaAG/deltaBic < 1,0 (hiperclorêmia associada), segundo grupo com 18 pacientes e deltaAG/deltaBic de 1,0 a 1,6 (sem distúrbio misto) e por fim o grupo com deltaAG/deltaBic > 1,6 (associado a alcalose) com 21 pacientes. No geral, pacientes com acidose metabólica e AG elevado apresentaram menor sobrevida em 30 dias (HR = 3,72; IC 95% 1,11-12,89). Nos pacientes com acidose metabólica com ânion gap elevado sem distúrbios associados houve uma maior proporção de complicações cardiovasculares (p = 0,001) em relação aos outros pacientes com distúrbios mistos. Além disso, a mortalidade dos pacientes com deltaAG/deltaBic entre 1-1,6 (sem distúrbio misto) foi maior (44,4%), em relação aos pacientes com hiperclorêmia associada e deltaAG/deltaBic < 1,0 (17,8%) e nos pacientes com alcalose associada e deltaAG/deltaBic >1,6 (19%). **Conclusão:** o deltaAG/deltaBic é útil para avaliar possíveis distúrbios mistos de acidose metabólica com ânion gap aumentado e foi notado que após avaliação deltaAG/deltaBic muitos casos de acidose hiperclorêmica ainda foram identificados. A associação de acidose metabólica com ânion gap elevado sem distúrbio misto correlacionou-se com pior desfecho nos pacientes cirúrgicos.

Palavras-chave: Acidose. Equilíbrio ácido-base. Alcalose. Mortalidade. Concentração de íons de hidrogênio. Prognóstico. Unidades de terapia intensiva. Estudo multicêntrico.

ABSTRACT

Menezes PFL. Association between delta anion gap/delta bicarbonate and the outcome of surgical patients admitted to intensive care.

Introduction: the Anion Gap (AG) value helps to interpret and act more appropriately in metabolic acidosis disorders. In cases of AG elevation, there is an expected relationship between AG elevation and serum bicarbonate variation. Therefore, we can assess whether there are other associated metabolic disorders by calculating the deltaAG/deltaBic. Values outside the range considered normal may indicate early whether there are other associated disorders and suggest possible etiologies with more precision and adequate care. Therefore, we aim to more accurately characterize metabolic acidosis and associations in surgical patients and possible complications related to this problem. **Methodology:** postoperative patients were enrolled in 3 ICUs of tertiary hospitals and laboratory tests were evaluated on admission and after 24 hours of hospitalization. Patients with different metabolic acidosis disorders and the deltaAG/deltaBic correlation were compared with each other in relation to ICU complications and 30-day mortality. For patients with metabolic acidosis and high anion gap, only in the period after 24 hours, the deltaAG/deltaBic correlation was applied and separated into 3 groups according to the results: metabolic acidosis with high anion gap without associated disorders, metabolic acidosis with high anion gap associated hyperchloremia and finally metabolic acidosis with high anion gap associated with alkalosis. **Results:** a total of 621 surgical patients admitted to the ICU were evaluated, with 300 (48.3%) without acidosis and 321 (51.7%) with some type of acidosis. Of these, 201 (32.4%) patients had elevated AG and 120 (19.3%) had hyperchloremic acidosis and unchanged AG. After 24 hours, 140 patients remained with high AG metabolic acidosis. These 140 patients underwent calculation of the deltaAG/deltaBic correlation, with their results separated into 3 groups: first group with 101 patients and deltaAG/deltaBic association < 1.0 (associated hyperchloremia), second group with 18 patients and deltaAG/deltaBic of 1.0 to 1.6 (without mixed disorder) and finally the group with deltaAG/deltaBic > 1.6 (associated with alkalosis) with 21 patients. Overall, patients with metabolic acidosis and elevated AG had a shorter 30-day survival (HR = 3.72; 95% CI 1.11-12.89). Patients with high anion gap metabolic acidosis without associated disorders had a higher proportion of cardiovascular complications ($p = 0.001$) compared to other patients with mixed disorders. In addition, the mortality of patients with deltaAG/deltaBic between 1-1.6 (without mixed disorder) was higher (44.4%), compared to patients with associated hyperchloremia and deltaAG/deltaBic < 1.0 (17.8%) and in patients with associated alkalosis and deltaAG/deltaBic > 1.6 (19%). **Conclusion:** the deltaAG/deltaBic correlation is useful to evaluate possible mixed disorders of metabolic acidosis with increased anion gap and it was noticed that after deltaAG/deltaBic evaluation many cases of hyperchloremic acidosis were still identified. The association of metabolic acidosis with high anion gap without mixed disorder correlated with worse outcome in surgical patients.

Keywords: Acidosis. Acid-Base equilibrium. Alkalosis. Mortality. Hydrogen-Ion concentration. Prognosis. Intensive care units. Multicenter study.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Períodos de avaliação dos pacientes e dados coletados para análises	28
Figura 2 - Diagrama de fluxo sobre distribuição dos pacientes	33
Figura 3 - Diagrama de fluxo sobre distribuição dos pacientes após 24 horas de internação em UTI.....	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Perfil quantitativo dos pacientes na admissão e após 24 horas.....	34
Gráfico 2 - Curva de risco de morte (curva de Kaplan-Meier) aos 30 dias, para os grupos sem acidose, com acidose hiperclorêmica e com ânion gap elevado ajustada no modelo de COX.....	37
Gráfico 3 - Relação $\Delta AG/\Delta Bic$ com cloro (em cima) e diferença de bases (embaixo).....	40
Gráfico 4 - Curva de sobrevida em 30 dias dos diferentes tipos de acidose metabólica com ânion gap elevado ajustada para o modelo de COX	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis demográficas avaliadas após 24 horas de pós-operatório	35
Tabela 2 - Perfil cirúrgico e escores ASA e SAPS 3 comparando os grupos após as 24 horas de pós-operatório.....	36
Tabela 3 - Características dos cuidados no intraoperatório até as 24 horas de admissão na UTI apenas dos pacientes com ânion gap elevado.....	39
Tabela 4 - Principais complicações e sua correlação com a classificação de deltaAG/deltaBic.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	- Ânion gap
ASA	- <i>American Society of Anesthesiology</i>
BE	- Excesso de base
CAAE	- Certificado de apresentação para apreciação ética
CDC/NHSN	- Centers for Disease Control and Prevention / National Healthcare Safety Network
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
LEC	- Líquido extracelular
PaCO ₂	- Pressão parcial de gás carbônico
pH	- Potencial hidrogeniônico
SAPS	- <i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SID	- Diferença entre íons fortes
SOFA	- <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPSS	- <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	17
2.2	OBJETIVO SECUNDÁRIO	17
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	ACIDOSE E IMPLICAÇÃO CLÍNICA	19
3.2	DEFINIÇÃO E HISTÓRICO DO DELTA-DELTA	19
3.3	FATORES QUE INFLUENCIAM NO VALOR DE DELTAAG/DELTABIC	21
4	MÉTODOS	23
4.1	ASPECTOS ÉTICOS	24
4.2	LOCAL	24
4.3	DESENHO DO ESTUDO	24
4.4	POPULAÇÃO	24
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	25
4.6	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	25
4.7	AMOSTRA	26
4.8	DEFINIÇÃO DOS GRUPOS	26
4.9	COLETA DE DADOS E DEFINIÇÕES	27
4.9.1	Avaliação clínica	28
4.9.2	Avaliação laboratorial	29
4.10	SEGUIMENTO	29
4.11	ARMAZENAMENTO DE DADOS	30
4.12	ANÁLISE DOS RESULTADOS	30
5	RESULTADOS	32
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÕES	48
	REFERÊNCIAS	50
	ANEXOS	55

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios eletrolíticos e ácido-base têm função diagnóstica, terapêutica e prognóstica, além de implicações no impacto da morbimortalidade. Dessa forma, é essencial analisar a condição ácido-básica dos pacientes gravemente enfermos para uma adequada avaliação, monitoramento e tratamento orientado desses distúrbios¹.

A acidose metabólica é caracterizada por aumento na concentração de ácidos no líquido extracelular (LEC)². Clinicamente, resulta em redução da concentração do bicarbonato sérico (HCO_3^-), com uma redução secundária da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) de ~1 mmHg para cada 1mmol/L de queda na concentração de HCO_3^- e redução do pH do sangue³. Ela tem sido associada a doenças renais, doenças ósseas, musculares, alterações do metabolismo da glicose e proteínas e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁴.

Uma necessidade fisiológica fundamental para a eletroneutralidade significa que a soma das cargas dos ânions e cátions no corpo é a mesma. Entretanto, quando a diferença das cargas entre os principais ânions e cátions é calculada, existe um *gap* aparente entre elas, chamado de ânion gap (AG) sérico⁵. Esse AG pode ser utilizado para indicar a presença de quantidades anormais de substâncias com carga, sejam elas endógenas ou exógenas⁶. Logo, o ânion gap é definido como a soma das cargas positivas com as negativas presentes no plasma, calculado de acordo com a equação: $\text{Ânion Gap} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$, com seu valor normal variando de 12 mEq/L \pm 2 mEq/L⁷. Nenhuma alteração é observada no AG em alguns distúrbios (acidose com AG normal ou hiperclorêmica), enquanto em outros distúrbios (acidose metabólica com AG elevado) o AG está aumentado⁸.

Inicialmente espera-se que um aumento substancial de ânions não mensurados será acompanhado por uma queda equimolar do bicarbonato. Quando essa relação se encontra diferente do esperado é imperativo procurar por anormalidades ácido-base associadas. A relação que calcula a variação do AG pela variação do bicarbonato é a $\Delta\text{AG}/\Delta\text{Bic}$ e seus valores alterados podem representar distúrbios mistos associados⁹.

Sendo assim, como exemplo, alguns pacientes possuem uma acidose metabólica com AG elevado assim como uma acidose metabólica hiperclorêmica (AG normal) coexistente (como, por exemplo, na diarreia) ou uma alcalose metabólica coexistente (como, por exemplo, nos vômitos)¹⁰.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Caracterizar a acidose metabólica conforme a classificação do delta ânion gap/delta bicarbonato e evolução em 24 horas de pós-operatório analisando a associação deste problema com a sobrevida em 30 dias de pacientes cirúrgicos.

