



0021-7557/07/83-02

Jornal de Pediatria

Copyright © 2007 by

Sociedade Brasileira de Pediatria

ARTIGO DE REVISÃO

## Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat

*Acidose metabólica na infância: por que, quando e como tratá-la?*

Olberes V. B. Andrade<sup>1</sup>, Flávio O. Ihara<sup>2</sup>, Eduardo J. Troster<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Apresentar uma revisão atualizada e crítica sobre os mecanismos das principais patologias associadas e o tratamento da acidose metabólica, discutindo aspectos controversos quanto aos benefícios e riscos da utilização do bicarbonato de sódio e outras formas de terapia.

**Fontes dos dados:** Revisão da literatura publicada, obtida através de busca eletrônica com as palavras-chave *acidose metabólica, acidose láctica, cetoacidose diabética, ressuscitação cardiopulmonar, bicarbonato de sódio e terapêutica* nas bases de dados PubMed/MEDLINE, LILACS e *Cochrane Library*, entre 1996 e 2006, além de publicações clássicas referentes ao tema, sendo selecionadas as mais atuais e representativas, buscando-se consensos e diretrizes.

**Síntese dos dados:** A utilização de bicarbonato de sódio não demonstra benefícios no quadro hemodinâmico, evolução clínica, morbidade e mortalidade nos quadros de acidose metabólica de *anion gap* elevado, relacionados à acidose láctica, cetoacidose diabética e ressuscitação cardiopulmonar. Assim, a sua utilização rotineira não é indicada. Devem ser considerados os potenciais efeitos colaterais. O tratamento da doença de base é fundamental para reversão do processo. Outras terapias alternativas não demonstram efetividade comprovada em grande escala.

**Conclusões:** Apesar dos efeitos conhecidos da acidemia em situações críticas no organismo, discute-se o papel protetor da acidemia nas células sob hipoxemia e os riscos da alcalemia secundária à intervenção medicamentosa. Existe consenso na reposição de álcalis e bicarbonato de sódio nos casos de acidose de *anion gap* normal; entretanto, nos casos de acidose de *anion gap* elevado, particularmente na acidose láctica, cetoacidose diabética e na ressuscitação cardiopulmonar, o uso de bicarbonato de sódio não demonstra benefícios, além dos potenciais efeitos adversos, o que torna restrita sua indicação. Apesar da controvérsia, o único ponto concordante refere-se à abordagem mais precoce da doença de base e dos mecanismos geradores da acidemia metabólica. Outras alternativas terapêuticas são promissoras; entretanto, os efeitos adversos e a falta de trabalhos controlados em pediatria não determinam evidências suficientes que recomendem sua utilização de rotina.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S11-21: Acidose/terapia, acidose láctica, cetoacidose diabética, bicarbonato de sódio, criança.*

### Abstract

**Objectives:** To critically discuss the treatment of metabolic acidosis and the main mechanisms of disease associated with this disorder; and to describe controversial aspects related to the risks and benefits of using sodium bicarbonate and other therapies.

**Sources:** Review of PubMed/MEDLINE, LILACS and Cochrane Library databases for articles published between 1996 and 2006 using the following keywords: metabolic acidosis, lactic acidosis, ketoacidosis, diabetic ketoacidosis, cardiopulmonary resuscitation, sodium bicarbonate, treatment. Classical publications concerning the topic were also reviewed. The most recent and representative were selected, with emphasis on consensus statements and guidelines.

**Summary of the findings:** There is no evidence of benefits resulting from the use of sodium bicarbonate for the hemodynamic status, clinical outcome, morbidity and mortality in high anion gap metabolic acidosis associated with lactic acidosis, diabetic ketoacidosis and cardiopulmonary resuscitation. Therefore, the routine use of sodium bicarbonate is not indicated. Potential side effects must be taken into consideration. Treating the underlying disease is essential to reverse the process. The efficacy of other alternative therapies has not been demonstrated in large-scale studies.

