

Fabio Daniel Masevicius¹, Alejandro Risso Vazquez¹, Carolina Enrico¹, Arnaldo Dubin¹

Diferença de íons fortes na urina como determinante importante das alterações na concentração plasmática de cloreto em pacientes no pós-operatório

Urinary strong ion difference is a major determinant of plasma chloride concentration changes in postoperative patients

1. Unidade de Terapia Intensiva, Sanatorio Otamendi y Miroli - Buenos Aires, Argentina.

RESUMO

Objetivo: Demonstrar que alterações na concentração plasmática de cloreto ($[Cl^-]_{plasma}$) durante o período pós-operatório são amplamente dependentes da diferença de íons fortes urinária ($[SID]_{urina} = [Na^+]_{urina} + [K^+]_{urina} - [Cl^-]_{urina}$) e não de diferenças na terapia hídrica.

Métodos: Foram realizadas mensurações na admissão à unidade de terapia intensiva e 24 horas mais tarde em um total de 148 pacientes pós-operatórios. Os pacientes foram designados para um de três grupos segundo a alteração na concentração plasmática de cloreto após 24 horas: $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada (n=39), $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída (n=56) ou $[Cl^-]_{plasma}$ inalterada (n=53).

Resultados: Quando da admissão, o grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada tinha $[Cl^-]_{plasma}$ mais baixa (105 ± 5 versus 109 ± 4 e 106 ± 3 mmol/L; $p < 0,05$), um ânion *gap* plasmático ($[AG]_{plasma}$) mais alto e um íon *gap* forte mais alto. Após 24 horas, o grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada mostrou $[Cl^-]_{plasma}$ mais alta

(111 ± 4 versus 104 ± 4 e 107 ± 3 mmol/L; $p < 0,05$) e nível plasmático mais baixo de $[AG]_{plasma}$ e íon *gap* forte. O volume e íon *gap* forte dos fluidos administrados foram similares entre os grupos, exceto que os $[SID]_{urina}$ eram mais altos (38 ± 37 versus 18 ± 22 e 23 ± 18 mmol/L; $p < 0,05$) no grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada na avaliação após 24 horas. Uma análise de regressão linear múltipla demonstrou que a $[Cl^-]_{plasma}$ na admissão e $[SID]_{urina}$ eram preditores independentes de variação na $[Cl^-]_{plasma}$ 24 horas mais tarde.

Conclusões: Alterações na $[Cl^-]_{plasma}$ durante o primeiro dia pós-operatório foram amplamente relacionadas com $[SID]_{urina}$ e $[Cl^-]_{plasma}$ na admissão, e não às características dos fluidos infundidos. Portanto, a diminuição da $[SID]_{urina}$ deve ser um mecanismo importante para prevenção do desenvolvimento de hiperclorêmia induzida por solução salina.

Descritores: Cuidados pós-operatórios; Soluções isotônicas/efeitos adversos; Urina/análise; Cloretos/metabolismo

Estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Sanatorio Otamendi y Miroli - Buenos Aires, Argentina.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 28 de julho de 2013
Aceito em 30 de agosto de 2013

Autor correspondente:

Arnaldo Dubin
Calle 42 N° 577 (1900)
La Plata, Argentina
E-mail: arnaldodubin@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130035

INTRODUÇÃO

O cloreto é o principal ânion no fluido extracelular. A concentração de cloreto varia em diferentes compartimentos e tipos celulares, e a concentração no plasma ($[Cl^-]_{plasma}$) e fluido intersticial são aproximadamente de 105 e 117 mmol/L, respectivamente. A concentração intracelular de íon cloreto é baixa em razão da presença de outros ânions, como DNA, RNA, proteínas e fosfato. Os três principais mecanismos que determinam a homeostase do cloreto incluem a entrada por via digestiva ou parenteral, saída primariamente pela urina e, secundariamente, pelas fezes, e a troca iônica entre os compartimentos do corpo.⁽¹⁾

A avaliação da $[Cl^-]_{plasma}$ é um passo chave na análise da condição acidobásica de pacientes gravemente enfermos. O cloreto é um íon forte; assim, suas alterações modificam a diferença de íons fortes no plasma ($[SID]_{plasma}$). Segundo a abordagem de Stewart, o $[SID]_{plasma}$ é uma variável independente, que induz modificações na dissociação da água e, conseqüentemente, modificações no pH.⁽²⁾ Exemplos dessas modificações são a acidose metabólica hiperclorêmica e a alcalose metabólica hipoclorêmica.

