

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

Lílian Rodrigues Henrique, Micaela Bianchini Souza e Riad Mahmoud El Kadri

Avaliação prognóstica da acidemia grave em pacientes criticamente doentes

Porto Alegre
2023

Lílian Rodrigues Henrique
Micaela Bianchini Souza
Riad Mahmoud El Kadri

Avaliação prognóstica da acidemia grave em pacientes criticamente doentes

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Residência Médica de Clínica Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.
Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Helena Rech
Co-orientador: Prof. Dr. Márcio Manozzo Boniatti

Porto Alegre
2023

CIP - Catalogação na Publicação

Henrique, LÍlian Rodrigues, Souza, Micaela Bianchini;
El Kadri, Riad Mahmoud

Avaliação prognóstica da acidemia grave em
pacientes criticamente doentes / Souza, Micaela
Bianchini; El Kadri, Riad Mahmoud Henrique, LÍlian
Rodrigues. -- 2023.

40 f.

Orientador: Tatiana Helena Rech.

Coorientador: Márcio Manozzo Boniatti.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Programa de residência Médica em Clínica
Médica , Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Acidose. 2. Extrema. 3. Subtipos. 4. Stewart. 5.
Terapia Intensiva. I. Rech, Tatiana Helena, orient.
II. Boniatti, Márcio Manozzo, coorient. III. Título.

Lílian Rodrigues Henrique, Micaela Bianchini Souza, Riad Mahmoud El Kadri

Avaliação prognóstica da acidemia extrema em paciente criticamente doentes

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica e aprovado em sua forma final pelo Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Porto Alegre, 15 de fevereiro de 2023.

Banca examinadora

Prof. Dr. Renato Gorga Mello
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Profa. Dra. Simone M. Wajner
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, 2023

RESUMO

Acidose é uma condição potencialmente fatal e o conhecimento sobre acidose extrema no cenário da doença crítica é incompleto e pouco estudado. Com isso, o presente estudo propõe-se a realizar uma análise do perfil dos pacientes criticamente doentes com acidose extrema. Uma coorte retrospectiva dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva nos últimos 10 anos com gasometria arterial com pH inferior a 7,0 foi realizada. Dados clínicos e análises de gases sanguíneos foram obtidos de prontuários eletrônicos. O desfecho primário foi a mortalidade intra-hospitalar. Os desfechos secundários foram necessidade de vasopressores, ventilação mecânica (VM) e/ou terapia renal substitutiva (TRS), tempo gasto em VM e TRS e tempo de permanência na UTI e no hospital. Além disso, a abordagem simplificada do método de Stewart para avaliação de distúrbios ácido-básicos foi aplicada para analisar as causas da acidose. No período de janeiro de 2012 a dezembro de 2021 houve 371 gasometrias arteriais com pH menor que 7,0 em 231 pacientes. A acidose metabólica foi o subtipo mais frequente. A mortalidade geral foi de 42,8% (n=95). Não houve diferença na mortalidade entre os grupos com distúrbios primários respiratórios, metabólicos ou mistos, mas a necessidade de vasopressores, a necessidade e a duração da VM e o tempo de permanência no hospital e na UTI foram diferentes entre os grupos. Pacientes com acidose extrema causada por ânions não medidos com lactato ≥ 4 mmol/L tiveram maior mortalidade em comparação com pacientes com acidose extrema causada por ânions não medidos com lactato < 4 mmol/L.

Palavras-chave: Acidose extrema; paciente criticamente doente; prognóstico; método de Stewart.

ABSTRACT

Acidosis is a potentially fatal condition and knowledge about extreme acidosis in the setting of critical illness is incomplete and not well understood. With this, the present study proposes to analyze the profile of critically ill patients with extreme acidosis. A retrospective cohort of patients admitted to the intensive care unit in the last 10 years with arterial blood gas pH below 7.0 was performed. Clinical data and blood gas analyzes were obtained from electronic medical records. The primary outcome was in-hospital mortality. Secondary outcomes were need for vasopressors, mechanical ventilation (MV) and/or renal replacement therapy (RRT), time spent on MV and RRT, and length of stay in the intensive care unit (ICU) and hospital. In addition, a simplified Stewart approach to acid-base disorders was applied to analyze the causes of acidosis. From January 2012 to December 2021 there were 371 arterial blood gasses with pH less than 7.0 in 231 patients. Metabolic acidosis was the most frequent subtype. Overall mortality was 42.8% (n=95). There was no difference in mortality between groups with primary respiratory, metabolic, or mixed disorders, but the need for vasopressors, the need for and duration of MV, and the length of stay in the hospital and ICU were different among groups. Patients with extreme acidosis caused by unmeasured anions with lactate ≥ 4 mmol/L had higher mortality compared with patients with extreme acidosis caused by unmeasured anions with lactate < 4 mmol/L.