**Conclusions:** Despite the known effects of acidemia on the organism in critical situations, a protective role of acidemia in hypoxic cells and the risk of alkalemia secondary to drug interventions are being considered. There is consensus regarding the advantages of alkali and sodium bicarbonate therapy in cases with normal anion gap; however, in the presence of high anion gap acidosis, especially lactic acidosis, diabetic acidosis and cardiopulmonary resuscitation, the use of sodium bicarbonate is not beneficial and has potential adverse effects, limiting its indication. The only points of agreement in the literature refer to the early treatment of the underlying disease and the mechanisms generating metabolic acidemia. Other promising treatment alternatives have been proposed; however, the side effects and absence of controlled studies with pediatric populations translate into lack of evidence to support the routine use of such treatments.

*J Pediatr (Rio J). 2007;83(2 Suppl):S11-21: Acidosis/therapy, acidosis, lactic, diabetic ketoacidosis, sodium bicarbonate, child.*

1. Professor assistente, Faculdade de Ciências Médicas, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP. Mestre, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. Doutor, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP. Médico, Centro de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP.
2. Médico pediatra. Aluno, Curso de Aperfeiçoamento em Nefrologia Pediátrica, Nível R4, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP.
3. Professor livre-docente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. Coordenador, CTI Pediátrico, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Coordenador, Centro de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP.

**Como citar este artigo:** Andrade OV, Ihara FO, Troster EJ. Metabolic acidosis in childhood: why, when and how to treat. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2 Suppl):S11-21.

doi 10.2223/JPED.1616

## Introdução

Os distúrbios ácido-base (DAB) são frequentemente observados em terapia intensiva pediátrica, sendo a acidose metabólica (ACM) comumente associada às patologias primárias ou ocorrendo como resultado de complicações secundárias dos pacientes internados em situações críticas. A acidemia grave é reconhecida como condição de alta morbidade e letalidade, e o seu tratamento imediato com álcalis, em uma análise inicial tradicional e pregressa, seria precisamente indicado, independente da metodologia que aplicamos para o estudo fisiopatológico do mecanismo de acidose. Os argumentos favoráveis ao tratamento com tampões são baseados nas ações deletérias das concentrações elevadas de  $H^+$  no plasma, reduzindo o pH. Assim sendo, a administração de bicarbonato de sódio (BS) interromperia os distúrbios metabólicos associados à acidemia, promovendo benefícios superiores aos seus efeitos adversos. Entretanto, vários relatos e discussões revelam que o bicarbonato falharia em elevar o pH plasmático em certas situações, além de promover acidose intracelular, entre outros efeitos indesejáveis<sup>1-5</sup>. Além disso, demonstra-se um efeito citoprotetor da acidemia, o qual seria prejudicado pela ação alcalinizante do bicarbonato<sup>4</sup>.

Condições patológicas, como os quadros diarreicos e a acidose tubular renal, que promovem acidose por perda primária de bicarbonato (*anion gap* normal) são tratadas com a administração exógena de agentes alcalinizantes, tais como BS, sendo este tratamento amplamente aceito e difundido<sup>4,6-9</sup>. Entretanto, as controvérsias se fazem presentes quando a correção da acidemia utiliza fórmulas padronizadas e generalizadas em diversas enfermidades e entidades clínicas, principalmente aquelas que cursam com ACM de *anion gap* (AG) elevado, em que o tratamento com BS pode não demonstrar benefícios imediatos ou mudança de prognóstico. Esta discussão é particularmente válida quanto ao uso de BS na acidemia láctica (AL), na cetoacidose diabética (CAD) e na ressuscitação cardiopulmonar (RCP).

Os questionamentos acerca desses estudos ainda estão distantes de uma resposta definitiva, e diferentes alternativas para a compreensão fisiopatológica da ACM têm sido utilizadas na prática clínica diária. Paralelamente, novas alternativas terapêuticas têm sido propostas, sendo estes medicamentos estudados principalmente em relação aos efeitos colaterais, na tentativa de substituir o bicarbonato por uma medicação mais segura. Outras condições associadas à ACM, como intoxicações específicas, erros inatos do metabolismo, insuficiência renal crônica, entre outras, não serão objeto desta revisão. Mostraremos, a seguir, os aspectos atuais relevantes sobre tais questionamentos e a controvérsia na utilização de BS na ACM, bem como as opções terapêuticas em estudo.