A acidose metabólica hiperclorêmica é uma condição comum em pacientes pós-operatórios. Apesar da falta de evidências definitivas, estudos experimentais e clínicos sugerem que essa alteração produz efeitos deletérios.⁽³⁻⁷⁾ A patogênese da acidose metabólica hiperclorêmica é frequentemente atribuída à infusão de grandes quantidades de soluções salinas, com concentrações supra-fisiológicas de cloreto.^(8,9) Outro mecanismo importante, que poderia teoricamente contribuir para o desenvolvimento dessa condição, é a eliminação de cloreto pela urina. Uma resposta renal inadequada em face de uma sobrecarga de cloreto poderia facilitar o desenvolvimento e perpetuação da ocorrência de hiperclorêmia com o tempo. Embora pacientes gravemente enfermos com acidose metabólica frequentemente apresentem resposta renal anormal,⁽¹⁰⁾ esse mecanismo não foi avaliado como um determinante da hiperclorêmia pós-operatória.

Nosso objetivo foi avaliar os determinantes da $[Cl^-]_{plasma}$ durante o primeiro dia pós-operatório, especialmente com respeito a associação entre a entrada de íons fortes, por meio de líquidos administrados por via endovenosa, e a saída de íons fortes por meio dos rins. Nossa hipótese foi a de que modificações na $[Cl^-]_{plasma}$ são amplamente dependentes do comportamento da diferença de íons fortes urinária ($[SID]_{urina} = [Na^+]_{plasma} + [K^+]_{plasma} - [Cl^-]_{urina}$), e não das diferenças entre os fluidos administrados.

MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo de coorte realizado em uma unidade de terapia intensiva (UTI) de ensino. Incluímos pacientes consecutivos admitidos durante o período pós-operatório imediato por 10 meses. Pacientes com insuficiência renal (níveis séricos de creatinina >1,7mg/dL) ou com irrigação vesical, sem cateterização urinária e com dados incompletos foram excluídos.

Nosso estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição sob número 17.032.010. Foram aplicados procedimentos padrão para diagnóstico, de forma que só foi solicitado aos pacientes ou seus responsáveis autorização para uso dos dados.

Variáveis

Na admissão à UTI, foram coletados dados demográficos (idade e gênero), pontuação no escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II),⁽¹¹⁾ risco predito de mortalidade e pontuação no escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).⁽¹²⁾ Foram analisadas amostras de sangue arterial para gasometria realizada com equipamento AVL OMNI 9 (Roche Diagnostics, Graz, Austria); concentração de íons fortes, incluindo $[Na^+]$, $[K^+]$ e $[Cl^-]$, pelo equipamento AEROSET (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA); $[Ca^{++}]$ pelo equipamento AVL OMNI 9; $[Mg^{++}]$ (Arsenazo dye/Mg complex); albumina (bromocresol-sulfonftaleinil); $[Pi^-]$ (molibdato-vanadato); e [lactato] pelo equipamento AVL OMNI 9. $[Na^+]$, $[K^+]$ e $[Cl^-]$ foram também medidos na urina. Essas mensurações foram repetidas 24 horas mais tarde. Foram também registrados o volume e a característica dos fluidos administrados durante a cirurgia e o primeiro dia pós-operatório.

Calculamos a concentração de bicarbonato (HCO_3^-) e o excesso de base extracelular (BE) utilizando as equações de Henderson-Hasselbalch^(13,14) e Van Slyke.^(15,16) O ânion *gap* (AG) plasmático foi calculado como $[AG] = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ ⁽¹⁷⁾ e corrigido para os efeitos de concentrações anormais de albumina:⁽¹⁸⁾ $[AG]_{corrigido}$ (mmol/L) = $[AG]_{observado} + 0,25 * (\text{albumina normal} - \text{albumina observada})$ (em g/L). A $[SID]_{urina}$ foi calculada como $[SID]_{urina} = ([Na^+]_{urina} + [K^+]_{urina}) - [Cl^-]_{urina}$ ⁽¹⁰⁾ e a $[SID]$ efetiva calculada como $[SID]_{efetiva} = [HCO_3^-] + [albumina^-] + [Pi^-]$.⁽¹⁹⁾ Os valores normais de $[SID]_{efetiva}$ foram de 40 ± 2 mmol/L.⁽²⁰⁾ A $[SID]$ aparente foi calculada como $[SID]_{aparente} = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{++}] + [Mg^{++}] - [Cl^-]$.⁽²⁰⁾ A concentração de albumina ($[albumina^-]$ (g/l)) e $[Pi^-]$ (mmol/L) foram calculados como os valores medidos e o pH, utilizando as seguintes equações: $[albumina^-] = [albumina] * (0,123 * pH - 0,631)$ e $[Pi^-] = [Pi] * (0,309 * pH - 0,469)$, respectivamente.⁽¹⁹⁾ O íon *gap* forte (SIG) consiste de íons fortes além de $[Cl^-]$, incluindo lactato, cetóácidos e outros íons orgânicos, além de sulfato, sendo calculado como $[SIG] = [SID]_{aparente} - [SID]_{efetiva}$.⁽¹⁹⁾ Ajustamos a $[Cl^-]$ e o $[SIG]$ para o excesso/défice de água, multiplicando o valor observado pelo fator de correção ($[Na^+]_{normal} / [Na^+]$).⁽¹⁹⁾ Os valores normais do $[SIG]$ são 2 ± 2 mmol/L.⁽²⁰⁾

Análise dos dados

Os pacientes foram designados para um de três grupos, segundo a variação na $[Cl^-]_{plasma}$ no período de 24 horas: $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada (aumento ≥ 2 mmol/L), $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída (diminuição ≥ 2 mmol/L), e $[Cl^-]_{plasma}$ inalterada (alteração < 2 mmol/L).