2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Caracterizar em pacientes cirúrgicos os diferentes distúrbios de acidose metabólica conforme a classificação do delta ânion gap/delta bicarbonato e associações possíveis com riscos de complicações durante a internação na unidade de terapia intensiva (UTI) considerando os resultados da definição de acidose ao fim das primeiras 24 horas de pós-operatório. Avaliar a associação entre delta ânion gap/delta bicarbonato e mortalidade, tempo de internação hospitalar e UTI em pacientes cirúrgicos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 ACIDOSE E IMPLICAÇÃO CLÍNICA

A acidose metabólica tem efeitos sistêmicos relevantes, os quais podem variar conforme a classificação de acidose em aguda ou crônica³. O sistema cardiovascular é o mais afetado na acidose metabólica aguda, com redução da contratilidade cardíaca e do débito cardíaco associados a vasodilatação arterial, contribuindo para o surgimento de hipotensão. Essa disfunção é dependente do quanto houve redução do pH, pois caso o pH esteja entre 7,4 e 7,2, pode ocorrer aumento do débito cardíaco consequente ao aumento dos níveis de catecolaminas. Porém, caso o pH diminua para 7,1-7,2, a queda no débito cardíaco é inevitável¹¹. Outros efeitos importantes são: resistência aos efeitos dos inotrópicos e vasoconstrictores com acidemia grave¹² e predisposição a arritmias ventriculares¹².

Confusão mental e letargia já foram descritos como consequência da acidose metabólica, apesar de não serem encontradas alterações significativas no pH cefalorraquidiano e cerebral¹³.

Por outro lado, a acidose metabólica crônica exerce seus efeitos principalmente no sistema musculoesquelético e, em crianças, pode exacerbar doença óssea pré-existente e acelerar a degradação muscular, com perda de massa muscular¹⁴.

3.2 DEFINIÇÃO E HISTÓRICO DO DELTA-DELTA

Em 1969¹⁵, já havia descrição do uso do ânion gap no diagnóstico de acidose metabólica em pacientes com diabetes descompensado. Os pacientes em cetoacidose diabética, quando hidratados, apresentavam manutenção da diurese, porém com um grande desbalanço dos eletrólitos séricos. Esse desbalanço sérico era representado por um *gap* entre os ânions que deveria ser preenchido por cetácidos, ácidos renais ou ácido láctico. A fórmula utilizada no estudo: $(Na + K) - (Cl + HCO_3 + 12)$ deveria ter um resultado menor ou igual a 10¹⁵.

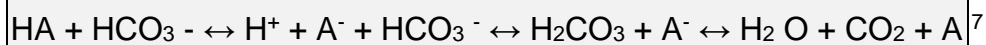
Descrito pela primeira vez em 1980 por Gabow *et al.*¹⁶, o delta AG surgia como um novo preditor para avaliar os desfechos nos pacientes graves. Desde então, diversos estudos relevantes avaliaram a associação do delta AG como possível preditor de mortalidade hospitalar, presença de acidose metabólica ou mortalidade por qualquer causa¹⁷. Porém, apenas o delta AG ou os valores isolados de AG na admissão não se mostravam suficientes para correlacionar o grau de acidose metabólica presente nos pacientes com seus desfechos hospitalares.

Em 1990, Wren *et al.*¹⁸ descreveram sobre a possível correlação entre a variação do AG e a variação do bicarbonato. Entretanto, os autores avaliaram a utilidade do delta AG utilizando a subtração entre os valores da variação do AG e a variação do bicarbonato, utilizando-se da fórmula:

$$\text{Delta gap} = \text{Delta AG} - \text{Delta HCO}_3$$

Os autores ainda descreveram que quando a queda do bicarbonato for maior do que o aumento do AG, resultando em um delta gap negativo, a situação mais comum é que exista um distúrbio misto associado. Esse distúrbio misto pode ser uma alcalose associada à acidose de AG aumentado ou uma acidose hiperclorêmica associada à acidose de AG aumentado¹⁸.

A simples presença de um AG elevado não exclui a existência de outros distúrbios associados, como alcalose metabólica ou acidose com AG normal. Para rastrear distúrbios mistos e impedir que qualquer acidemia encontrada seja classificada somente como acidose de ânion gap elevado, pode-se recorrer ao cálculo da variação de AG pela variação de HCO_3^- (delta-delta ou deltaAG/deltaBic)¹⁴. Normalmente, isso é justificado pelo princípio de que o aumento do AG cause uma redução proporcional do valor do HCO_3^- no plasma, na razão de 1:1. Tudo porque ao se adicionar um ácido ao sangue espera-se uma mudança equimolar no bicarbonato e no ânion não medido, conforme:



Por isso, pacientes exclusivamente com acidose metabólica com AG aumentado terão uma variação de AG igual à variação de HCO_3^- . Entretanto, caso haja uma redução do HCO_3^- maior que a variação do AG em um paciente com acidose, pode-se suspeitar de uma acidose metabólica por perda de bicarbonato associada. Por outro lado, caso a elevação do AG seja superior à queda do HCO_3^- , pode-se suspeitar de alcalose metabólica associada⁷. Com isso, o deltaAG/deltaBic é a razão entre a variação do AG e a variação do bicarbonato, nos ajudando a determinar se existem distúrbios metabólicos ácido-base associados.

3.3 FATORES QUE INFLUENCIAM NO VALOR DE DELTAAG/DELTABIC

Se o espaço extracelular fosse um compartimento isolado e nem o lactato nem os íons hidrogênios fossem perdidos na urina, então o aumento da concentração sérica do lactato e o aumento do AG seriam exatamente iguais à queda da concentração do HCO_3^- . As alterações contrárias nas concentrações de HCO_3^- e AG causariam uma correlação de 1:1, como especificado anteriormente¹⁴.

Entretanto, alguns fatores influenciam na alteração do resultado para diferente de 1:1. Primeiramente, a reação de tamponamento não se limita somente ao espaço extracelular, apresentando o lactato e o íon hidrogênio volumes de distribuição diferentes¹⁹. Normalmente, os ânions provenientes dos ácidos são reservados prioritariamente no líquido extracelular. Contrariamente, cerca de 50% do íon H^+ proveniente dos ácidos é tamponado nas células e ossos¹⁹.

À medida que a concentração de HCO_3^- cai, a proporção de hidrogênio tamponado aumenta, mas, quando o íon H^+ é tamponado, não reduz a concentração de HCO_3^- . Isso aumenta a relação deltaAG/deltaBic para acima de 1:1¹⁹.

A literatura nos mostra que existe uma variação das proporções do AG e do BIC a depender do tipo de distúrbio orgânico associado. Na acidose láctica, por exemplo, acredita-se que a relação deltaAG/deltaBic seja aproximadamente 1,0 na primeira hora e depois pode variar até 1,6 nas horas subsequentes. Isso porque, após algumas horas, a entrada de íons hidrogênio nas células e ossos se completa, enquanto uma pequena fração do lactato permanece no fluido intracelular, e a maior parte fica no líquido extracelular¹⁴.

Além disso, a excreção renal de íons H^+ e HCO_3^- pode ocorrer em velocidades diferentes. Os ânions provenientes dos ácidos podem ser excretados juntos com Na^+ e K^+ urinários, mas não com H^+ ou íons amônio, o que pode causar uma redução do AG sem alterar o HCO_3^- , reduzindo a correlação para menor que 1:1²⁰. Considerando tudo isso, o valor do deltaAG/deltaBic normalmente é acima de 1, podendo a correlação ser considerada normal até 1:1,6²¹.

Distúrbios ácido-base são frequentes entre pacientes gravemente enfermos submetidos a cirurgia, com alguns estudos evidenciando até 58,1% de acidose metabólica significativa pós-operatória²². O desenvolvimento intraoperatório de distúrbios ácido-base, especialmente a acidose láctica e a acidose hiperclorêmica são comuns. Hipoperfusão tecidual e hipoxemia celular são importantes causas de

acidose láctica, enquanto a administração de salina normal é a principal causa de acidose hiperclorêmica intraoperatória²³.

No período pós-operatório os distúrbios ácido-base são consequência dos distúrbios ainda do intraoperatório. A acidose metabólica continua sendo o distúrbio mais comum. A alcalose metabólica pode estar presente, apesar de infrequente, podendo ser resposta ao citrato das transfusões sanguíneas ou vômitos e sucção intensa da sonda nasogástrica²⁴.

Baseado nessas premissas, a verificação adequada da causa de acidose pelo $\Delta AG/\Delta Bic$ pode ajudar no correto tratamento dos pacientes que apresentam este distúrbio durante o perioperatório.

Dessa forma, a hipótese do presente estudo é que alterações na avaliação do $\Delta AG/\Delta Bic$ podem caracterizar melhor pacientes que apresentaram piores desfechos além de encontrar diferentes associações da causa da acidose que a avaliação usual do ânion gap.

4 MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

Esse projeto foi baseado em um banco de dados aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) - IAMSPE/SP e Hospital do Câncer de Barretos, sendo registrado sob o número CAAE - 0084.1.338.000-09. Foi desenvolvida uma nova avaliação sob outra perspectiva de análise da acidose metabólica, fato que não compromete os pacientes e novas informações encontradas foram devidamente reportadas aos pacientes interessados, sendo este estudo registrado sob o número CAAE-28520820.1.0000.0068 (Anexo A).

4.2 LOCAL

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

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

4.3 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte com avaliação retrospectiva de pacientes cirúrgicos que no pós-operatório foram encaminhados para unidade de terapia intensiva.

4.4 POPULAÇÃO

Participaram indivíduos no pós-operatório admitidos na UTI, de 3 de setembro de 2012 até 3 de dezembro de 2013.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes cirúrgicos (idade ≥ 18 anos) admitidos na UTI consecutivamente durante o período do estudo. Participaram do estudo aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no pré-operatório e, caso o paciente apresentasse alguma impossibilidade, um representante legal foi solicitado para esta ação (Anexo B).

Pacientes incluídos foram definidos como aqueles que necessitavam de cuidados intensivos no pós-operatório e pelo menos um dos seguintes critérios:

- Grave doença cardiorrespiratória (presença de doença coronariana, cirurgia na aorta, doença pulmonar obstrutiva crônica ou acidente vascular cerebral).
- Cirurgia de câncer com extensa ressecção (esofagectomia, gastrectomia total, ressecção hepática, pancreatocomia, cistectomia ou colectomia total).
- Tempo cirúrgico maior que 6 horas.
- Grave politrauma.
- Perda maciça sanguínea intraoperatória (hematócrito $< 20\%$).
- Choque circulatório no intraoperatório (pressão arterial média < 60 mmHg) com necessidade de vasopressores.
- Prévia desordem nutricional - índice de massa corporal < 20 .
- Pacientes com mais de 65 anos com evidência 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 8 horas no perioperatório²⁵.