Keywords: Extreme acidosis; critical illness; prognosis; Stewart approach.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Tampão de bicarbonato	10
Figura 2 – Equação de Henderson Hasselbalch	11
Figura 3 – Equação de Stewart.	11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Baseline	22-23
Tabela 2 - Acidosis profile	25
Tabela 3 - Outcomes	27
Tabela 4 - Risk of death from SAPS 3, age and risk of death by type of primary disorder in relation to metabolic acidosis.	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

pH	Potencial hidrogeniônico/ Potential hydrogen
ICU	Intensive care unit
MV	Mechanical ventilation
VM	Ventilação mecânica
RRT	Renal replacement therapy
TSR	Terapia substitutiva renal
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
CO ₂	Gás carbônico
PaCO ₂	Pressão parcial de CO ₂ / partial pressure of carbon dioxide
SDI	Strong ion difference
UTI	Unidade de terapia intensiva
SAPS 3	Simplified Acute Physiology Score 3
SD	Standard deviation
FIPE	Fundo de incentivo à Pesquisa e Ensino
BMI	Body mass index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CI	Confidence interval

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 DESENVOLVIMENTO	17
2.1 INTRODUCTION	17
2.2 MATERIAL AND METHODS	18
2.3 RESULTS	21
2.4 DISCUSSION	29
2.5 REFERENCES	32
3 CONCLUSÃO	37

1 INTRODUÇÃO

O funcionamento do organismo humano é o resultado de reações químicas a nível molecular e o bom funcionamento celular é dependente das condições físico-químicas do ambiente. Nesse sentido, a manutenção da concentração de íons H^+ , mensurada por meio do pH, é essencial para a manutenção da homeostase [1]. Embora haja uma grande produção de ácidos no funcionamento celular, as concentrações de íons H^+ são baixas e constantes, devido aos mecanismos de defesa do organismo, baseados em três componentes: o sistema tampão, o centro respiratório e a excreção renal. Os tampões são a primeira linha de defesa contra a acidose, que tem a função de tamponar os íons H^+ até sua via final de excreção e reabsorção, seja pulmonar ou renal [2].

O sistema de tampão extracelular mais importante do organismo é o tampão de bicarbonato (HCO_3^-) [1-2]. Ele consiste em uma solução de água que contém dois componentes: um ácido fraco, o H_2CO_3 , e um sal bicarbonatado, como o $NaHCO_3$ (Figura 1) [1]. Na presença de um ácido forte, como o HCl , o aumento de íons H^+ é tamponado pelo HCO_3^- , com produção de CO_2 e H_2O , que estimula o centro respiratório para a eliminação de CO_2 . Já na presença de uma base forte, o OH^- reage com solução tampão de bicarbonato formando HCO_3^- adicional. O consumo de CO_2 na produção de bicarbonato, deprime o centro respiratório buscando um aumento na concentração de CO_2 . [1]

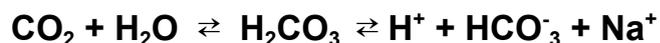


Figura 1. Tampão de bicarbonato.

A acidemia é definida, de acordo com abordagem fisiológica tradicional da teoria da neutralidade de Henderson Hasselbalch (Figura 2), como o acúmulo de ácido (CO_2) ou a perda da reserva alcalina (HCO_3^-) do sangue e dos tecidos e mensurada pelo pH (co-logaritmo da atividade dos íons hidrônio) plasmático menor que 7,35 [3-4]. A acidemia divide-se em causas respiratórias e causas metabólicas. A acidose respiratória decorre do acúmulo de CO_2 , um ácido volátil, como evento desencadeador da acidose. A fisiopatologia para este distúrbio se alicerça na disfunção respiratória aguda do tipo II, em que o mecanismo de eliminação de CO_2

está prejudicado. Já a acidose metabólica ocorre pelo acúmulo de ácidos não voláteis, que é mensurada pela redução de bicarbonato pelo método fisiopatológico tradicional [5].



Figura 2. Equação de Henderson Hasselbalch.