## Fisiopatogênese da acidose metabólica e utilização racional de bicarbonato de sódio

Classicamente, o raciocínio diagnóstico dos DAB leva em consideração os princípios clássicos de equilíbrio ácido-base (Henderson-Hasselbalch, Van Slyke e Siggaard-Anderson).

Neste terreno é de interesse o conceito de AG, derivado do princípio físico-químico da eletroneutralidade, estratificando a ACM em dois tipos, conforme mecanismos etiofisiopatogênicos: as que cursam com AG sérico elevado e normocloremia e aquelas com AG sérico normal, hiperclorêmicas (vide Tabela 1)<sup>6,9,10</sup>. O principal cátion mensurável (CM) no organismo é o  $Na^+$ , constituindo cerca de 90% das cargas positivas. Desta forma, os cátions não-mensuráveis (CNM) correspondem a 10% dos íons séricos (convencionam-se  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  e  $Mg^{++}$  como CNM). Os ânions mensuráveis (AM) constituem o  $HCO_3^-$  e o  $Cl^-$ , representando cerca de 85% das cargas negativas. Observamos, desta forma, que existem 5% de ânions não-mensuráveis (ANM), excedendo o de CNM para a manutenção da eletroneutralidade normal (isto é,  $ANM - CNM = 5\%$  dos íons séricos). Estes 5% correspondem a 8-16 mEq/L (em média,  $12 \pm 2$  mEq/L), o que equivale ao AG sérico normal<sup>8,9</sup>. Assim, simplificando:

$$- AM + ANM = CM + CNM$$

$$- ANM - CNM = CM - AM$$

$$- AG = ANM - CNM$$

$$- AG = CM - AM$$

$$- AG = Na^+ - (HCO_3^- + Cl^-) = 12 \pm 2 \text{ mEq/L}$$

No caso de ACM de AG elevado, existe adição ou retenção primária de cargas ácidas ( $H^+$ ) ao sistema, como ocorre na AL, intoxicações exógenas, insuficiência renal, CAD, etc. Desta forma, há necessidade de elevação de cargas aniônicas (ANM) para manutenção da eletroneutralidade, sem necessidade de alteração do cloro sérico<sup>6,8,10</sup>. Assim, um AG elevado reflete um aumento de ANM (usualmente, ácidos orgânicos).

Na segunda situação (AG normal e hiperclorêmica), existe perda primária de bicarbonato (por exemplo, diarreia e acidose tubular renal) sem existir adição de cargas ácidas. Assim, como não há necessidade de elevação da soma das cargas aniônicas, o organismo compensa a eletroneutralidade, em alguns casos, aumentando a reabsorção de cloreto pelo túbulo renal.

Em quase todas as situações de ACM de AG normal, isto é, patologias com perda primária de bicarbonato, há um consenso geral na administração de BS, respeitando normas clínicas e laboratoriais amplamente conhecidas, visando evitar correção abrupta da bicarbonatemia e seus efeitos deletérios<sup>4,5,7-9</sup>.

Entretanto, a utilização de BS nas outras formas de acidose, particularmente naquelas que cursam com AG elevado, como a AL relacionada com a sepse, apresenta controvérsia, sendo um consenso progressivo o fato de que a identificação etiológica e o tratamento da condição de base, na grande maioria dos casos, são suficientes para reversão da acidemia crítica, sem necessidade de uso de BS, como veremos a seguir.

Nos anos 1980, Stewart descreveu uma outra maneira de interpretar os DAB, cujos princípios foram reavaliados, ratificados e valorizados posteriormente por outros autores<sup>11-16</sup>.