Foi verificada a distribuição normal das variáveis utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizado o teste ANOVA para medidas repetidas de uma ou duas entradas, seguido por testes *post-hoc* para identificar diferenças específicas entre os grupos e nos grupos. Foi realizada uma análise de regressão linear múltipla para identificar preditores independentes da variação da $[Cl^-]_{plasma}$ em 24 horas. Foi considerado significante valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram triados no total 220 pacientes. Desses pacientes, 148 foram incluídos; 72 foram excluídos em razão de níveis de creatinina sérica $> 1,7\text{mg/dL}$ ($n=11$), irrigação vesical ($n=20$), falta de cateterização urinária ($n=23$), registro incompleto de dados ($n=15$) ou óbito durante o período do estudo ($n=3$).

A $[Cl^-]_{plasma}$ aumentou em 39 pacientes, diminuiu em 56 e permaneceu inalterada em 53. A tabela 1 resume os dados epidemiológicos e as condições clínicas dos pacientes. Não houve diferenças nos níveis de creatinina plasmática entre os três grupos. As alterações na concentração plasmática de creatinina em 24 horas foram de $0,0 \pm 0,2$, $0,0 \pm 0,3$, e $-0,1 \pm 0,4$, respectivamente, nos grupos com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada, $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída e $[Cl^-]_{plasma}$ inalterada ($p=NS$). As porcentagens de pacientes que cumpriram os critérios para estágio 1 na classificação AKIN (aumento na concentração de creatinina plasmática $\geq 0,3\text{mg}\%$) foram, respectivamente, de 10, 14 e 15% ($p=NS$).

Tabela 1 - Dados epidemiológicos e clínicos

	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada
N	39	56	53
Gênero, masculino	16 (41)	23 (39)	23 (43)
Idade (anos)	$68 \pm 18^*$	61 ± 16	61 ± 16
APACHE II	$11 \pm 5^*$	9 ± 5	8 ± 4
SOFA	$3 \pm 3^\#$	2 ± 2	1 ± 2
Mortalidade na UTI	8	2	4
Mortalidade hospitalar real	10	2	4
Permanência na UTI (dias)	5 ± 7	6 ± 8	$3 \pm 3^*$
Permanência no hospital (dias)	12 ± 10	13 ± 9	$9 \pm 6^*$
Ventilação mecânica ^a	8 (21)	6 (11)	5 (9)
Tipo de cirurgia			
Gastrointestinal	20 (51)	28 (50)	28 (53)
Ortopédica	5 (13)	8 (14)	14 (26)
Neurocirurgia	2 (5)	5 (9)	3 (6)
Obstétrica/ginecológica	5 (13)	2 (4)	3 (6)

Continua...

... continuação

Torácica	2 (5)	10 (18)	4 (8)
Urológica	5 (13)	3 (5)	1 (2)
Oncológica	12 (31)	22 (39)	14 (26)
Emergência	11 (28)	30 (54)	23 (43)
Choque ^b	8 (21)	10 (18)	6 (11)
Ureia sanguínea (mg/dL)	42 ± 22	34 ± 17	36 ± 13
Creatinina plasmática (mg/dL)	$1,1 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$
Uso de furosemida	5 (13)	7 (13)	3 (6)
Fluidos administrados durante a cirurgia (L)	$1,783 \pm 1,070$	$2,552 \pm 1,616^*$	$2,052 \pm 1,056$
Diferença de íons fortes dos fluidos administrados durante a cirurgia (mmol/L)	$1 \pm 2^*$	6 ± 11	6 ± 8

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI - unidade de terapia intensiva. ^a Ventilação mecânica a qualquer momento durante o primeiro dia pós-operatório; ^b choque durante a cirurgia ou na admissão à UTI. * $p < 0,05$ versus os demais grupos; [#] $p < 0,05$ versus grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ inalterada. Resultados expressos por número (%) e média \pm desvio padrão.

Quando da admissão, os grupos com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada, $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída e $[Cl^-]_{plasma}$ inalterada mostravam valores plasmáticos similares de pH ($7,34 \pm 0,07$, $7,33 \pm 0,06$, e $7,33 \pm 0,05$, respectivamente), PCO_2 (37 ± 7 , 39 ± 7 , e $39 \pm 6\text{mmHg}$, respectivamente), HCO_3^- (19 ± 3 , 20 ± 3 , e $20 \pm 2\text{mmol/L}$, respectivamente), BE (-6 ± 4 , -5 ± 3 , e $-5 \pm 2\text{mmol/L}$, respectivamente), e $[SID]_{plasma}$ (30 ± 4 , 31 ± 4 , e $31 \pm 3\text{mmol/L}$, respectivamente). O grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada teve uma $[Cl^-]_{plasma}$ mais baixa (Figura 1) e ΔG mais alto (22 ± 5 , 18 ± 4 , e $20 \pm 4\text{mmol/L}$; $p < 0,05$) e SIG (11 ± 5 , 6 ± 5 , e $8 \pm 4\text{mmol/L}$; $p < 0,05$), em comparação aos demais grupos.