Contudo, essa avaliação é limitada, uma vez que a mensuração do bicarbonato é produto do pH e da pCO₂ sendo assim uma variável dependente. Ou seja, não há como avaliar uma acidose metabólica de forma independente. Nesse sentido surgiram métodos alternativos e aditivos de avaliação das alterações ácido-básicas, entre eles o excesso de base (do inglês, *base excess*) e o método de Stewart de [6-7]. O excesso de base é definido como a quantidade de ácido forte que deve ser adicionado à amostra de sangue para que ela retorne a um pH de 7,4 [8]. Nenhuma alteração do excesso de base metabólica é esperada com alterações respiratórias agudas e para alterações respiratórias crônicas existe correção de 0,4 mmol/l para cada 1 mmHg na pressão parcial de dióxido de carbono [21]. Salienta-se que PaCO₂ e pH são as únicas mensuradas diretamente, sendo HCO₃⁻ e o excesso de base variáveis derivadas. Nesse sentido, por entender a abordagem centrada no bicarbonato confusa e inadequada, o fisiologista canadense Peter Stewart propôs uma abordagem da fisiologia ácido-básica dos fluidos corporais centrada na dissociação da água, onde ele introduz o termo SDI (do inglês, *strong ion difference*), que é a diferença entre da concentração de cátions fortemente dissociáveis menos a concentração de ânions fortemente dissociáveis [7,22]. O pH de qualquer fluido corporal é uma função da dissociação da água modificada por PCO₂, outros ácidos fracos e certos eletrólitos. Assim estabeleceu seis equações que, em equilíbrio simultâneo, e sob as restrições das Leis de Ação em Massa, Conservação de Massa e Neutralidade Elétrica podem ser usadas para definir a relação PCO₂/pH, conforme a figura abaixo [22].

$$[\text{H}^+]^4 + ([\text{SID}^+] + K_a) [\text{H}^+]^3 + [K_a ([\text{SID}^+] - [\text{A}_{\text{TOT}}]) - K_w' - K_1'S \text{PCO}_2][\text{H}^+]^2 - [K_a (K_w' + K_1'S \text{pCO}_2) - K_3K_1'S \text{pCO}_2][\text{H}^+] - K_aK_3K_1'S \text{pCO}_2 = 0$$

Figura 3. Equação de Stewart.

Sumarizando as equações, se chega à conclusão que as concentrações de bicarbonato e de íons de hidrogênio (pH) são dependentes de três variáveis de controle independentes: 1- a pressão parcial de CO₂ (componente respiratório); 2- a diferença de íons fortes; 3- a concentração total de ácido fraco em associação com as constantes de dissociação dos ácidos fracos e da água [9]. Íons fortes são aqueles que estão completamente dissociados em uma solução. A diferença de íons fortes é medida pela soma dos cátions com dissociação completa no plasma (sódio, potássio, cálcio e magnésio) menos os ânions com dissociação completa no plasma (cloreto e lactato). Com base no princípio da eletroneutralidade, presume-se que o íon que preenche a diferença de íons fortes de forma majoritária é o bicarbonato (variável dependente) [4]. Ácidos fracos são ácidos parcialmente dissociados (albumina e fosfato) e também contribuem para alterações do pH e do bicarbonato. Assim, a acidose metabólica é causada por uma diminuição da diferença de íons fortes e um aumento na concentração total de ácido fraco [7].

Um método simplificado combina a avaliação do excesso de base e a abordagem de Stewart com o escopo de facilitar a avaliação da acidose metabólica à beira do leito, onde o excesso de base é inferido com base na diferença entre íons fortes, ressaltando a importância do lactato com ânion forte, e ácidos fracos, sobretudo a albumina, podendo ser simplificada na seguinte equação: $\text{base excess} = [\text{Na} - \text{Cl} - 35] + [1 - \text{lactato}] + [0,25 \times 42 - \text{albumina}] + \text{outros íons}$. O objetivo dessa avaliação é a melhor compreensão da acidose metabólica em pacientes com múltiplas doenças associadas, nos quais diversas condições poderiam gerar o distúrbio. Ao se identificar a causa do distúrbio, o manejo clínico mais adequado é possível [21]. Por exemplo, frente a um paciente em ventilação mecânica e cirrose hepática que realizou reanimação com solução salina e apresenta a seguinte gasometria arterial e eletrólitos: pH 7,2, PCO₂ 40 mmHg, bicarbonato 15 mmol/l, lactato 5 mmol/l, sódio 133 mmol/l, cloreto 110 mmol/l e albumina 22 g/l, à primeira vista a acidose metabólica tem causa presumida na hiperlactatemia, mas a análise pelo método de Stewart simplificado mostra que a diferença de íons fortes é o fator com maior impacto na acidose do paciente, que pode ser consequência da ressuscitação com solução salina com indução de acidose hiperclorêmica.