A base desta interpretação está em princípios como eletro-neutralidade, equilíbrio dissociativo e conservação de massa, e na identificação de três variáveis independentes que afetam a concentração de  $H^+$  em soluções complexas como o plasma. As variáveis seriam:

1) Diferença entre íons fortes (DIF), isto é, o balanço resultante entre todos os íons séricos presentes (cátions fortes - ânions fortes). Considerando que alguns íons não-mensurados podem estar presentes (tais como sulfatos e cetonas), utiliza-se para efeitos práticos a DIF aparente (DIFa), constituindo a diferença entre a soma de todos os cátions fortes ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ) e a soma de todos os ânions fortes ( $Cl^-$  e outros ânions fortes, tais como lactato), normalmente medidos no plasma<sup>13</sup>. Em pessoas saudáveis, esta diferença situa-se entre 40-42 mEq/L. Para manutenção da eletroneutralidade sérica, as cargas remanescentes negativas para equilibrar esta diferença são representadas principalmente pela  $CO_2$  e pelos ácidos fracos ( $A^-$ ), e menos efetivamente por íons  $OH^-$ . Os íons fortes ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ) são assim chamados devido à sua tendência em dissociarem-se completamente em solução aquosa, ao contrário dos íons fracos (albumina, fosfato e bicarbonato). Nesta abordagem, nem  $H^+$  nem  $HCO_3^-$  são considerados íons fortes. À medida que a DIF se torna mais positiva, a  $[H^+]$  (considerada cátion fraco) se reduz (e, por conseqüência, o pH se eleva) com objetivo de manter a eletroneutralidade<sup>16</sup>.

$$- DIFa: [Na^+ + K^+ + Mg^{++} + Ca^{++}] - [Cl^- + lactato^-]$$

- 2)  $PaCO_2$ , que é uma variável independente, mas pode ser alterada pela ventilação. Os efeitos nas mudanças da  $PaCO_2$  são bem compreendidos e produzem as alterações clássicas esperadas na  $[H^+]$ .
- 3) Concentração total de ácidos fracos não-voláteis ( $A_{tot}$ ): é a soma total dos ácidos fracos ( $AH + A^-$ ). Seu valor é flexível para manter o equilíbrio com as outras duas variáveis e satisfazer o princípio da eletroneutralidade. Os ácidos fracos ( $A^-$ ) são, em sua maioria, proteínas (predominantemente albumina) e fosfatos.

O valor normal de  $A_{tot}$  plasmático não é bem estabelecido, e mensurações realizadas têm variado entre 12-24 mEq/L. Na prática, pode ser estimado através da concentração da proteína total ou da albumina sérica.

Onde  $[A^-] = 2,8$  (albumina g/dL) + 0,6 (fosfato mg/dL) em pH = 7,4.

$A_{tot} = K_p \times [proteína\ total\ em\ g/dL]$  ou  $A_{tot} = K_a \times [albumina\ em\ g/dL]$

Onde  $K_p$  varia de 2,43 a 3,88 e  $K_a$  de 4,76 a 6,47<sup>12</sup>.

A abordagem por Stewart é baseada nas alterações dessas variáveis independentes. Paralelas à abordagem convencional tradicional, a acidose e a alcalose respiratória relacionam-se com as variações independentes da  $PaCO_2$  (neste caso, uma mudança na DIF plasmática poderia ocorrer como resposta compensatória). A ACM pode ocorrer ou por

**Tabela 1** - Principais causas de acidose metabólica, conforme *anion gap* sérico

<b>Anion gap aumentado</b>	<b>Anion gap normal</b>
Cetoacidose diabética	Diarréia
Uremia e insuficiência renal aguda	Acidose tubular renal
Acidose láctica (tipos A e B): erros inatos do metabolismo, choque, hipóxia, isquemia, etc.	Derivações ureterointestinais Adenoma viloso
Acidose láctica-D	
Toxinas (ânions exógenos): metanol, etilenoglicol, salicilatos, paraldeído, formaldeído, penicilina, carbenicilina, etc.	Hipoaldosteronismo
Rabdomiólise maciça	Uso de inibidores da aldosterona
Cetose de jejum	Uremia (fase inicial)
Hiperalbuminemia (transitório)	Aumento de cátions: $K^+$ , $Ca^{++}$ , $Mg^{++}$
Acidose metabólica tardia do neonato	Retenção de cátions: IgG, lítio
	Hipoalbuminemia (redução de <i>anion gap</i> )
	Alguns casos de cetoacidose diabética sob tratamento com insulina