A decisão da exclusão destes últimos foi associada ao fato de 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 lactato²⁶. 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 AMOSTRA

Conforme prévio estudo²⁷ a mortalidade em 30 dias da acidose em pacientes cirúrgicos estimada de acordo com os grupos AG aumentado, hiperclorêmicos e sem acidose foram respectivamente de 24,3%; 18,4% e 10,3%, no pós-operatório. Desta forma, utilizando-se a mínima diferença clinicamente significativa, a razão de mortalidade para pacientes com acidose metabólica de 25% / não acidose de 10% em 2:1, com poder do teste de 80% e alfa significância de 5%, seria necessária amostra de no mínimo 234 pacientes, 156 pacientes no grupo acidose metabólica e 78 pacientes sem acidose para comparar taxas mortalidade (MedCalc 11.5.1; sampling: comparison of proportions). A razão de 2:1 foi considerada para avaliar posteriormente apenas o grupo com acidose metabólica e as possíveis estratificações neste grupo.

4.8 DEFINIÇÃO DOS GRUPOS

Os pacientes incluídos foram classificados como acidose metabólica ou não, definida pela diferença de bases da gasometria arterial menor que -2,0 mmol/L e pelo pH <7,35³. A medida do ânion gap foi corrigida para albumina devido maior praticidade na rotina diária e maior acurácia da técnica em comparação ao ânion gap não corrigido²⁸. Essa correção foi feita conforme a fórmula: AG corrigido = AG calculado + 2,5x (4,5 – albumina mensurada)²⁸. A correlação com a variação do bicarbonato (deltaAG/deltaBic) foi considerada com intervalo normal entre 1 e 1,6²¹.

Então, conforme avaliação das primeiras 24 horas de pós-operatório da diferença de bases e pH, os pacientes selecionados foram inicialmente divididos em dois grupos, acidose metabólica ou não. Ao mesmo tempo, aqueles com acidose metabólica foram analisados conforme o AG, formando dois grupos, acidose

metabólica com AG aumentado e acidose metabólica com AG não alterado. Aos pacientes do grupo AG aumentado, somente no período após as 24 horas, foi aplicada a relação deltaAG/deltaBic e separados em grupos conforme os resultados. Esse período de 24 horas após admissão na UTI foi assinalado devido a possibilidade de se considerar os efeitos dos cuidados iniciais aos pacientes e a evolução fisiológica do equilíbrio ácido-base. O cálculo do deltaAG/deltaBic foi realizado considerando os valores normais estimados das variáveis conforme a literatura utilizada assim como os valores laboratoriais considerados normais (AG = 12 e bicarbonato = 24 mmol/L)^{18,29} e suas diferenças com o resultado encontrado após 24 horas, resultando na fórmula:

$$\frac{\text{Delta AG}}{\text{Delta Bicarbonato}} = \frac{\text{AG calc} - 12}{24 - \text{HCO}_3}$$

Dessa forma, 3 grupos foram avaliados conforme o valor dessa relação: <1,0 (hipercloremia associada à acidose metabólica), 1 – 1,6 (sem distúrbio associado à acidose metabólica) e >1,6 (com alcalose associada à acidose metabólica)²¹. Assim, foi avaliado o tipo de distúrbio encontrado de acordo com os valores do deltaAG/deltaBic associado com as complicações encontradas durante a internação na UTI e mortalidade, avaliando se a interpretação inicial sem o deltaAG/delta Bic seria suficiente e como a correlação com esses valores novos poderia influenciar no diagnóstico precoce de distúrbios associados.

4.9 COLETA DE DADOS E DEFINIÇÕES

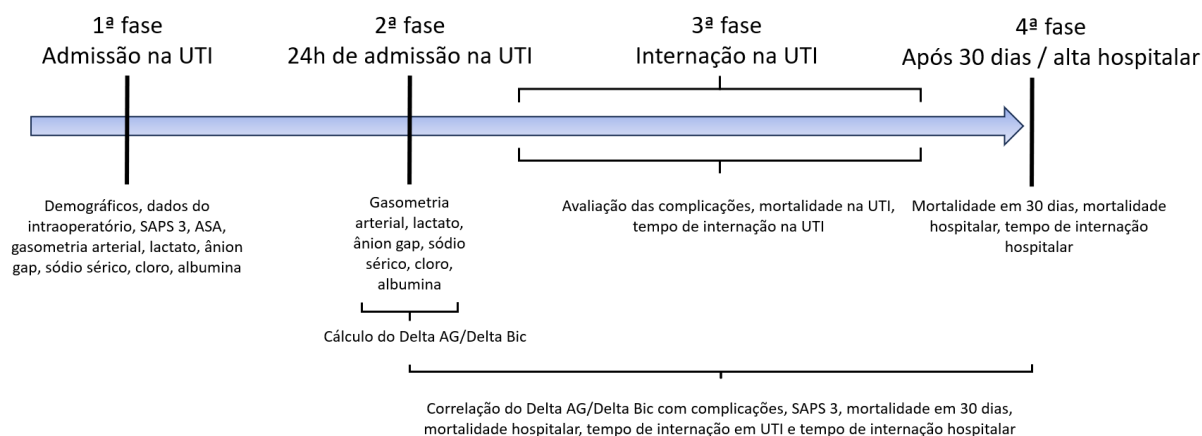
Os dados foram coletados de forma retrospectiva baseado em banco de dados de estudo anterior. Como padronização da coleta de dados e na tentativa de comparar os grupos, os valores da admissão na UTI, das variáveis fisiológicas e laboratoriais foram utilizados para cálculo do escore *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3)³⁰ e a classificação da *American Society of Anesthesiology* (ASA)³¹ foi considerada para identificar o risco dos pacientes.

Na admissão da UTI foram coletados os dados demográficos, dados relevantes do intraoperatório, calculado o SAPS 3 e avaliados dados de exames laboratoriais: gasometria arterial, lactato, sódio sérico, cloro e albumina. Após 24 horas, dados de

gasometria arterial, lactato, AG, sódio sérico, cloro e albumina foram novamente coletados nos pacientes em estudo. No período de internação na UTI foram avaliadas as complicações desses pacientes, a mortalidade na UTI e o tempo de internação em UTI. Ao final, os pacientes após a alta da UTI eram acompanhados até a alta hospitalar e, após a alta hospitalar, eram avaliados até 30 dias após a entrada na UTI.

Para minimizar os erros de definição das disfunções, um grupo de médicos e enfermeiros especialmente treinados avaliaram os pacientes antes e depois das cirurgias. A Figura 1 representa o fluxograma de avaliações dos pacientes desde a admissão na UTI até alta hospitalar ou 30 dias após a admissão na UTI.

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



SAPS: *Simplified Acute Physiology Score*; ASA: *American Society of Anesthesiology*; UTI: unidade de terapia intensiva, AG: ânion gap, Bic: bicarbonato.

4.9.1 Avaliação clínica

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

Os piores valores das variáveis laboratoriais registrados na primeira hora de evolução na UTI foram utilizados para cálculo do SAPS 3. As comparações dos grupos em relação aos desfechos foram realizadas com os pacientes após 24 horas de admissão na UTI, para avaliar as possíveis influências nos desfechos dos pacientes referentes ao manejo clínico no pós-operatório imediato.

4.9.2 Avaliação laboratorial

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

Todos os pacientes selecionados foram então submetidos a duas coletas de amostra de sangue, na admissão da UTI (D1) e após 24 horas (D2) destinada à dosagem de:

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

4.10 SEGUIMENTO

Todos os pacientes selecionados foram acompanhados até a alta hospitalar e 30 dias após a admissão em UTI, sendo também avaliada 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 volêmica³²;
- b) Respiratória - Aguda: $PaO_2/FiO_2 < 200$ em pacientes sem prévia doença respiratória, necessidade de reintubação ou dificuldade de retirar da ventilação mecânica durante o pós-operatório relacionado a falha no processo de extubação, mesmo após sucesso no teste de respiração espontânea em ventilação mecânica conforme protocolos das instituições. O teste foi realizado submetendo pacientes alertas e estáveis hemodinamicamente à ventilação com pressão de suporte de 7 cmH₂O e pressão expiratória final de 5 cmH₂O durante 30 minutos. Para sucesso no teste, o volume corrente deveria permanecer pelo menos de 6 mL/kg a 8 mL/kg de peso ideal e frequência respiratória menor que 30 incursões por minuto³³.

- c) Renal - aumento de creatinina em 30% após a admissão na UTI ou débito urinário menor que 400 mL em 24 horas ou necessidade de diálise durante internação na UTI³⁴.
- d) Neurológica - a alteração de comportamento foi baseada no RASS score agudamente flutuante e diferente de zero dentro de 24 horas, a agitação foi determinada com RASS score maior ou igual a +2³⁵.
- e) Coagulação - queda de plaquetas de 30% em relação ao valor inicial de admissão na UTI, atingindo valores abaixo de 100.000 uL⁻¹ associados a sangramentos ocorridos espontaneamente³⁶.
- f) 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 foram baseadas nos critérios do *Center for Disease control and prevention (CDC)*³⁷.

4.11 ARMAZENAMENTO DE DADOS

Os dados foram inseridos em um banco de dados eletrônico (Excel - Microsoft®) e posteriormente analisados por meio de programas estatísticos SPSS 29.0³⁸ e MedCalc 18.2.0³⁹.

4.12 ANÁLISE 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 que mantiveram acidose metabólica foram comparados aos pacientes sem acidose. Posteriormente, foram verificadas as características de cada tipo de acidose metabólica, dividindo em grupos e analisadas as diferenças entre elas em relação aos fatores associados e desfechos hospitalares. As variáveis contínuas com distribuição assimétrica foram avaliadas pelos testes de Mann-Whitney e Wilcoxon na comparação de duas variáveis e Kruskal-Wallis ou teste *anova* comparando mais que duas variáveis. Para variáveis categóricas foram utilizados testes de Qui-quadrado. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, com nível de significância de 0,05 e foi empregada correção da análise pelo método de Bonferroni.