Acidose é uma condição potencialmente fatal, que afeta o funcionamento de diversos sistemas orgânicos e tem elevada incidência em pacientes em unidades de

terapia intensiva (UTI), com taxas que chegam a 40% em alguns estudos [10-11]. Acidemia grave é definida pela presença de pH plasmático $<7,2$, que se associa a alta mortalidade [11]. Acidemia com pH extremo abaixo de 7,0 é geralmente fatal, salvo em casos de cetoacidose diabética [23]. Tem-se debatido se a acidose é um marcador de disfunção orgânica ou um fator independentemente relacionado a ela. [11]. Grandes reduções do pH afetam a distribuição de cargas de proteínas, podendo levar à desnaturação proteica, com um potencial catastrófico para o organismo [12]. Estudos em modelos animais comprovaram o efeito deletério da acidose, como a redução da contratilidade cardíaca e redução de resposta dos receptores adrenérgicos às catecolaminas. Além disso, a hipercapnia aguda gera redução de contratilidade diafragmática e aumento do fluxo sanguíneo cerebral, estando relacionada a aumento da pressão intracraniana e à perda de consciência e convulsões [13]. Além dessas evidências em modelos animais, um estudo recente em humanos mostrou os efeitos nocivos da acidemia na função cardíaca, avaliada pela técnica de termodiluição transpulmonar com análise integrada do débito cardíaco pelo contorno do pulso (PiCCO™; Pulsão, Grupo Maquet Getinge, Feldkirchen, Alemanha), de uma coorte de pacientes graves no Reino Unido [14]. Neste estudo, um ponto de corte de pH de 7,28 diferenciou dois grupos, separando-os por gravidade dos parâmetros cardíacos avaliados.

Embora haja um amplo entendimento fisiológico dos malefícios da acidose no funcionamento celular, existem algumas evidências clínicas de que certo grau de acidose possa ser benéfica em alguns contextos [15-16]. O efeito protetor da hipercapnia permissiva na lesão pulmonar, por exemplo, foi atenuado em estudos experimentais quando houve tamponamento do pH, inferindo, dessa forma, um papel da acidose *per se* [17]. Nesse sentido, existe discussão sobre o manejo ideal da acidose no contexto de doença crítica aguda. Considerando a teoria da neutralidade, seria esperado que em um contexto de acidemia, a suplementação de uma solução tampão teria benefício, com melhora de desfechos clínicos. Contudo, as evidências são controversas. No BICAR-ICU trial, um estudo multicêntrico com 389 pacientes, avaliou a reposição de bicarbonato de sódio para manejo da acidose, não havendo diferença no desfecho composto de morte por qualquer causa em 28 dias ou disfunção orgânica nova em sete dias [18]. A falta de associação clara entre acidose plasmática e acidose celular parece ser o principal fator da compreensão incompleta dos distúrbios ácido-básicos no cenário da doença crítica [13].

Existe um conhecimento incompleto da acidose extrema ($\text{pH} < 7,0$) no cenário da doença crítica e entender sua incidência e associação com desfechos clínicos é importante para a melhor compreensão do metabolismo da doença crítica, orientando investigações futuras. Com isso, o presente estudo propõe-se a realizar uma análise do perfil dos pacientes criticamente doentes com acidose com pH extremo e os desfechos da doença crítica, como mortalidade, taxa de disfunção orgânica, tempo de hospitalização e suporte de vida, como o uso de ventilação mecânica e de terapia de substituição renal. Além disso, não há estudos de avaliação da acidose extrema pelo método de Stewart e sua relação com prognóstico entre os subgrupos de causa de acidose em pacientes criticamente doentes.