Fonte: Adaptado de Halperin & Goldstein<sup>9</sup> e Rose<sup>10</sup>.

redução da DIF ou por aumento na  $A_{\text{tot}}$ , ao passo que, ao contrário, a alcalose metabólica seria resultante do aumento primário da DIF ou da redução da  $A_{\text{tot}}$  (Tabela 2).

Desta forma, os DAB não podem ser visualizados como consequência da concentração de bicarbonato (este é meramente uma variável dependente). Assim, as duas possíveis fontes de distúrbios metabólicos, isto é, não-respiratórios, seriam DIF ou  $A_{\text{tot}}$ .

Outro conhecimento derivado da teoria de Stewart é a noção de hiato de íons fortes ou *gap* de íons fortes (GIF). O GIF pode ser estimado (GIFe) dos íons não-mensuráveis, similar à noção clássica do  $AG^{12}$ .

$$- \text{GIFe} = \text{AG} - [\text{A}^-]$$

Normalmente, o GIFe é próximo de zero. ACM com aumento de GIF é devido a ANM, ao passo que ACM com  $\text{GIF} \sim 0$  usualmente é devido à retenção de cloretos (Tabela 2). A avaliação do GIF parece útil na detecção de ANM em pacientes criticamente doentes, hipoalbuminêmicos com pH normal, excesso de base (BE) e  $AG^{12}$ .

Realizando um paralelo entre as análises dos DAB através das abordagens clássica e de Stewart, observamos que a utilização racional de terapia alcalina com BS seria adequada na maioria dos casos de ACM com DIF e GIF reduzidos (Tabela 2). É interessante notar que, conforme os fundamentos físico-químicos de Stewart, o sódio contido na infusão de BS é o res-

ponsável pelo aumento do bicarbonato sérico, já que este, sendo uma variável dependente, não seria capaz de agir diretamente no equilíbrio ácido-base. A oferta de sódio aumentaria a DIF:  $[\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Mg}^{++} + \text{Ca}^{++}] - [\text{Cl}^- + \text{lactato}^-]$ . Outro fator que poderia contribuir para o aumento da DIF é o decréscimo de cloro secundário ao efeito dilucional, induzido pela administração do BS, solução isenta de cloro<sup>3</sup>.

Embora a abordagem de Stewart apresente fundamentos matemáticos e físico-químicos corretos, na prática clínica a análise tradicional dos DAB, levando em conta os dados da gasometria, AG e os conhecimentos dos mecanismos de compensação metabólica e eletrolítica, continua atual, apesar das décadas de conceito e de utilização. Além do mais, apresenta uma visão didática e racional em situações normais e patológicas. Outros aspectos relativos à teoria de Stewart seriam a complexidade das equações físico-químicas e matemáticas e necessidade de computação e informática para derivação dos efeitos dessas três variáveis independentes com possível perda de acurácia, envolvendo cálculos de pequenas diferenças.

### Efeitos da acidemia

Os efeitos da acidemia no organismo são razoavelmente conhecidos, ressaltando agudamente as complicações cardiovasculares, e dependem da patologia de base e da intensidade e velocidade de apresentação<sup>10</sup>. Classicamente, a

**Tabela 2** - Classificação dos distúrbios metabólicos baseados no modelo físico-químico de Stewart

Acidose metabólica	
DIF baixo; GIF elevado	Cetoácidos, ácido láctico, salicilatos, formaldeído, metanol
DIF baixo; GIF baixo	Acidose tubular renal, nutrição parenteral total, resinas trocadoras de ânions, diarreia, perdas pancreáticas
Alcalose metabólica	
Albumina sérica baixa	Síndrome nefrótica, cirrose hepática
DIF elevado	
Perda de cloro	Vômitos, perdas por sonda nasogástrica, diuréticos, pós-hipercapnia, adenoma viloso, excesso de mineralocorticóide, hiperaldosteronismo, síndrome de Cushing, corticosteróides exógenos, licorice
Sobrecarga de sódio (acetato, citrato, lactato)	Solução de Ringer lactato, nutrição parenteral total, transfusão sanguínea
Outros	Deficiência grave de cátions intracelulares: $\text{K}^+$ , $\text{Mg}^{++}$