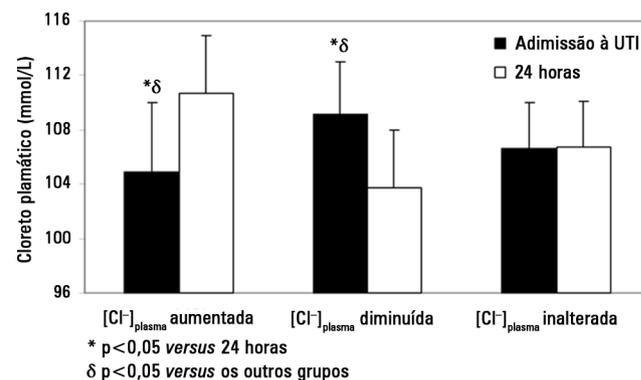


Figura 1 - Variação da concentração plasmática de cloreto nos grupos com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada, $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída e $[Cl^-]_{plasma}$ inalterada. UTI - unidade de terapia intensiva.

Após 24 horas, não foram encontradas diferenças no pH ($7,36 \pm 0,08$, $7,38 \pm 0,05$, e $7,39 \pm 0,04$), HCO_3^- (21 ± 4 , 22 ± 3 , e $23 \pm 2\text{mmol/L}$) e $[SID]_{plasma}$ (31 ± 5 , 32 ± 3 , e $33 \pm 3\text{mmol/L}$) entre os grupos com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada, $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída

e $[Cl^-]_{plasma}$ inalterada. O grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada apresentou $[Cl^-]_{plasma}$ mais alta e AG mais baixo (15 ± 5 , 21 ± 5 , e 17 ± 4 mmol/L; $p < 0,05$) e SIG (4 ± 5 , 10 ± 5 , e 6 ± 4 mmol/L; $p < 0,05$) em comparação com os outros grupos (Tabela 2 e Figura 1). Após 24 horas, o pH e BE arteriais melhoraram nos grupos com $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída e inalterada, mas não no grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada (Tabela 2). Coerentemente, a alteração após 24 horas no pH ($0,03 \pm 0,07$ versus $0,06 \pm 0,07$ e $0,05 \pm 0,06$; $p < 0,05$) e BE ($0,8 \pm 4$ versus 3 ± 3 e 3 ± 2 mmol/L, $p < 0,05$) foi menor no grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada do que nos outros dois grupos.

Tabela 2 - Variáveis acidobásicas na admissão e após 24 horas nos grupos com $[Cl^-]_{plasma}$ elevada, diminuída e inalterada

	Grupo	Na admissão	24 horas
pH	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	$7,34 \pm 0,07$	$7,36 \pm 0,08$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	$7,33 \pm 0,06$	$7,38 \pm 0,05^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	$7,33 \pm 0,05$	$7,39 \pm 0,04^*$
PCO ₂ (mmHg)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	37 ± 7	37 ± 7
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	39 ± 7	$37 \pm 5^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	39 ± 6	$38 \pm 5^*$
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	19 ± 3	$21 \pm 4^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	20 ± 3	$22 \pm 3^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	20 ± 2	$23 \pm 2^*$
Excesso de base (mmol/L)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	-6 ± 4	$-4 \pm 5^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	-5 ± 3	$-3 \pm 3^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	-5 ± 2	$-2 \pm 2^*$
Ânion gap corrigido (mmol/L)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	$22 \pm 5^{\S}$	$15 \pm 5^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	$18 \pm 4^{\S}$	$21 \pm 5^{*\S}$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	$20 \pm 4^{\S}$	$17 \pm 4^*$
Diferença de íon forte efetiva (mmol/L)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	30 ± 4	$31 \pm 5^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	31 ± 4	$32 \pm 3^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	31 ± 3	$33 \pm 3^*$
Gap de íon forte corrigido (mmol/L)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	$11 \pm 5^{\S}$	$4 \pm 5^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	$6 \pm 5^{\S}$	$10 \pm 5^{*\S}$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	$8 \pm 4^{\S}$	$6 \pm 4^*$
Ânions fracos não voláteis (mmol/L)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	11 ± 2	10 ± 2
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	11 ± 2	10 ± 2
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	11 ± 2	11 ± 2
Albumina (g%)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	$3,2 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,6$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	$3,4 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,5$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	$3,2 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,6$
Fosfato (mg%)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	$3,6 \pm 1,2$	$3,0 \pm 1,1^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	$3,6 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,7^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	$3,3 \pm 1,1$	$2,9 \pm 0,9^*$
Lactato (mmol/L)	$[Cl^-]_{plasma}$ aumentada	$2,3 \pm 1,4$	$1,8 \pm 0,9^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ diminuída	$1,9 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,9^*$
	$[Cl^-]_{plasma}$ inalterada	$2,1 \pm 1,3$	$1,5 \pm 0,8^*$

* $p < 0,05$ na admissão versus 24 horas; § $p < 0,05$ versus demais grupos. Resultados expressos por média \pm desvio padrão.