1.1 REFERÊNCIAS

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006
2. McNamara J, Worthley LI. Acid-base balance: part I. Physiology. *Crit Care Resusc.* 2001;3(3):181-187.
3. Henderson LJ. The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 1907; 18: 427–448
4. Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1821-1831. doi:10.1056/NEJMra1215672
5. Dzierba AL, Abraham P. A practical approach to understanding acid-base abnormalities in critical illness [published correction appears in *J Pharm Pract.* 2011 Oct;24(5):515]. *J Pharm Pract.* 2011;24(1):17-26. doi:10.1177/0897190010388153
6. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1264-1270. doi:10.1097/01.CCM.0000259536.11943.90
7. Story DA. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base. *Crit Care.* 2004;8(4):253-258. doi:10.1186/cc2861
8. Kofstad J. Base excess: a historical review-has the calculation of base excess been more standardised the last 20 years?. *Clin Chim Acta.* 2001;307(1-2):193-195. doi:10.1016/s0009-8981(01)00427-2

9. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61(12):1444-1461. doi:10.1139/y83-207
10. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts. *N Engl J Med.* 1998;338(1):26-34. doi:10.1056/NEJM199801013380106
11. Jung B, Rimmelé T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care.* 2011;15(5):R238. doi:10.1186/cc10487
12. Dill KA, Shortle D. Denatured states of proteins. *Annu Rev Biochem.* 1991;60:795-825. doi:10.1146/annurev.bi.60.070191.004051
13. Gehlbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers. *Crit Care.* 2004;8(4):259-265. doi:10.1186/cc2865
14. Rodríguez-Villar S, Kraut JA, Arévalo-Serrano J, et al. Systemic acidemia impairs cardiac function in critically ill patients. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100956. Published 2021 Jun 29. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100956
15. Nomura F, Aoki M, Forbess JM, Mayer JE Jr. Effects of hypercarbic acidotic reperfusion on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. *Circulation.* 1994;90(5 Pt 2):II321-II327.
16. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
17. Ijland MM, Heunks LM, van der Hoeven JG. Bench-to-bedside review: hypercapnic acidosis in lung injury--from 'permissive' to 'therapeutic'. *Crit Care.* 2010;14(6):237. doi:10.1186/cc9238
18. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2018 Dec 8;392(10163):2440]. *Lancet.* 2018;392(10141):31-40. doi:10.1016/S0140-6736(18)31080-8
19. Loiselle FB, Casey JR. Measurement of Intracellular pH. *Methods Mol Biol.* 2010;637:311-331. doi:10.1007/978-1-60761-700-6_17

20. Galifianakis NV, Placantonakis DG, Chesler M. Intracellular pH Measurements in Glioblastoma Cells Using the pH-Sensitive Dye BCECF. *Methods Mol Biol.* 2018;1741:103-109. doi:10.1007/978-1-4939-7659-1_8
21. Story DA. Stewart Acid-Base: A Simplified Bedside Approach. *Anesth Analg.* 2016;123(2):511-515. doi:10.1213/ANE.0000000000001261
22. Morgan TJ. The Stewart approach--one clinician's perspective. *Clin Biochem Rev.* 2009;30(2):41-54.
23. Allyn J, Vandroux D, Jabot J, et al. Prognosis of patients presenting extreme acidosis (pH <7) on admission to intensive care unit. *J Crit Care.* 2016;31(1):243-248. doi:10.1016/j.jcrc.2015.09.025

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 INTRODUCTION

Potential hydrogen (pH) corresponds to the molar concentration of hydronium cations in a solution. A range of serum pH between 7.35 - 7.45 is considered normal [1]. The maintenance of this narrow range results from the intersection of buffer systems with the hydrogen ion excretion pathways (renal or respiratory) [2]. The dysregulation of this finetune acid-base balance leads to deleterious effects in physicochemical reactions in the organism, being potentially fatal.

In addition to the insult leading to acidemia, changes in hemodynamic, respiratory, and immune function are direct complications associated with the state of acidosis [3-4,6]. Thus, in cases of severe and extreme acidosis, the direct administration of tampons to correct the disorder is controversial [7]. Case series of patients with extreme acidosis reported high mortality rates [4,5], but with little information about the type of acidosis, underlying causes, associated comorbidities, and treatment. A retrospective study showed that the use of bicarbonate occurs more frequent in more severe patients, with no benefit associated with its use [10]. Moreover, the BICAR-ICU study, which aimed to evaluate whether sodium bicarbonate infusion would improve outcomes in critically ill patients with severe metabolic acidosis (pH <7.2) showed no benefit in survival or multiorgan dysfunction, except for a benefit in mortality in a prespecified subgroup of patients with acute renal failure [8]. Even in patients with respiratory acidosis, the use of buffer solutions is questionable [9]. Then, the impact of tampon use in severe and extreme acidosis needs further studies, with no guidelines for management at the present [10].