Fonte: Adaptado de Corey<sup>12</sup> e Kellum<sup>16</sup>.  
DIF = diferença entre íons fortes; GIF = *gap* de íons fortes.

acidemia grave ( $\text{pH} < 7,1$ ), através de atuações nas funções enzimáticas e no metabolismo protéico, inibe a contratilidade miocárdica, predispõe a arritmias graves, reduz a resistência vascular periférica, diminui a afinidade da hemoglobina ao oxigênio e provoca vasodilatação arteriolar e vasoconstrição do sistema venoso, resultando em hipoperfusão dos órgãos, tais como o fígado e o rim, entre outros inúmeros efeitos metabólicos, eletrolíticos e hormonais<sup>6,7</sup>. Essas complicações são as grandes responsáveis pela mortalidade relacionada à acidemia<sup>2</sup>.

Entretanto, esses efeitos da acidemia podem apresentar aspectos heterogêneos, dependendo do tipo, magnitude e do modelo experimental. Desta forma, a contratilidade miocárdica encontra-se reduzida em preparações animais de coração isolado, porém esta análise é complicada quando se consideram aspectos como interação e ativação do sistema simpático e adrenais durante a acidose. A responsividade dos receptores adrenérgicos habitualmente encontra-se diminuída às catecolaminas circulantes<sup>17,18</sup>.

Um ponto de vista a ser considerado é o efeito protetor potencial da acidose extracelular em células anoxiadas. Desta forma, a atividade metabólica de neurônios isolados e células cardíacas correlaciona-se com o pH do meio com redução de atividades de síntese em situação de acidose<sup>19-22</sup>. Por outro lado, a alcalose com hipocapnia pode piorar a lesão celular pulmonar em modelos experimentais de isquemia<sup>23</sup>. Assim, a acidemia temporariamente representaria certa proteção para células anoxiadas e com metabolismo reduzido. Este fato levanta o questionamento e argumentação contra a necessidade de diminuição da  $[\text{H}^+]$  em situações críticas<sup>3,4</sup>.

### Efeitos adversos do uso de bicarbonato de sódio

Contrário aos seus prováveis e discutíveis benefícios, o uso do BS acarreta uma série de efeitos indesejáveis ao organismo, como a deterioração do estado hemodinâmico associada à sobrecarga de volume, hiperosmolaridade, acidose do fluido cérebro-espinhal paradoxal, aumento na produção de ácidos orgânicos e redução do pH intracelular<sup>2,24,25</sup>.

O BS contém grande quantidade de  $\text{CO}_2$  (50 mEq ~ 260-280 mmHg). No plasma, o  $\text{CO}_2$  é liberado e se difunde para as células mais rapidamente que o bicarbonato, causando um aumento paradoxal da  $\text{pCO}_2$  e queda do pH intracelular, podendo acarretar acidose paradoxal liquórica e complicações neurológicas. Outros efeitos colaterais secundários são também perigosos: alcalemia sobreposta, hiperosmolaridade, hipernatremia, hipocalcemia, hipocalemia, risco de hemorragia cerebral em neonatos, desvio da curva de dissociação de oxihemoglobina para esquerda (reduzindo a oferta de  $\text{O}_2$  tecidual), etc.<sup>2,3,6,10</sup>.

Entretanto, alguns autores colocam em dúvida a relevância dos estudos experimentais e a morbidade e mortalidade referidas, defendendo a utilização de terapia alcalina em situações de gravidade<sup>26</sup>.