As soluções cristaloides administradas durante a cirurgia e nas primeiras 24 horas na UTI foram solução salina normal (77% do volume total utilizado) e Ringer lactato (23%). Não foram utilizadas soluções coloides. Durante a cirurgia o grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada recebeu volumes menores de fluidos com um SID mais baixo do que o grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída (Tabela 1). Na UTI, o volume e SID dos fluidos administrados foram similares entre os três grupos, mas o $[SID]_{urina}$ de 24 horas foi mais alto no grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada (Figura 2). O balanço hídrico foi similar nos três grupos (2.405 ± 2.475 , 2.235 ± 2.099 e 1.872 ± 1.405 mL/24 horas; $p = NS$). O volume (6.160 ± 2.382 , 6.887 ± 3.155 , 5.912 ± 1.706 mL; $p = NS$) e a SID (6 ± 5 , 6 ± 6 , 6 ± 4 mmol/L; $p = NS$) dos fluidos administrados durante o período perioperatório (cirurgia e as primeiras 24 horas na UTI), foram similares.

Uma análise de regressão linear múltipla demonstrou que a $[Cl^-]_{plasma}$ na admissão e a $[SID]_{urina}$ foram preditores independentes de variação nas 24 horas na $[Cl^-]_{plasma}$ (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Determinamos que as alterações na $[Cl^-]_{plasma}$, durante o primeiro dia pós-operatório, são relacionadas aos níveis de $[SID]_{urina}$, e não às diferenças no volume ou na SID dos fluidos administrados. Esse resultado sugere que a capacidade renal de diminuir a $[SID]_{urina}$ é um mecanismo importante para evitar hiperclorêmia pós-operatória. Apesar disso, outros processos podem também estar envolvidos na regulação da $[Cl^-]_{plasma}$, pois a $[Cl^-]_{plasma}$, na admissão, também foi um determinante independente da variação da $[Cl^-]_{plasma}$ nas 24 horas.

Acidose metabólica hiperclorêmica é comumente encontrada em pacientes cirúrgicos após expansão do volume com solução salina. Além do mais, estudo recente demonstrou que uma restrição na administração de fluidos ricos em cloreto em pacientes gravemente enfermos diminuiu a incidência de acidose metabólica e a hiperclorêmia.⁽²¹⁾ Os pacientes incluídos neste estudo receberam soluções hiperclorêmicas com baixa SID durante o procedimento cirúrgico e, a partir de então, na UTI. Conseqüentemente, 28% deles foram admitidos na UTI com hiperclorêmia (definida como $[Cl^-]_{plasma} \geq 110$ mmol/L), enquanto outros 16% desenvolveram hiperclorêmia dentro das 24 horas seguintes (dados não apresentados).

Embora a abordagem de Stewart tenha as mesmas capacidades prognósticas e diagnósticas que a análise convencional do metabolismo acidobásico,⁽²⁰⁾ esse método alternativo pode proporcionar uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes à acidose metabólica