Besides the uncertainties regarding treatment, the most appropriate approach to diagnose acidosis, especially metabolic acidosis, is a matter of debate [2,11-12]. The traditional acid-base calculation uses serum bicarbonate level, anion gap, and base excess for analysis. The Stewart approach proposes that pH is determined by three independent controllers of acid-base status: the partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), the strong ion difference (SID), and the total amount of nonvolatile weak acids [12]. The Stewart approach adds to the traditional model by analyzing each variable independently to indicate the cause of the acid disorder [13]. Moreover, hypoalbuminemia, a common condition in critically ill patients, may lead to errors in the analysis of acidosis using traditional methods [2,11-13]. Comparisons of the traditional method with the Stewart approach shows that the latter is superior, both in identifying metabolic acidosis and grading the severity of the disorder [14].

Disturbances in acid-base balance, especially acidosis, are very common in critically ill patients [3]. However, data on extreme acidosis defined as a pH <7 is lacking [4,5]. This study aims to evaluate the impact of extreme acidosis subtypes on mortality and clinical outcomes of critically ill patients.

2.2 MATERIAL AND METHODS

Population

This is a single center retrospective cohort study developed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary university hospital with 45 mixed medical-surgical ICU beds. We conducted an electronic search to identify critically ill patients with extreme acidosis defined as a pH <7.0 [4]. Patients were considered eligible if they were >18 years, were admitted to the ICU, and had at least one arterial blood gas analysis with pH <7.0. Each patient was included once. Patients with more than one

gasometry with pH <7.0, the first one was analyzed. The main exclusion criteria was previously defined end-of-life directions, data error as venous or non-patient collection, and missing primary outcome data. The study was approved by the Ethics Committee at Hospital Clínica de Porto Alegre and was in agreement with the Helsinki Declaration. Informed consent was waived by the institution for reasons of the retrospective design and anonymization of patient identifiers before analysis.

Data collection

Clinical and laboratory data were obtained from electronic medical records for all patients. Variables included age, gender, ethnicity, body mass index (BMI), comorbidities, reason for ICU admission, presence of sepsis, occurrence of cardiac arrest, relationship between acidosis and an immediate post-cardiac arrest period, bicarbonate infusion to correct acidosis, and the definition of the cause of acidosis according to the traditional method and the simplified Stewart approach. Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), ranging theoretically from a minimum of 0 points to a maximum of 271 points was used to score disease severity [15]. Arterial blood gas analyses, serum electrolytes, and albumin values were recorded. Blood gas analyses were performed on a ABL800 flex system (Radiometer Ibérica, Madrid, Spain). The number of arterial blood gas analyses with extreme acidosis (pH<7.0) was computed for each patient. We classified acidosis according to previous studies, as follows: 1- metabolic disorder if PaCO₂ <40 mmHg and HCO₃⁻ <24 mmol/L; 2- respiratory disorder if PaCO₂ >40 mmHg and HCO₃⁻ >24 mmol/L; 3- mixed metabolic and respiratory disorder if PaCO₂ >40 mmHg and HCO₃⁻ <24 mmol/L [4]. The anion gap was considered increased if >12mEq/L [2]. A simplified Stewart approach was applied for gas analysis using a calculator for smartphones (Stewart Acid-Base,

Brazil) [16] to classify acidosis according to the presence of unmeasured anions, chloride, or lactate. The independent variable with the greatest impact on acidosis was considered as the cause of acidosis.

Outcomes

In-hospital mortality was the primary outcome. The secondary outcomes were need for vasopressors, mechanical ventilation (MV), and/or renal replacement therapy (RRT), time spent on MV and/or on RRT, and length of ICU and hospital stay.

Statistical analysis

Considering a total mortality rate of 54% [7] we estimated a sample size of 646 patients (316 patients with respiratory, 264 with metabolic, and 61 with mixed acidosis subtypes) to find a 20% reduction in mortality in patients with respiratory acidosis [17], with a power of 80% and an alpha-error of 5%.