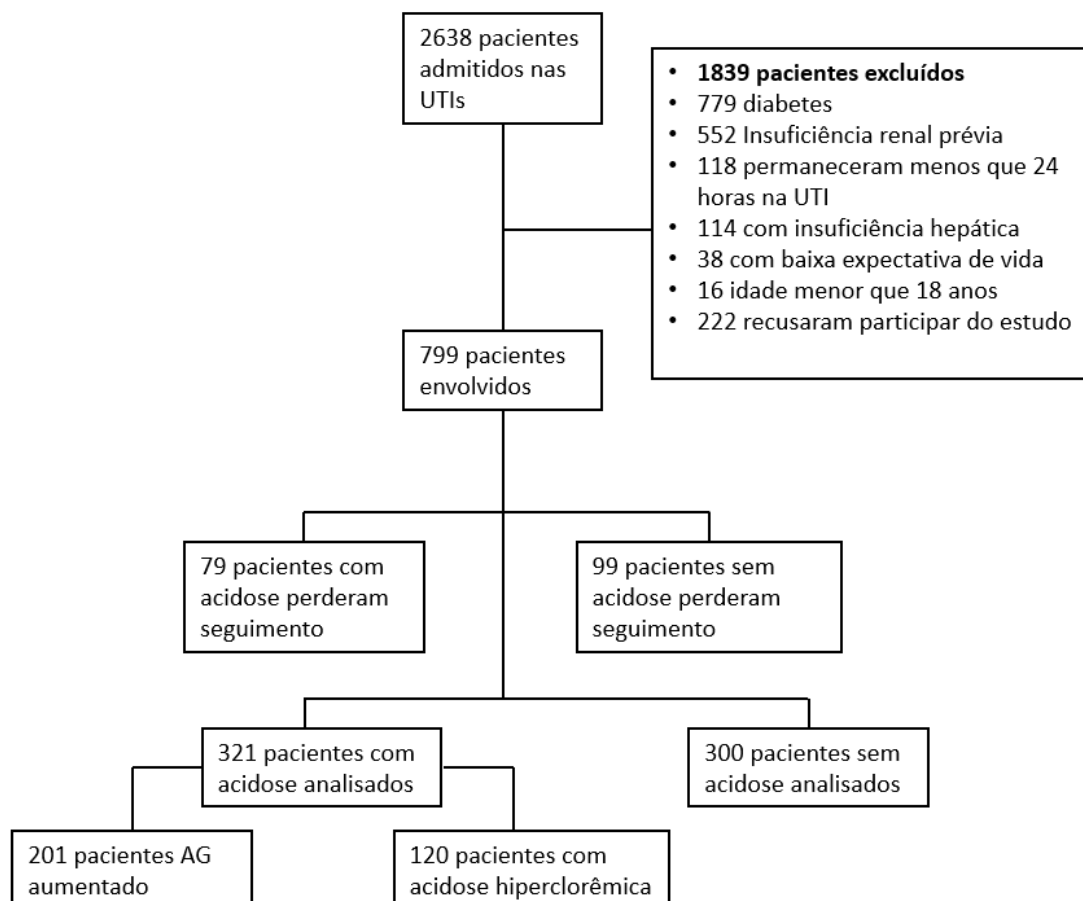
Para determinar o risco de morte foi desenvolvido modelo de regressão progressiva condicional de Cox e depois foram realizadas curvas de sobrevidas até 30 dias ajustadas conforme o modelo. Variáveis consideradas para análise de regressão de Cox foram introduzidas neste modelo se apresentassem significativa associação na análise univariada ou se possuísem possibilidades clínicas de interação (Tempo de cirurgia, tipo de cirurgia, SAPS 3 e ASA), além disso foram incluídos no modelo os centros participantes devido à possibilidade de viés em relação às práticas locais interferirem nos resultados finais. Os centros envolvidos também foram introduzidos no modelo para minimizar os efeitos das diferentes práticas clínicas. Na sequência, estimativas de sobrevida foram calculadas para os grupos através de curvas de Kaplan Meier e comparadas.

5 RESULTADOS

Ao final do estudo foram avaliados 621 pacientes admitidos em UTI após as cirurgias. Os dados laboratoriais foram analisados na admissão e após 24 horas de internação em UTI, este último foi a referência para avaliação do prognóstico final dos pacientes.

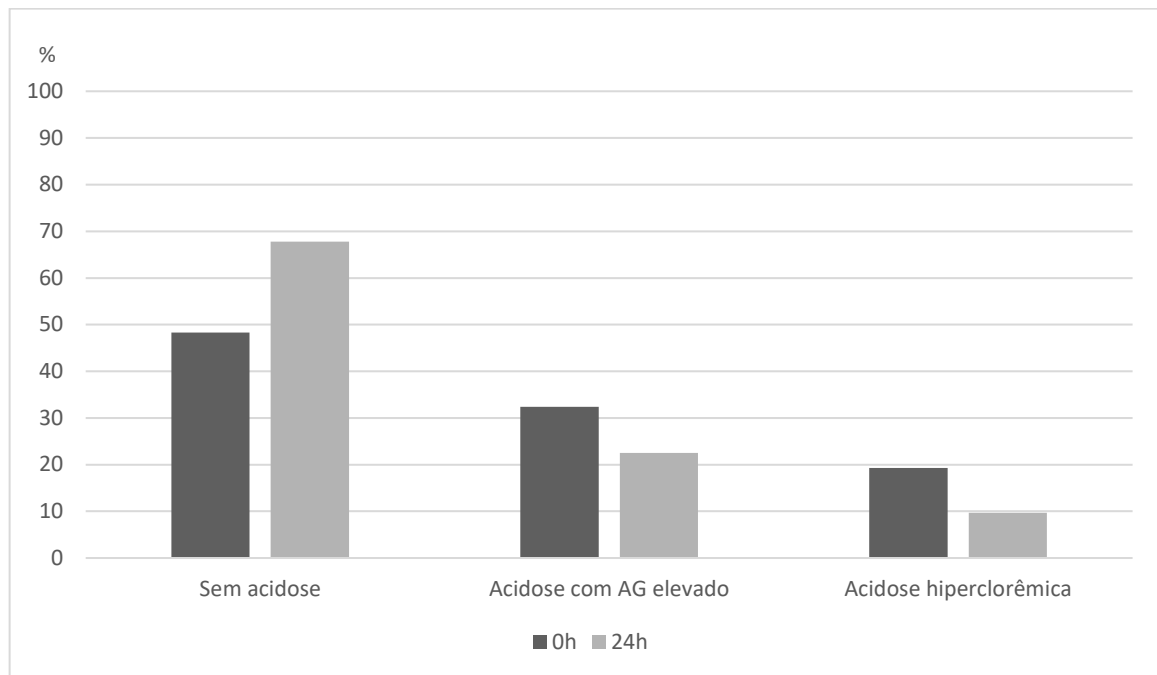
Na admissão em UTI, 300 (48,3%) pacientes apresentavam-se sem acidose de acordo com os critérios utilizados e 321 (51,7%) apresentaram algum tipo de acidose. Destes, 201 (32,4%) pacientes apresentavam AG elevado e 120 (19,3%) deles apresentavam acidose hiperclorêmica (Figura 2).

Figura 2 - Diagrama de fluxo sobre distribuição dos pacientes



AG: ânion gap; UTI: unidade de terapia intensiva.

Após as 24 horas, um total de 421 (67,8%) pacientes não apresentou acidose e 200 (32,2%) preencheram os critérios para o grupo com acidose. Dos 200 pacientes com acidose, 60 (9,7%) apresentavam acidose metabólica hiperclorêmica e 140 (22,5%) apresentavam acidose metabólica com AG corrigido para albumina elevado (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Perfil quantitativo dos pacientes na admissão e após 24 horas

AG: ânion gap.

Avaliando os pacientes após as 24 horas, a média de idade foi de 59 anos para o total de pacientes e o sexo masculino apresentou uma pequena predominância em relação ao sexo feminino. A raça branca apresentou-se predominante em todos os grupos avaliados, sendo representada por 76,9% dos participantes da pesquisa. A maior parte dos pacientes foi submetida a anestesia geral (73,9%), ocorrendo a mesma predominância em cada grupo analisado, conforme exposto na Tabela 1.

Tabela 1 - Variáveis demográficas avaliadas após 24 horas de pós-operatório

Variáveis	TOTAL	Sem acidose	AG normal- hipercloremia	AG aumentado	Valor de p
	(n = 621)	(n = 421)	(n = 60)	(n = 140)	
Idade (anos)	63 (46-74)	63 (50-74)	63 (46-74)	63 (48-74)	0,96
Sexo masculino n (%)	312 (50,3)	218 (51,8)	31 (50,8)	67 (45,7)	0,46
Peso (kg)	70 (63,5-80)	70 (63-80)	71 (64-80)	71,8 (65-79)	0,98
Altura (cm)	163 (160-169)	163 (161,7-170)	163 (160-169,5)	163 (160-165)	0,17
Anestesia geral n (%)	459 (73,9)	311 (73,9)	45 (74,1)	104 (74,0)	0,24
Raça branca n (%)	478 (76,9)	318 (75,6)	41 (67,2)	119 (85,0)	0,09

n: número de indivíduos nos grupos; *representa correção de Bonferroni $p < 0,05$ diferente do grupo sem acidose metabólica; Valores entre parênteses, quando não especificados, representam mediana (25-75 percentil); AG: *ânion gap*; Kg: quilos; cm: centímetros.

Dentre as cirurgias, quando avaliados os pacientes do grupo AG aumentado, 52,6% deles foram submetidos a procedimentos gastrointestinais, sendo este tipo de procedimento também predominante no grupo AG normal – hipercloremia e grupo sem acidose (Tabela 2). O escore SAPS 3 apresentou associação estatisticamente significativa com a presença ou ausência de acidose, sendo uma média de 43,5 para os pacientes com AG elevado, 41 na acidose hipercloremia e 38 nos pacientes sem acidose ($p < 0,05$). Os scores ASA II e III foram predominantes nos 3 grupos avaliados, com predomínio do ASA II seguido pelo ASA III.