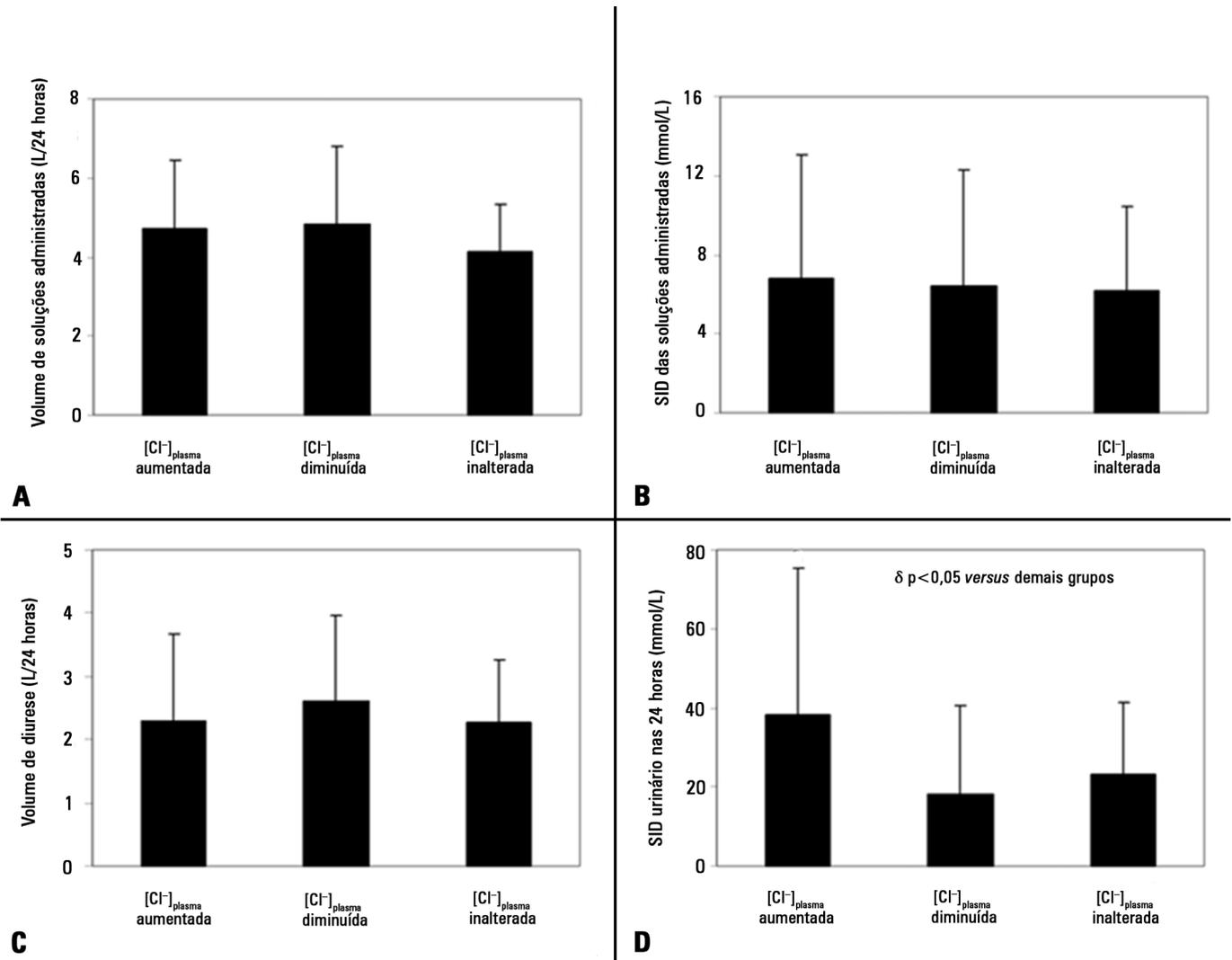


Figura 2 - Volumes e diferenças de íons fortes das soluções administradas e urina nos grupos com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada, $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída e $[Cl^-]_{plasma}$ inalterada. Painel A: volume das soluções administradas. Painel B: diferença de íons fortes nas soluções administradas. Painel C: volume da diurese. Painel D: diferença de íons fortes na urina de 24 horas. SID - diferença de íon forte.

Tabela 3 - Análise de regressão linear múltipla das alterações em 24 horas com $[Cl^-]_{plasma}$ como a variável dependente

Variável independente	Coefficiente	EP	t	Valor de p	IC95%
$[Cl^-]_{plasma}$ na admissão à UTI	0,523	0,085	6,14	<0,0001	0,354-0,691
$[SID]_{urina}$ após 24 horas	-0,0365	0,014	-2,64	0,009	0,064-0,009

EP - erro padrão; IC95% - intervalo de confiança de 95%; UTI - unidade de terapia intensiva. Coeficiente: coeficiente de regressão parcial. Quadrado do coeficiente de correlação múltipla (R^2) neste modelo=0,26.

induzida por solução salina.^(2,22) Segundo a abordagem de Stewart, a concentração de prótons é independentemente determinada pelos ácidos fracos voláteis e não voláteis e pela SID. A SID é a diferença entre as somas de todos

os cátions e ânions fortes, como $[Na^+]$, $[K^+]$, $[Ca^{++}]$, $[Mg^{++}]$, e $[Cl^-]$. Alterações na $[Cl^-]_{plasma}$, induzidas pela administração de fluidos com níveis de cloreto em excesso ao conteúdo de sódio, diminuirão a SID e aumentarão a dissociação de água, produzindo acidose.

Em pacientes gravemente enfermos, a hiperclorêmia também pode resultar de uma compensação fisiológica da hipoalbuminemia. Extravasamento capilar e alteração parcial do equilíbrio de Donan, com a difusão de albumina do espaço intravascular, podem resultar em uma passagem de cloreto do espaço intersticial para contrabalançar a perda de carga negativa.⁽²³⁾ Além disso, Wilkes demonstrou que a perda de ácidos fracos secundária à hipoproteinemia é contrabalançada por um aumento da $[Cl^-]_{plasma}$ mediado pelos rins para diminuir a SID.

(24) Contudo, a albumina e os ânions fracos não voláteis foram similares entre nossos três grupos de pacientes durante o período de avaliação de 24 horas.