Categorical variables were expressed as percentages. Data were expressed as mean and standard deviation (SD) if normally distributed, or as median and interquartile range otherwise. Patients were classified according to the primary disorder as having respiratory, metabolic, or mixed acidosis. Groups were compared using one-way analysis of variance with Bonferroni's post-hoc test, Kruskal–Wallis test, or chi-square test as appropriate. To assess the impact of the primary disorder subtype on mortality, we constructed a multivariate logistic regression model adjusting for age and SAPS 3 score, variables with biological plausibility to associate with the primary outcome. Values were considered statistically significant if $p < 0.05$. Statistical analyses were conducted in SPSS 23.0 (Chicago, IL, USA).

2.3 REFERENCES

1. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances [published correction appears in *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1948]. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1434-1445. doi:10.1056/NEJMra1003327
2. 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):2246-2251. doi:10.1164/ajrccm.162.6.9904099
3. 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. doi:10.1186/cc3987
4. Allyn J, Vandroux D, Jabot J, et al. Prognosis of patients presenting extreme acidosis (pH <7) on admission to intensive care unit. *J Crit Care*. 2016;31(1):243-248. doi:10.1016/j.jcrc.2015.09.025
5. Paz Y, Zegerman A, Sorkine P, Matot I. Severe acidosis does not predict fatal outcomes in intensive care unit patients: a retrospective analysis. *J Crit Care*. 2014;29(2):210-213. doi:10.1016/j.jcrc.2013.11.007
6. Dragic S, Momcicevic D, Zlojutro B, et al. Successful Outcomes of Critically Ill Patients with Extreme Metabolic Acidosis Treated with Structured Approach: Case Series. *Clin Med Insights Case Rep*. 2021;14:11795476211025138. Published 2021 Jun 27. doi:10.1177/11795476211025138
7. Jung B, Rimmele T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care*. 2011;15(5):R238. doi:10.1186/cc10487

8. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2018 Dec 8;392(10163):2440]. *Lancet*. 2018;392(10141):31-40. doi:10.1016/S0140-6736(18)31080-8
9. Adrogué HJ, Madias NE. Alkali Therapy for Respiratory Acidosis: A Medical Controversy. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(2):265-271. doi:10.1053/j.ajkd.2019.05.029
10. Fujii T, Udy AA, Nichol A, et al. Incidence and management of metabolic acidosis with sodium bicarbonate in the ICU: An international observational study. *Crit Care*. 2021;25(1):45. Published 2021 Feb 2. doi:10.1186/s13054-020-03431-2
11. Dzierba AL, Abraham P. A practical approach to understanding acid-base abnormalities in critical illness [published correction appears in *J Pharm Pract*. 2011 Oct;24(5):515]. *J Pharm Pract*. 2011;24(1):17-26. doi:10.1177/0897190010388153
12. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1264-1270. doi:10.1097/01.CCM.0000259536.11943.90
13. Story DA. Stewart Acid-Base: A Simplified Bedside Approach. *Anesth Analg*. 2016;123(2):511-515. doi:10.1213/ANE.0000000000001261
14. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med*. 2009;35(8):1377-1382. doi:10.1007/s00134-009-1496-2

15. Moreno RP, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005;31:1345–1355. doi: 10.1007/s00134-005-2763-5.
16. Zion Tech. (2021). Stewart Acid-Base (Version 1.0) [Mobile app]. Google Play Store. (<https://apps.apple.com/br/app/stewart-acid-base/id1582197225>).
17. Mochizuki K, Fujii T, Paul E, et al. Acidemia subtypes in critically ill patients: An international cohort study. *J Crit Care.* 2021;64:10-17. doi:10.1016/j.jcrc.2021.02.006

3 CONCLUSÃO

A acidose é uma condição potencialmente fatal, sobretudo quando em valores extremos. [1-2]. É descrito na literatura que a acidose *per se* pode afetar a performance cardiovascular [3-4], gerar desnaturação proteica [5] e alterações do estado mental [6]. Nesse sentido, considerando a acidose como uma causa de disfunção orgânica e não apenas como um marcador de gravidade, tem se discutido o benefício da correção da acidose no cenário da doença crítica [3-7].

Por outro lado, tem-se avançado o conhecimento sobre a ventilação protetora, que demonstra desfechos positivos em contexto de acidose [8]. Atualmente se advoga o conceito de acidemia permissiva no cenário da síndrome da angústia respiratória aguda, sendo discutido até mesmo efeitos vantajosos dessa condição [9]. Essas evidências geram questionamentos sobre se a acidose do tipo respiratória difere da acidose metabólica, com efeitos distintos no organismo.