Tabela 2 - Perfil cirúrgico e escores ASA e SAPS 3 comparando os grupos após as 24 horas de pós-operatório

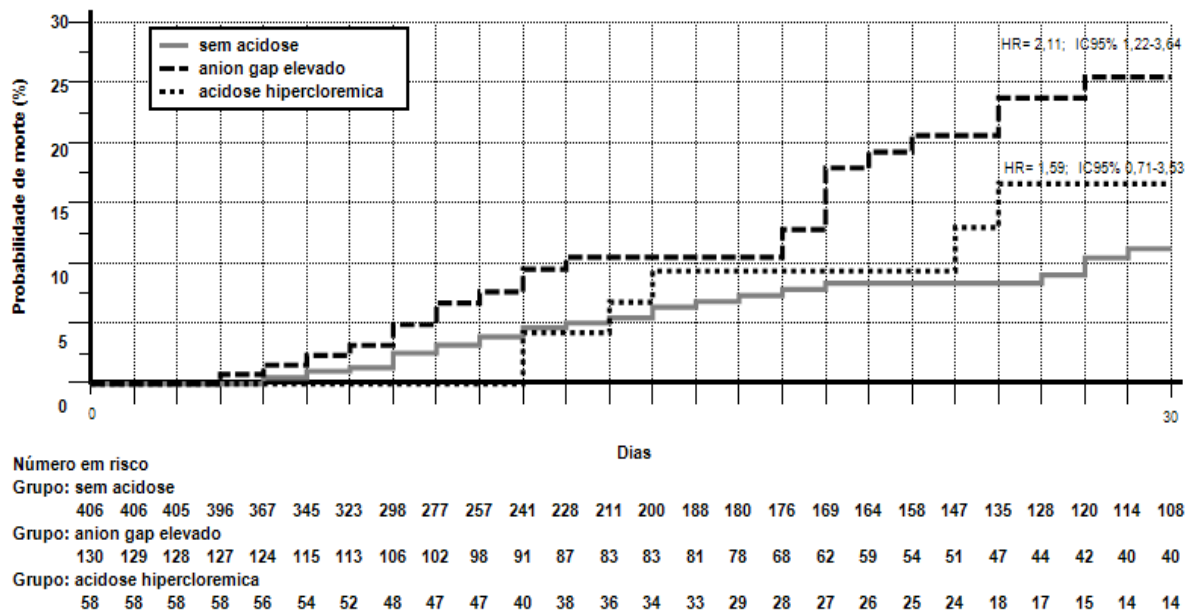
Variáveis	TOTAL	Sem acidose	AG normal-hiperclorêmia	AG aumentado	Valor p
	(n = 621)	(n = 421)	(n = 60)	(n = 140)	
Cirurgias n (%)					0,03
Gastrointestinal n (%)	226 (36,4)	133 (31,6)	20 (33,3)	74 (52,8)*	
Vascular n (%)	78 (12,5)	57 (13,5)	7 (11,7)	13 (9,3)	
Ortopedia n (%)	83 (13,3)	64 (15,2)	6 (10,0)	12 (8,6)	
Neurológica n (%)	72 (11,6)	50 (11,8)	7 (11,7)	16 (11,4)	
Urológica n (%)	30 (4,8)	21 (5,0)	3 (5,0)	5 (3,6)	
Outros n (%)	133 (21,4)	96 (22,8)	17 (28,3)	20 (14,3)	
SAPS 3	40 (31-52)	38 (30-50)	41 (30,5-49)	43,5*(32,5-57)	0,003
ASA n (%)					0,12
P1 n (%)	89 (14,4)	58 (13,8)	9 (14,5)	23 (16,4)	
P2 n (%)	302 (48,6)	214 (50,8)	36 (60,0)*	52 (36,9)	
P3 n (%)	174 (28,0)	117 (27,8)	9 (14,5)*	48 (34,4)	
P4 n (%)	45 (7,3)	26 (6,2)	5 (9,1)	14 (9,8)	

n: número de indivíduos nos grupos; *representa correção de Bonferroni $p < 0,05$ diferente do grupo sem acidose metabólica; Valores entre parênteses, quando não especificados, representam mediana (25-75 percentil); AG: *ânion gap*; ASA: classificação da *American Society of Anesthesiology*; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*.

No modelo de regressão de Cox a presença de acidose metabólica com aumento do AG (HR = 2,11; IC 95% 1,22-3,64), SAPS 3 (HR = 1,03; IC95% 1,02-1,05) e ASA (HR = 1,63; IC 95% 1,25-2,14) foram fatores fortemente associados com a sobrevida aos 30 dias, ajustado para tempo de cirurgia ($p = 0,17$), tipo de cirurgia ($p = 0,25$) e centros participantes ($p = 0,45$).

O risco de morte aos 30 dias nos pacientes com acidose metabólica com ânion gap elevado foi significativamente maior que nos pacientes sem acidose e com acidose hiperclorêmica (Gráfico 2).

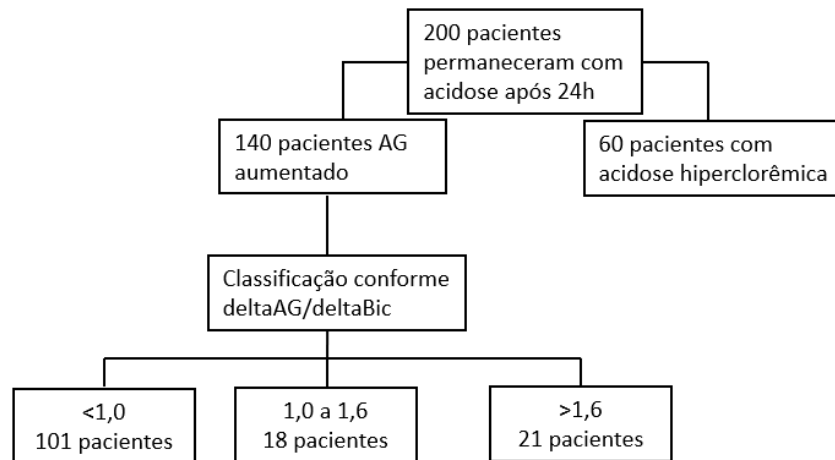
Gráfico 2 - Curva de risco de morte (curva de Kaplan-Meier) aos 30 dias, para os grupos sem acidose, com acidose hiperclorêmica e com ânion gap elevado ajustada no modelo de COX



Hr: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança, Modelo de Cox ajustado para tipo de cirurgia, tempo de cirurgia, ASA e centros participantes.

Dos pacientes com acidose metabólica com AG elevado, foi calculado o $\Delta AG/\Delta Bic$, sendo divididos em três grupos. O grupo $\Delta AG/\Delta Bic < 1,0$ (acidose metabólica com hiperclorêmia associada) com 101 (72,1%) pacientes, o grupo $\Delta AG/\Delta Bic$ de valores 1,0 a 1,6 com 18 (12,8%) (acidose metabólica sem associação com outro distúrbio) pacientes e o grupo $\Delta AG/\Delta Bic > 1,6$ (acidose metabólica associada à alcalose) com 21 pacientes (15%) (Figura 3).

Figura 3 - Diagrama de fluxo sobre distribuição dos pacientes após 24 horas de internação em UTI



AG: ânion gap; Bic: bicarbonato

A quantidade total de solução fisiológica a 0,9% recebida no intraoperatório foi avaliada de acordo com a classificação deltaAG/deltaBic, sendo mediana de 1250 mL (750-2250) nos pacientes somente com acidose metabólica com AG elevado, 3000 mL (1500-4500) para os pacientes com acidose hiperclorêmica associada e 2250 mL (2000-3000) nos pacientes com alcalose metabólica associada. A diferença de bases apresentou uma variação negativa na admissão da uti maior nos pacientes com acidose hiperclorêmica associada no valor de $-7,8$ versus $-6,3$ nos pacientes com acidose metabólica com AG elevado sem distúrbios associados e $-4,4$ nos pacientes com alcalose metabólica associada. O cloro apresentou valor de $113,1 \pm 4,6$ nos pacientes com acidose metabólica hiperclorêmica associada, valor de $106,3 \pm 8,1$ nos pacientes com alcalose metabólica associada e valor de $111,1 \pm 7,1$ nos pacientes com acidose metabólica com AG aumentado sem distúrbio associado (Tabela 3).

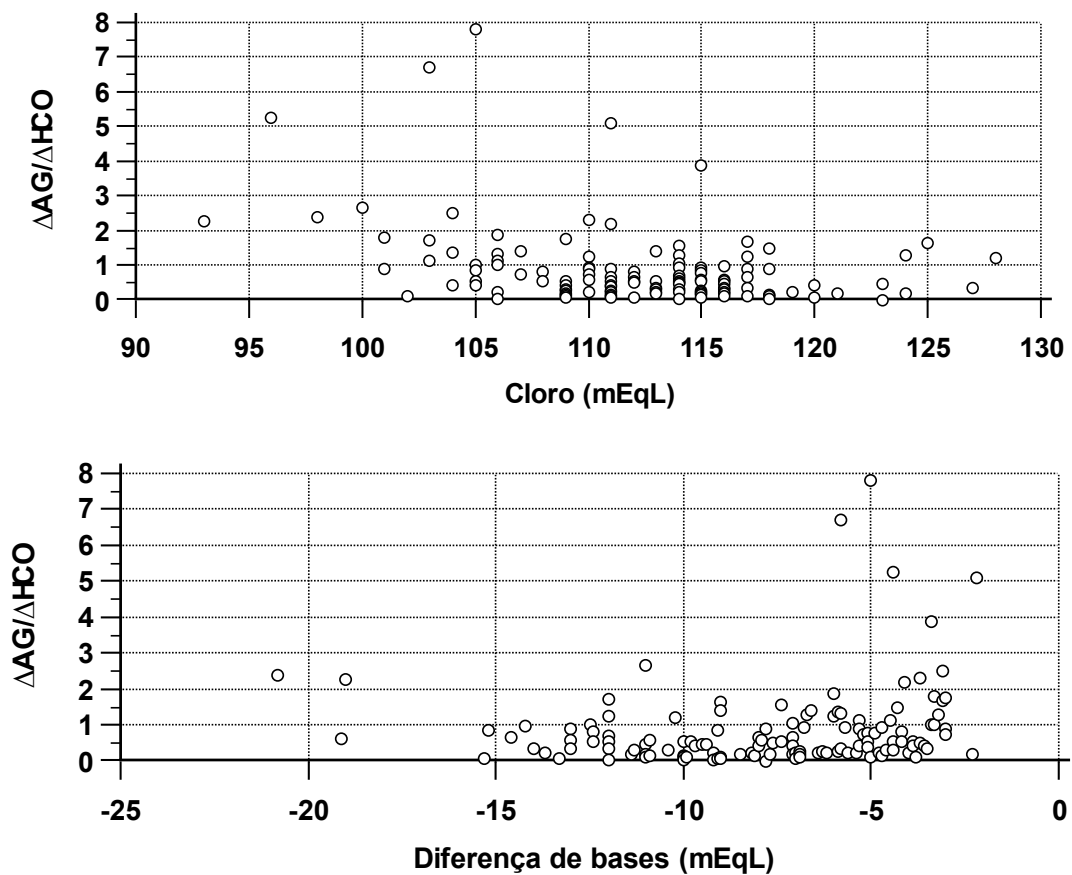
Tabela 3 - Características dos cuidados no intraoperatório até as 24 horas de admissão na UTI apenas dos pacientes com ânion gap elevado