Outro mecanismo que poderia explicar o desenvolvimento de hiperclorêmia é o controle renal do cloreto. Os rins desempenham um papel central na regulação da $[SID]_{plasma}$ ao modular a excreção e a reabsorção urinárias de íons fortes, como sódio, potássio e cloreto. Entretanto, poucos estudos investigaram as interações entre $[SID]_{urina}$ e $[SID]_{plasma}$.⁽²⁵⁾ Em uma série de 98 pacientes gravemente enfermos com acidose metabólica simples, uma mudança nos valores de $[SID]_{urina}$ para valores negativos se associou a $[SID]_{plasma}$ mais alta e com acidemia menos grave, em comparação a pacientes que tinham $[SID]_{urina}$ mais positiva.⁽¹⁰⁾ Como resultado, pacientes com uma $[SID]_{urina}$ positiva demonstraram $[Cl^-]_{plasma}$ mais alta. Essas observações indicam que uma resposta renal inadequada pode facilitar o desenvolvimento de hiperclorêmia.

No presente estudo, todos os grupos de pacientes receberam quantidades equivalentes de líquidos e de eletrólitos. Apesar disso, as alterações na $[Cl^-]_{plasma}$ variaram de forma significativa. Identificamos que o principal determinante da $[Cl^-]_{plasma}$ foi a $[SID]_{urina}$. A variação na $[SID]_{urina}$ pode ter sido desencadeada pelas características da acidose metabólica que os pacientes apresentavam quando da admissão à UTI. Apesar de valores similares de pH, a acidose era amplamente devida aos ânions não medidos no grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada e a hiperclorêmia no grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída. Os tipos diferentes de acidose metabólica observados não podem ser explicados pela administração de fluidos durante a cirurgia. Na verdade, o grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada (isto é, pacientes com $[Cl^-]_{plasma}$ mais baixa e níveis mais altos de AG e SIG na admissão) recebeu os fluidos com menor SID. A incidência de choque também foi similar entre os três grupos.

Embora a causa continue obscura, os diferentes tipos de acidose metabólica, quando da admissão, podem ter determinado o subsequente controle renal de cloreto. Na verdade, a $[Cl^-]_{plasma}$ na admissão foi um preditor independente de alterações na $[Cl^-]_{plasma}$. Conforme demonstrado pela $[SID]_{urina}$ mais alta, a acidose por ânions não medidos no grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ aumentada se associou com uma menor capacidade de eliminar cloreto. Especulamos que a excreção renal de ânions não absorvíveis e sódio reduziu a magnitude da diminuição na $[SID]_{urina}$. Em contraste, o grupo com $[Cl^-]_{plasma}$ diminuída apresentou acidose metabólica hiperclorêmica e mostrou capacidade melhorada de eliminar o cloreto e diminuir a

$[SID]_{urina}$. Esses efeitos podem ser devidos à excreção de cloreto como amônia (um cátion fraco), e não sódio.

Uma condição que potencialmente poderia causar confusão seria o uso de furosemida. Esse fármaco diminuiu a $[SID]_{urina}$ e induz alcalose metabólica. Apesar disso, o uso de furosemida neste estudo foi similar em apenas alguns pacientes entre os diferentes grupos.

A relevância da acidose metabólica hiperclorêmica como um preditor independente do desfecho em pacientes gravemente enfermos tem sido assunto de intensa discussão.^(6,7,26,27) Nosso estudo demonstra a presença de doença de base mais grave, conforme demonstrado pela pontuação APACHE-II mais alta, nos pacientes com $[Cl^-]_{plasma}$ elevada. Portanto, a falta de resposta adequada, em face à carga de cloreto, poderia desencadear a manifestação de uma condição grave. Demonstramos, previamente, que a incapacidade de diminuir a $[SID]_{urina}$ é um fenômeno comum em pacientes gravemente enfermos com acidose metabólica e que poderia ser a expressão de uma forma de disfunção renal.⁽¹⁰⁾ Em nosso estudo prévio, pacientes com uma resposta anormal de $[SID]_{urina}$ tinham pontuações mais altas de APACHE-II e SOFA, e graus mais graves de acidose metabólica.

O presente estudo tem certas limitações. Decidimos agrupar os pacientes segundo a tendência da $[Cl^-]_{plasma}$ observada durante as primeiras 24 horas na UTI, pois essas primeiras mensurações foram heterogêneas. Entretanto, esse padrão pode ter sido influenciado por fatores não avaliados. Além disso, só estudamos pacientes durante o período pós-operatório. Os dados basais de antes da cirurgia e uma avaliação abrangente do balanço hídrico e débito urinário, durante a cirurgia, não estavam disponíveis, pois a $[SID]_{urina}$ não foi avaliada durante esse período. Por último, este estudo observacional não tratou dos mecanismos de base responsáveis pelos diferentes padrões de resposta da $[SID]_{urina}$.

CONCLUSÕES

Embora o volume e a composição dos fluidos administrados durante o primeiro dia pós-operatório tenham sido similares entre os pacientes com variadas $[Cl^-]_{plasma}$, a $[SID]_{urina}$ foi mais alta em pacientes que desenvolveram hiperclorêmia. Nossos resultados sugerem que a capacidade de diminuir a $[SID]_{urina}$ é um importante mecanismo para evitar hiperclorêmia induzida por solução salina. Além disso, outros mecanismos, como o tipo de acidose metabólica, podem também atuar como determinantes relevantes da $[Cl^-]_{plasma}$.