A comparação direta dos subtipos de acidose é escassa na literatura. Se percebe, porém, que a mortalidade em estudos com pacientes com acidose metabólica e mista é maior que a mortalidade em estudos com pacientes com acidose respiratória [3,10]. Um estudo recente e multicêntrico que avaliou os subtipos de acidose em pacientes críticos demonstrou que a mortalidade é menor nos pacientes com acidose respiratória [11]. Diante disso, identificar corretamente o subtipo de acidose no paciente crítico é crucial não só para seu correto manejo, mas também pelo impacto prognóstico sugerido pelas evidências atuais. O método de Stewart tem sido descrito como uma ferramenta útil na diferenciação dos fatores causais da acidose, bem como na quantificação da atuação de cada um deles [12].

Não se encontrou dados na literatura da avaliação do impacto dos subtipos de acidose quando em valores extremos de pH (<7,0). Os estudos sobre esta condição são pequenos devido a sua baixa incidência e demonstram alta mortalidade [1-2]. O perfil da acidose extrema também é pouco estudado. Questiona-se se níveis tão baixos de pH teriam um efeito deletério independente, ou se nesses níveis de acidose o subtipo deixa de ser relevante, não impactando nos desfechos.

O subtipo mais frequente em nossa amostra foi a acidose mista e foi possível diferenciar causas de admissão em UTI para cada subtipo de acidose. Não houve diferença de mortalidade entre os subtipos. Contudo, a amostra tem cerca de 30% do tamanho esperado, tendo assim um baixo poder estatístico para confirmação de nossos achados. A baixa incidência de casos de acidose extrema torna desafiante estudos com grandes amostras, necessitando estudos multicêntricos para alcançar amostra considerável.

Os desfechos secundários como necessidade de ventilação mecânica, de vasopressores, tempos de internação hospitalar e em UTI foram distintos entre os subtipos de acidose na nossa amostra, sugerindo que de fato a acidose, mesmo quando extrema, tem prognósticos diferentes na dependência do subtipo. Além disso, a análise pelo método de Stewart mostrou que a maioria dos casos tem como determinante da acidose o aumento de ânions não mensurados, mas apenas aquelas que têm lactato aumentado tem um prognóstico distinto. Assim, não só a acidose respiratória é diferente das demais, como também a acidose mista e metabólica são diferentes entre si, tendo na hiperlactatemia um importante marcador de gravidade.

REFERÊNCIA

1. Allyn J, Vandroux D, Jabot J, et al. Prognosis of patients presenting extreme acidosis (pH <7) on admission to intensive care unit. *J Crit Care.* 2016;31(1):243-248. doi:10.1016/j.jcrc.2015.09.025
2. Paz Y, Zegerman A, Sorkine P, Matot I. Severe acidosis does not predict fatal outcomes in intensive care unit patients: a retrospective analysis. *J Crit Care.* 2014;29(2):210-213. doi:10.1016/j.jcrc.2013.11.007
3. Jung B, Rimmelé T, Le Goff C, et al. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care.* 2011;15(5):R238. doi:10.1186/cc10487
4. Rodríguez-Villar S, Kraut JA, Arévalo-Serrano J, et al. Systemic acidemia impairs cardiac function in critically ill patients. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100956. Published 2021 Jun 29. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100956
5. Dill KA, Shortle D. Denatured states of proteins. *Annu Rev Biochem.* 1991;60:795-825. doi:10.1146/annurev.bi.60.070191.004051
6. Gehlbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers. *Crit Care.* 2004;8(4):259-265. doi:10.1186/cc2865
7. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2018 Dec 8;392(10163):2440]. *Lancet.* 2018;392(10141):31-40. doi:10.1016/S0140-6736(18)31080-8
8. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
9. Ijland MM, Heunks LM, van der Hoeven JG. Bench-to-bedside review: hypercapnic acidosis in lung injury--from 'permissive' to 'therapeutic'. *Crit Care.* 2010;14(6):237. doi:10.1186/cc9238

10. Tiruvoipat R, Pilcher D, Buscher H, Botha J, Bailey M. Effects of hypercapnia and hypercapnic acidosis on hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2017; 45(7):649-656. doi 10.1097/CCM.0000000000002332
11. Mochizuki K, Fujii T, Paul E, et al. Acidemia subtypes in critically ill patients: An international cohort study. *J Crit Care.* 2021;64:10-17. doi:10.1016/j.jcrc.2021.02.006
12. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1264-1270. doi:10.1097/01.CCM.0000259536.11943.90