Variáveis	Acidose metabólica sem distúrbio associado	Acidose hiperclorêmica associada	Alcalose metabólica associada	TOTAL
	(n = 18)	(n = 101)	(n = 21)	(n = 140)
Intraoperatório				
Número de Transfusão sanguínea intraoperatório n (%)	5 (27,7)	31 (30,9)	4 (21,1)	40 (28,7)
Total de solução fisiológica 0,9% intraoperatória (mL)	1250,0 (750,0-2250,0)	3000,0 (1500,0-4500,0)*	2250,0 (2000,0-3000,0)	3000,0 (1500,0-4000,0)
Total de ringer lactato recebido no intraoperatório (mL)	2500,0 (1625,0-5500,0)	2000,0 (1000,0-3000,0)	1500,0 (1000,0-3250,0)	2000,0 (1000,0-3250,0)
Total de coloides (3ª geração) recebidos no intraoperatório (mL)	750,0 (500,0-1250,0)	500,0 (500,0-1000,0)	500,0 (250,0-500,0)	500,0 (500,0-1000,0)
Tempo cirúrgico (minutos)	295,0 (210,0-360,0)	296,5 (240-375)	290 (180,0-360,0)	260 (225,0-298,25)
Admissão na UTI				
Necessidade de VM n (%)	9 (50)	38 (38)*	14 (66,7)	61 (43,6)
pH	7,29 (7,23-7,33)	7,29 (7,25-7,31)	7,28 (7,21-7,32)	7,29 (7,25-7,32)
Diferenças de bases (mmol/L)	-6,3 (-9,0- -4,5)	-7,8 (-10,9- -5,1)	-4,4 (-9,5- -3,25)	-7,0 (-10,1- -4,5)
PaCO₂ (mmHg)	43,7±6,9	38,5±7,7*	44,7±7,9	40,3±7,4
Sódio sérico	143,2±6,7	140,9±3,9	143,6±6,6	141,6±4,7
Albumina sérica	2,5±0,5	2,7±0,6	2,6±0,7	2,6±0,6
Lactato arterial (mmol/L)	2,3 (1,8- 3,9)	2,0 (1,35- 3,05)	2,2 (1,15- 3,32)	2,15 (1,4 – 3,1)
Delta Anión gap/Delta HCO₃	1,26 (1,1-1,4)	0,36 (0,19-0,6)*	2,3 (1,8-4,2)*	0,55 (0,25- 1,1)
Cloro (mEq/L)	111,1±7,1	113,1±4,6	106,3±8,1*	111,8±5,8

n: número de indivíduos nos grupos; *representa correção de Bonferroni $p < 0,05$ diferente do grupo sem distúrbio associado; Valores entre parênteses, quando não especificados, representam mediana (25-75 percentil); AG: *ânion gap*; mL: mililitros; mmol/L: milimol por litro; VM: ventilação mecânica.

O deltaAG/deltaBic com o cloro mostra que existe uma tendência linear inversa. Logo, quanto menor o deltaAG/deltaBic, maior o valor do cloro. Isso é esperado porque o valor do deltaAG/deltaBic abaixo de 1,0 associa-se com acidose hiperclorêmica, apesar de a correlação ser fraca ($R = 0,13$), ela é estatisticamente significativa ($p = 0,0004$) (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Relação $\Delta AG/\Delta Bic$ com cloro (em cima) e diferença de bases (embaixo)



AG: ânion gap; mEq/L: miliequivalente por litro; $\Delta AG/\Delta HCO_3$ – associação deltaAG/deltaBic

Comparando os grupos de acidose metabólica quanto às complicações ocorridas na UTI, o grupo acidose metabólica sem outros distúrbios demonstrou maior associação com complicações cardiovasculares ($p = 0,001$), mortalidade na UTI ($p = 0,03$) e na somatória de todas as complicações durante o período na UTI ($p = 0,021$) (Tabela 4).

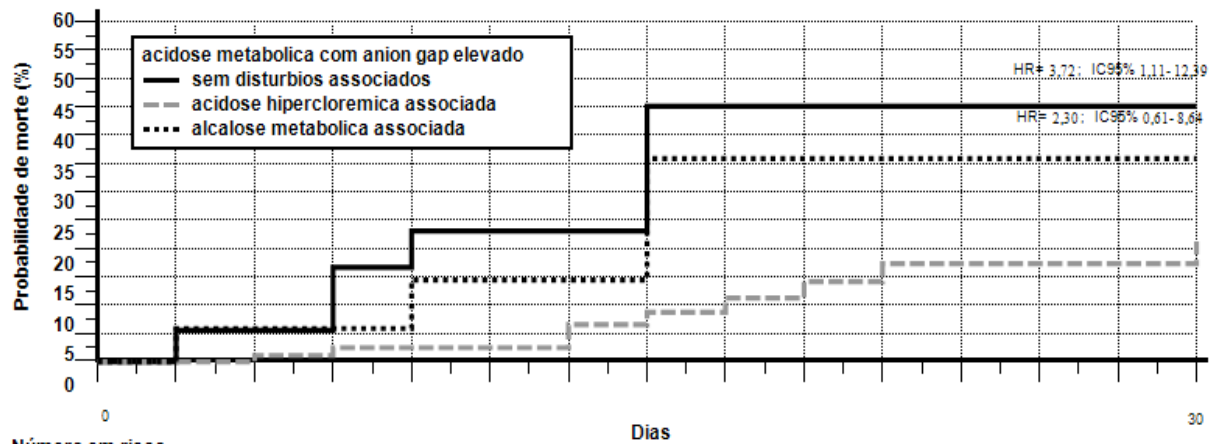
Tabela 4 - Principais complicações e sua correlação com a classificação de deltaAG/deltaBic

Complicações	Acidose metabólica sem distúrbio associado	Acidose hiperclorêmica associada	Alcalose metabólica associada a acidose	Total (N= 140)	Valor de p
	(n=18)	(n=101)	(n=21)		
Somatória de Complicações associadas n (%)	17 (94,4)	75 (74,3)	13 (61,9)	105 (75)	0,021
Cardiovascular n (%)	17 (94,4)*	60 (59,4)	9 (42,9)	86 (61,4)	0,001
Neurológica n (%)	6 (33,3)	20 (19,8)	5 (23,8)	16 (11,4)	0,522
Respiratória n (%)	5 (27,7)	22 (21,8)	8 (38,1)	35 (25,0)	0,457
Renal n (%)	8 (44,4)	30 (29,7)	4 (19)	41 (29,3)	0,138
Coagulação n (%)	5 (27,8)	13 (12,9)	2 (9,5)	20 (14,3)	0,118
Infecção n (%)	8 (44,4)	40 (39,6)	11 (52,4)	58 (41,4)	0,444
Mortalidade na UTI n (%)	8 (44,4)*	18 (17,8)	4 (19,0)	30 (21,4)	0,038
Mortalidade hospitalar n (%)	5 (27,8)	25 (24,8)	4 (19,0)	34 (24,3)	0,52
Tempo de UTI (dias) n	5,0 (3-8)	5,0 (2-10)	4,0 (1,75-1,25)	4,0 (2-7)	0,748
Tempo de ventilação mecânica (dias)	1,5 (0-3)	0,0 (0,0-5,0)	2,0 (0-5,5)	0,0 (0,0-3,30)	0,554
Tempo de hospital (dias)	16 (7,75-22,25)	17 (10-32,5)	16,5 (8,5-22,5)	15 (8-27)	0,527

n: número de indivíduos nos grupos; *representa correção de Bonferroni $p < 0,05$ diferente dos outros grupos; Valores entre parênteses, quando não especificados, representam mediana (25-75 percentil); AG: *ânion gap*; UTI: Unidade de Terapia Intensiva. Cada paciente poderia ter mais de uma complicação.

A presença de acidose metabólica com AG aumentado sem distúrbios associados apresentou maior risco de morte durante os 30 dias (HR = 3,72; IC 95% 1,11-12,89), conforme evidenciado no modelo de regressão de COX ajustado para SAPS 3, tipo de cirurgia, tempo de cirurgia, ASA e centro participante (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Curva de sobrevida em 30 dias dos diferentes tipos de acidose metabólica com ânion gap elevado ajustada para o modelo de COX



Número em risco		Dias													
Grupo: sem distúrbios associados															
	18	17	17	13	9	9	7	5	4	3	3	3	2	2	2
Grupo: acidose hiperclorêmica associada															
	99	89	72	62	54	48	43	36	31	27	24	22	21	21	19
Grupo: alcalose metabólica associada															
	17	13	11	11	8	5	4	2	2	2	2	2	2	2	2

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo foi verificado que acidose metabólica com ânion gap elevado em pacientes cirúrgicos admitidos na UTI está associada a piores resultados clínicos quando comparado aos outros distúrbios ácido-base e pacientes sem acidose. Além disso, avaliando detalhadamente a classificação de acidose metabólica com ânion gap elevado, pelo $\Delta AG/\Delta Bic$, foi encontrado que aqueles sem associação com outros distúrbios apresentam menor sobrevida em 30 dias.

A correlação entre o ΔAG , que reflete a concentração de ânions não medidos, e o ΔBic tem sido utilizada para avaliar distúrbios ácido-base complexos em pacientes com ΔAG elevado. Teoricamente, o acúmulo de um ácido, como o ácido láctico, no sangue resulta em uma queda do bicarbonato concomitante, o que levaria a relação $\Delta AG/\Delta Bic$ para 1,0. Sendo o valor diferente de 1,0 pode refletir distúrbios ácido-base coexistentes com a acidose metabólica⁴⁰.