Contribuições dos autores

FD Masevicius e A Dubin foram responsáveis pelo conceito e delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados e rascunho do manuscrito. AR Vazquez e C Enrico realizaram a captação dos dados e contribuíram para o manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Donald F. Haggerty, um pesquisador aposentado com inglês nativo, pela edição e versão final do manuscrito em inglês.

ABSTRACT

Objective: To show that alterations in the plasma chloride concentration ($[Cl^-]_{plasma}$) during the postoperative period are largely dependent on the urinary strong ion difference ($[SID]_{urine}=[Na^+]_{urine}+[K^+]_{urine}-[Cl^-]_{urine}$) and not on differences in fluid therapy.

Methods: Measurements were performed at intensive care unit admission and 24 hours later in a total of 148 postoperative patients. Patients were assigned into one of three groups according to the change in $[Cl^-]_{plasma}$ at the 24 hours time point: increased $[Cl^-]_{plasma}$ (n=39), decreased $[Cl^-]_{plasma}$ (n=56) or unchanged $[Cl^-]_{plasma}$ (n=53).

Results: On admission, the increased $[Cl^-]_{plasma}$ group had a lower $[Cl^-]_{plasma}$ (105 ± 5 versus 109 ± 4 and 106 ± 3 mmol/L, $p < 0.05$), a higher plasma anion gap concentration ($[AG]_{plasma}$) and a higher strong ion gap concentration ($[SIG]$). After 24 hours, the increased $[Cl^-]_{plasma}$ group showed a higher $[Cl^-]_{plasma}$

(111 ± 4 versus 104 ± 4 and 107 ± 3 mmol/L, $p < 0.05$) and lower $[AG]_{plasma}$ and $[SIG]$. The volume and $[SID]$ of administered fluids were similar between groups except that the $[SID]_{urine}$ was higher (38 ± 37 versus 18 ± 22 and 23 ± 18 mmol/L, $p < 0.05$) in the increased $[Cl^-]_{plasma}$ group at the 24 hours time point. A multiple linear regression analysis showed that the $[Cl^-]_{plasma}$ on admission and $[SID]_{urine}$ were independent predictors of the variation in $[Cl^-]_{plasma}$ 24 hours later.

Conclusions: Changes in $[Cl^-]_{plasma}$ during the first postoperative day were largely related to $[SID]_{urine}$ and $[Cl^-]_{plasma}$ on admission and not to the characteristics of the infused fluids. Therefore, decreasing $[SID]_{urine}$ could be a major mechanism for preventing the development of saline-induced hyperchloremia.

Keywords: Postoperative care; Isotonic solutions/adverse effects; Urine/analysis; Chlorides/metabolism

REFERÊNCIAS

- Koch SM, Taylor RW. Chloride ion in intensive care medicine. *Crit Care Med.* 1992;20(2):227-40.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983;61(12):1444-61.
- Bullivant EM, Wilcox CS, Welch WJ. Intrarenal vasoconstriction during hyperchloremia: role of thromboxane. *Am J Physiol.* 1989;256(1 Pt 2):F152-7.
- Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest.* 2004;125(1):243-8.
- Kellum JA. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med.* 2002;30(2):300-5.
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308(15):1566-72.
- Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg.* 2012;255(5):821-9.
- Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology.* 1999;90(5):1247-9.
- Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology.* 1999;90(5):1265-70.
- Masevicius FD, Tuhay G, Pein MC, Ventrice E, Dubin A. Alterations in urinary strong ion difference in critically ill patients with metabolic acidosis: a prospective observational study. *Crit Care Resusc.* 2010;12(4):248-54.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
- Henderson LJ. The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol.* 1908;21(4):427-48.
- Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z.* 1916;78:112-44.
- Astrup P, Jorgensen K, Andersen OS, Engel K. The acid-base metabolism. A new approach. *Lancet.* 1960;1(7133):1035-9.

16. Siggaard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1977;146:15-20.
17. Emmett M, Narins RG. Clinical use of anion gap. *Medicine (Baltimore).* 1977;56(1):38-54.
18. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1807-10.
19. Fencl V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2246-51.
20. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD, Moseinco MC, Kutscherauer DO, Ventrice E, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med.* 2007;35(5):1264-70.
21. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, Bailey M, Ho L, Story D, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med.* 2011;39(11):2419-24.
22. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care.* 2000;4(1):6-14.
23. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock.* 1998;9(5):364-8.
24. Wilkes P. Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol.* 1998;84(5):1740-8.
25. Moviat M, Pickkers P, van der Voort PH, van der Hoeven JG. Acetazolamide-mediated decrease in strong ion difference accounts for the correction of metabolic alkalosis in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10(1):R14.
26. 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.
27. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care.* 2011;26(2):175-9.