Tradicionalmente, o ΔAG é um dos biomarcadores mais utilizados e estudados, pois ajuda a diagnosticar a presença e a causa de uma acidose metabólica. Além do que, o cálculo inicial do ΔAG sérico nos pacientes admitidos em UTI é sugerido como uma ferramenta sensível e específica para predizer prognóstico⁴¹. Foi mostrado que pacientes com elevado ΔAG têm maiores números de admissões hospitalares, aumentadas taxas de internação em UTI e aumento da gravidade das doenças, independente das anormalidades de eletrólitos concomitantes⁴².

Um estudo²⁷ indicou que a acidose metabólica é um fator de mau prognóstico principalmente em pacientes com hiperlactatemia e naqueles com ΔAG elevado. Porém esse mesmo estudo não fez a divisão da classificação de acordo com o $\Delta AG/\Delta Bic$, o que poderia sugerir uma variação dos desfechos de acordo com a nova classificação dos pacientes com ΔAG elevado. Enquanto isso, o presente estudo evidenciou que pacientes quando estratificados o ânion gap pelo $\Delta AG/\Delta Bic$ apresentam diferentes resultados clínicos. Assim, pode-se traçar melhores estratégias direcionadas para o tratamento da acidose metabólica com ΔAG elevado.

A acidose metabólica mostra-se como um importante fator de risco independente para progressão de doença renal, necessidade de diálise e mortalidade hospitalar em pacientes portadores de doença renal crônica não dialítica⁴³.

Enquanto pacientes com acidose metabólica crônica sofrem particularmente com catabolismo proteico e piora da função renal, a acidose metabólica aguda induz instabilidade hemodinâmica e hipercalemia⁴⁴. Além disso, a acidose metabólica hiperclorêmica devido a infusão de soluções de forma excessiva também se relaciona com risco aumentado de lesão renal aguda⁴⁵. Uma coorte observacional com 851 pacientes em um hospital terciário mostrou que pacientes com acidose metabólica têm duas vezes maior risco de morte do que os pacientes sem acidose⁴⁶. De acordo com o presente estudo, encontrou-se que pacientes com acidose metabólica sem distúrbios associados têm maiores complicações, sobretudo cardiovasculares. Entretanto, observou-se que os pacientes com acidose metabólica com AG elevado associado a hipercloremia evoluíram com melhores desfechos quando comparados às outras acidoses. Em conformidade com o encontrado em estudo prévio⁴⁷, os pacientes com acidose metabólica do presente trabalho apresentaram associação com menor sobrevida, por outro lado quando foi estratificado, a presença de hipercloremia atenuou este efeito.

Quanto às complicações em UTI, as cardiovasculares prevaleceram nos pacientes com acidose metabólica sem distúrbios associados em relação aos demais grupos ($p = 0,003$). Alguns estudos já relatam que provavelmente a acidose metabólica é um fator de risco específico cardiovascular nos pacientes com doença renal crônica pelos seus efeitos negativos no sistema cardiovascular, incluindo inflamação (contribuindo com a disfunção endotelial) e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁴⁸. Além disso, a acidose tem efeito na redução da contratilidade cardíaca e reduz a resposta cardíaca aos estímulos beta adrenérgicos⁴⁹.

Em uma revisão sistemática recente, que observou um período de 25 anos, um valor negativo da diferença de bases arterial foi consistentemente associado com injúrias clinicamente importantes, complicações maiores e aumento de mortalidade⁵⁰. Além disso, a chave para o uso da diferença de bases é considerá-la como uma ponte entre o componente metabólico e o distúrbio ácido-base. Quanto mais negativos os seus valores, mais grave será o componente de acidose metabólica do paciente.⁵¹ No presente estudo, ao analisar os grupos de acordo com o $\Delta AG/\Delta Bic$, observou-se que os valores abaixo de 1,0 (hipercloremia associada) se relacionaram com os menores valores de diferença de bases.

A relação entre o PaCO₂ e o deltaAG/deltaBic demonstrou uma associação significativa ($p < 0,001$) nos pacientes com acidose metabólica associada a alcalose metabólica (deltaAG/deltaBic $>1,6$) sendo, nestes casos, maior o valor de PaCO₂. Dados⁵² descrevem que com distúrbios ácido-base que alterem o pH, o corpo humano tende a sofrer alterações compensatórias de curto e longo prazo. No curto prazo do paciente com acidose metabólica, há imediata hiperventilação compensatória e queda dos níveis de CO₂. Por outro lado, a própria alcalose metabólica reduz o drive respiratório central e a ventilação minuto, como uma resposta ao CO₂ inspirado⁵³. Isso mostra que o componente de alcalose metabólica associada à acidose metabólica encontrado com o deltaAG/deltaBic $> 1,6$ levou a uma resposta esperada para o componente da alcalose metabólica e não da acidose metabólica, como seria esperado.

Um estudo⁵⁴ mostrou que ao estratificar acidoses nos pacientes de UTI, a maior mortalidade ocorreu naqueles com acidose combinada (metabólica + respiratória), seguido por acidose metabólica isolada e, por último, acidose respiratória isolada. A mortalidade no estudo atual apresentou relação significativa com a taxa deltaAG/deltaBic. Entretanto, os pacientes com acidose metabólica com AG elevado sem distúrbios associados obtiveram maior ocorrência de mortalidade na UTI em relação aos pacientes com distúrbios associados, mesmo estes pacientes apresentando somatória de desequilíbrio ácido-base. Isso pode ser explicado pelo fato de que os distúrbios associados (hiperclorêmia ou alcalose metabólica) podem ser causados por ações inadvertidas no intraoperatório, como excesso de solução salina⁵⁵ ou transfusão sanguínea⁵⁶. Devido a isso, a correção desses distúrbios durante a internação torna-se mais rápida e resolutiva, resultando em melhores desfechos para esses pacientes. Para o estudo atual foi demonstrada uma menor mortalidade no grupo com acidose hiperclorêmica em relação aos grupos sem distúrbio associado e com alcalose metabólica associada.

Outros estudos⁵¹ já demonstraram que a acidose metabólica hiperclorêmica está associada à lesão renal aguda e, devido a isso, esperava-se encontrar uma maior correlação desse desfecho neste grupo. Entretanto, no presente estudo a lesão renal teve uma maior presença nos pacientes com acidose metabólica com AG aumentado sem distúrbios associados e a correlação de lesão renal em UTI com o deltaAG/deltaBic < 1 não pôde ser verificada ($p = 0,3$). O não acontecimento deste fato pode se correlacionar com os cuidados em UTI nas primeiras 24 horas e possível correção deste distúrbio, por exemplo com o tipo de fluido usado na UTI influenciando neste ajuste⁵⁷.

Apesar dos resultados encontrados, há pontos fortes e fracos que necessitam ser enfatizados. Um principal fortalecimento sobre este estudo é que se trata de um estudo multicêntrico que pode evidenciar melhor generalização dos resultados. Adicionalmente, não foram encontrados estudos que façam esse tipo de abordagem especificamente para pacientes cirúrgicos. Contudo, o estudo é de caráter observacional, logo é apenas um formulador de hipóteses e não pode ser conectado definitivamente como causa do problema. Além disso, o estudo quando estratificado apresentou menor amostra, mas foram tratados estatisticamente os possíveis vieses. Adicionalmente, não foi levado em consideração o tratamento empregado nos pacientes no pós-operatório que poderiam mudar os desfechos, no entanto as análises apresentam associações significantes entre os distúrbios e os resultados clínicos mesmo após avaliação de 24 horas de pós-operatório.

7 CONCLUSÕES

A classificação deltaAG/deltaBic é útil para avaliar com maiores detalhes se os pacientes apresentam distúrbios mistos associados.

A acidose metabólica com AG aumentado sem distúrbio misto associado mostrou-se com pior mortalidade em 30 dias quando comparado aos outros grupos de acordo com a classificação deltaAG/deltaBic.

Os pacientes com acidose metabólica sem distúrbio misto associado de acordo com a classificação do deltaAG/deltaBic apresentaram maior risco de complicações cardiovasculares, assim como a somatória de todas as outras complicações avaliadas e maior mortalidade na UTI. Apesar disso, não houve diferença entre os tipos de acidose metabólica quanto ao tempo de internação hospitalar e em UTI.

Por estes motivos, a literatura atual necessita de mais estudos que nos ajudem a entender e expandir o conhecimento sobre o tema em questão, favorecendo, assim, uma melhor avaliação e cuidados aos pacientes cirúrgicos que necessitem de cuidados intensivos no pós-operatório.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. Zampieri FG, Ranzani OT, Azevedo LCP, Martins IDS, Kellum JA, Libório AB. Lactated Ringer Is Associated with Reduced Mortality and Less Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis*. *Crit Care Med*. 2016;44(12):2163-70.
2. Rocha PN. Uso de bicarbonato de sódio na acidose metabólica do paciente gravemente enfermo. *J Bras Nefrol*. 2009;297-306.
3. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Publ Gr*. 2010;6(5):274-85.
4. Rocha PN. Acidose metabólica em pacientes em hemodiálise: uma revisão. *J Bras Nefrol*. 2017;305-11.
5. Jabbour S. The ânion gap revisited. *Int J Clin Pract*. 2009;63(10):1408-9.
6. Basuli D, Roy S. Elevated Anion Gap Metabolic Acidosis With High Osmolar Gap and Increased Serum Acetone Level: A Case Report. *Cureus*. 2022;14(7):1-5.
7. Carmody JB, Norwood VF. A clinical approach to paediatric acid e base disorders. *Postgr Med J*. 2012;143-52.
8. Ckd DOF, Graded N. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):19-62.
9. Rastegar A. Use of the DeltaAG/DeltaHCO₃⁻ ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;18(9):2429-31.
10. Wang F, Butler T, Rabbani GH, Jones PK. The Acidosis of Cholera. *N Engl J Med*. 1986;315(25):1591-5.
11. 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.
12. Kimmoun A, Novy E, Auchet T, Ducrocq N, Levy B. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. *Crit Care*. 2015;19(1):175.
13. Seifter JL, Chang H-Y. Disorders of Acid-Base Balance: New Perspectives. *Kidney Dis*. 2016;2(4):170-86.
14. Kraut JA. Disturbances of acid-base balance and bone disease in end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2000;13(4):261-6.
15. Jurgensen JC, Whitehouse FW. "Anion-gap acidosis" complicating diabetic ketoacidosis. A commentary on diagnosis and management. *Henry Ford Hosp Med J*. 1969;17(4):311-4.
16. Gabow PA, Kaehny WD, Fennessey PV, Goodman SI, Gross PA, Schrier RW. Diagnostic importance of an increased serum anion gap. *N Engl J Med*. 1980;303(15):854-8.

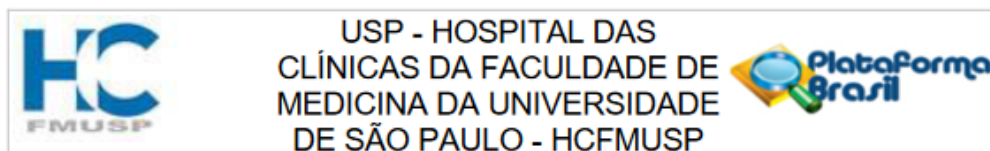
17. Xie K, Zheng C, Wang GM, Diao YF, Luo C, Wang E, Hu LW, Ren ZJ, Luo J, Ren BH, Shen Y. Association between delta anion gap and hospital mortality for patients in cardiothoracic surgery recovery unit: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2022;22(1):186.
18. Wrenn K. The delta (Δ) gap: An approach to mixed acid-base disorders. *Ann Emerg Med.* 1990;19(11):1310-3.
19. Jeffrey A. Kraut NEM. Serum Anion Gap: Its Uses and Limitations in Clinical Medicine. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;162-74.
20. Fernandez. The concept of bicarbonate distribution space: The crucial role. *Kidney Int Vol.* 1989;36:747-52.
21. Vanmassenhove J, Lameire N. Approach to the patient presenting with metabolic acidosis. *Acta Clin Belg.* 2018;00(00):1-7.
22. Lawton TO, Quinn A, Fletcher SJ. Perioperative metabolic acidosis : The Bradford Anaesthetic Department Acidosis Study. *J Intensive Care Soc.* 2018;0(0):1-7.
23. Mavrothalassitis O, Thind BS, Agrawal A. Case Report Four Acid-Base Disturbances in a Critically-Ill Patient Undergoing Emergent Abdominal Surgery. *Case Reports Crit Care.* 2022;2022:5-8.
24. Reddi AS. Acid-Base Disorders: Clinical Evaluation and Management. 1st ed. New Jersey: Ebook; 2020.
25. Association A diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes d 2013. *Diabetes Care.* 2013;36(October 2012).
26. Suzana Margareth Lobo ER, Knibel MF, Brandão N, Silva D, Páramo JAM, Nácul F. Epidemiology and outcomes of non-cardiac surgical patients in Brazilian intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(4):376-84.
27. Silva Júnior JM. Acidose metabólica em pacientes cirúrgicos de alto risco: importância prognóstica. Tese [doutorado em Ciências] Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina. São Paulo; 2015.
28. Wang R, Li J, Chen H, Xiao Z, Xu R, Hu Y, Chen S, Wang X, Zheng S. Preoperative albumin corrected anion gap is associated with in-hospital and long-term mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting in a retrospective cohort study. *J Thorac Dis.* 2022;14(12):4894-903.
29. Larkin BG, Zimmanck RJ. Interpreting Arterial Blood Gases Successfully. *AORN J.* 2015 Oct;102(4):343-54.
30. 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.

31. ASA House of Delegates. *ASA Physical Status Classification System*. American Society of anesthesiologists; 2020.
32. Sellers D, Srinivas C, Djaiani G. Cardiovascular complications after non-cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2018;73:34-42.
33. Valente Barbas CS, Ísola AM, de Carvalho Farias AM, Cavalcanti AB, Casati Gama AM, Magalhães Duarte AC, et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. parte 2. *J Bras Pneumol*. 2014;40(5):458-86.
34. Park JT. Postoperative acute kidney injury. *Korean J Anesthesiol*. 2017;258-66.
35. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-44.
36. Grottke O, Fries D, Nascimento B. Perioperatively acquired disorders of coagulation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):113-22.
37. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 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.
38. Valentim RAD. SPSS programs for the measurement of nonindependence in standard dyadic designs. *Behav Res Methods*. 2009;41(1):47-54.
39. 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.
40. Rudkin SE, Grogan TR, Treger RM. The Δ Anion Gap/ Δ Bicarbonate Ratio in Early Lactic Acidosis: Time for Another Delta? *Kidney360*. 2020;2(1):20-25.
41. Kim MJ, Kim YH, Sol IS, Kim SY, Kim JD, Kim HY, Kim KW, Sohn MH, Kim KE. Serum anion gap at admission as a predictor of mortality in the pediatric intensive care unit. *Sci Rep*. 2017;7(1):1456.
42. Brenner E, Angeles L, Angeles L. Clinical Significance of the Elevated Anion Gap. *Am J Med*. 1985;79:289-96.
43. Kim HJ. Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment. *Electrolyte Blood Press*. 2021;5997:29-37.
44. Matyukhin I, Patschan S, Ritter O, Patschan D. Etiology and Management of Acute Metabolic Acidosis: An Update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):523-531.
45. Toyonaga Y, Kikura M. Hyperchloremic acidosis is associated with acute kidney injury after abdominal surgery. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(9):720-727.

46. 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):1-9.
47. Raikou VD Md PhD. Metabolic acidosis status and mortality in patients on the end stage of renal disease. *J Transl Int Med*. 2016;4(4):170-7.
48. Collister D, Ferguson TW, Funk SE, Reaven NL, Mathur V, Tangri N. Metabolic Acidosis and Cardiovascular Disease in CKD. *Kidney Med*. 2021;3(5):753-761.e1.
49. 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 β -adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care*. 2012;16(4):R153.
50. Ibrahim I, Chor WP, Chue KM, Tan CS, Tan HL, Siddiqui FJ, Hartman M. Is arterial base deficit still a useful prognostic marker in trauma? A systematic review. *Am J Emerg Med*. 2016;34(3):626-35.
51. Knutzen L, Svirko E, Impey L. The significance of base deficit in academic term neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):373.e1-7.
52. Berend K. Diagnostic Use of Base Excess in Acid-Base Disorders. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1419-1428.
53. Oppersma E, Doorduyn J, van der Hoeven JG, Veltink PH, van Hees HWH, Heunks LMA. The effect of metabolic alkalosis on the ventilatory response in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2018;249(December 2017):47-53.
54. Mochizuki K, Fujii T, Paul E, Anstey M, Uchino S, Pilcher DV, Bellomo R. Acidemia subtypes in critically ill patients: An international cohort study. *J Crit Care*. 2021;64:10-7.
55. Astapenko D, Navratil P, Pouska J, Cerny V. Clinical physiology aspects of chloremia in fluid therapy: a systematic review. *Perioper Med (Lond)*. 2020;9(1):40.
56. Emmett M. Metabolic Alkalosis: A Brief Pathophysiologic Review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(12):1848-56.
57. Zampieri FG, Park M, Ranzani OT, Maciel AT, De Souza HP, Da Cruz Neto LM, Silva FP. Ânion gap corrigido para albumina, fosfato e lactato é um bom preditor de íon gap forte em pacientes enfermos graves: Estudo de coorte em nicho. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(3):205-11.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação do projeto na plataforma Brasil

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da correlação delta ânion gap / delta bicarbonato no desfecho em uti de pacientes submetidos a cirurgias de grande porte

Pesquisador: João Manoel Silva Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 28520820.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.849.544

Apresentação do Projeto:

O valor do ânion Gap (AG) nos ajuda a interpretar a causa de um determinado distúrbio ácido-base. O bicarbonato corporal é parte do sistema tampão para neutralizar os ácidos corporais e tem papel fundamental no equilíbrio ácido-base. Considerando que ao aumentar a quantidade de ácidos corporais espera-se uma variação equivalente de bicarbonato (HCO_3^-), avalia-se a variação do AG (delta AG) pela variação do bicarbonato

(Delta Bic). Valores fora da faixa considerada normal podem indicar precocemente se um distúrbio ácido-base tem outro distúrbio associado e sugerir possíveis etiologias com mais precisão Serão incluídos 310 pacientes.

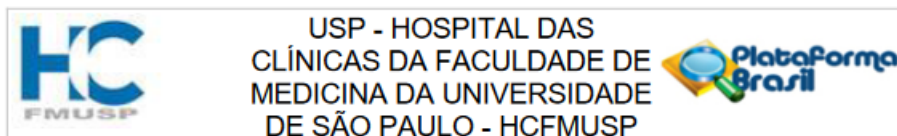
Objetivo da Pesquisa:

Analisar em pacientes com acidose metabólica comparado a pacientes sem acidose a relação dos valores de Delta AG / Delta Bic com surgimento de complicações durante internação na UTI em pacientes cirúrgicos de alto risco. Objetivo secundário: Correlacionar os valores da relação Delta AG / Delta Bic com a avaliação usual de ânion gap e verificar mortalidade na UTI, hospitalar, tempo de internamento na UTI e no hospital em pacientes cirúrgicos de alto risco.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos benefícios é justificar e comprovar a utilização de um score pouco utilizado que possibilite o diagnóstico e tratamento de forma precoce de distúrbios metabólicos associados. Em

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.849.544

relação aos riscos não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto viável do âmbito do paciente, com TCLE, podendo mostrar benefícios quanto às complicações decorrentes dos distúrbios acido-base nos pacientes, necessitam de acompanhamento com os exames laboratoriais: Amostras de sangue destinadas à realização de dosagem de bioquímica e gasometrias arteriais foram padronizadas para a mesma coleta e análise laboratorial em todos hospitais envolvidos. Todos os pacientes selecionados do estudo com CAAE - 0084.1.338.000-09 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) Cloro.

Seguimento Todos os pacientes selecionados do estudo com CAAE - 0084.1.338.000-09 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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dentro da metodologia proposta, foram definidos os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes que estarão nesta pesquisa. Os termos de apresentação estão adequados.

Recomendações:

Os eventos adversos deverão ser notificados a esta comissão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo supra citado foi analisado e elaborado pela equipe e o pesquisador responsável de acordo com o embasamento científico e as normas da pesquisa e instituição e os pesquisadores assumem a responsabilidade quanto a todas as questões técnicas, os riscos e notificação dos eventos adversos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2861-7585 Fax: (11)2861-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.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 z 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, além 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)