### Acidose láctica

O lactato sérico é considerado um marcador de mortalidade em pacientes críticos, sendo a AL basicamente causada por situações de hiperprodução ou subutilização de ácido láctico<sup>13,25,27,28</sup>. Na primeira situação, o organismo necessita regenerar ATP sob hipóxia tecidual, enquanto no segundo caso ocorrem distúrbios da remoção do ácido láctico através de mecanismos de oxidação ou conversão de glicose<sup>25,28</sup>. As principais situações envolvidas em terapia intensiva pediátrica são a sepse, situações graves de hipoxemia, choque cardiogênico, insuficiência hepática e intoxicações. Na sepse, outros mecanismos, além da hipóxia tissular, devem estar envolvidos na geração de ácido láctico, provavelmente relacionados às alterações do metabolismo intermediário<sup>25,29</sup>.

Estudos heterogêneos, tanto experimentais como clínicos, utilizando BS em AL demonstram redução do débito cardíaco, acidemia intracelular, redução do fluxo hepático e aumento do lactato sérico<sup>30-32</sup>. Além dessas alterações hemodinâmicas, observou-se também aumento da  $\text{pCO}_2$  venosa e redução do pH miocárdico e hepático. Entretanto, utilizando modelo experimental de AL em ratos, Halperin observou sobrevivência mais prolongada em animais que receberam BS hipertônico<sup>33</sup>.

Estudos em adultos humanos mostraram efeitos limitados do uso de BS na AL, não indicando aumento de sobrevivência, melhora hemodinâmica significativa, com ou sem aumento do pH sérico<sup>34-36</sup>.

Embora o uso de BS não tenha demonstrado resultados benéficos em doses habituais, a administração em doses elevadas associada à hemofiltração (HF) em pacientes com choque séptico e AL reduziu a mortalidade global<sup>37</sup>. Em contrapartida, houve um prejuízo hemodinâmico quando BS foi utilizado em pacientes com doença cardiovascular grave<sup>38</sup>.

Revisão de literatura em 2004 avaliando terapias auxiliares na sepse estabeleceu que o uso de BS não é recomendado com o propósito de melhora hemodinâmica ou redução de vasopressores na AL com  $\text{pH} > 7,15$  (grau de recomendação, classe C), sendo incerta sua indicação com  $\text{pH} < 7,15$  (classe E)<sup>39,40</sup>.

Em resumo, a maioria dos pacientes adultos com AL tratados com doses convencionais de BS não apresentou melhora hemodinâmica ou redução da morbimortalidade<sup>2,41</sup>. Esses resultados também devem levar em conta os efeitos colaterais relacionados com o uso de BS (acidose intracelular, hiperosmolaridade, hipernatremia, hipocalcemia, hipervolemia, etc.). Outras terapias, tais como trometamina (THAM), dicloroacetato e HF, serão abordadas com alguns detalhes a seguir.

A maioria dos autores concorda que o tratamento mais efetivo para a AL seja a abordagem adequada e providencial da doença de base, melhora da oxigenação tissular, restauração da volemia, utilização de drogas vasoativas, modulação do quadro séptico (controle da infecção e estratégia racional

com terapia antimicrobiana) e melhora da função miocárdica<sup>28,41,42</sup>. Potenciais agentes são promissores, em forma isolada ou em intervenções associadas, tais como dicloroacetato e métodos dialíticos. De qualquer forma, faltam estudos randomizados e controlados que utilizem população pediátrica na literatura.

### **Cetoacidose diabética**

A gravidade da ACM está relacionada a uma alta morbidade, sobretudo por complicações do sistema nervoso central, como o edema cerebral. A fisiopatologia da CAD tem como evento primário a deficiência de insulina por insuficiência das células pancreáticas, associada aos mecanismos contra-reguladores, como estresse, sepse e hormônios (isto é, glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento)<sup>10,43</sup>. Todos esses fatores contribuem para a estimulação da glicogenólise e da gliconeogênese e redução da utilização da glicose, resultando em hiperglicemia acentuada, diurese osmótica, perda de eletrólitos, desidratação e diminuição do ritmo de filtração glomerular (RFG). Simultaneamente, ocorre aumento da lipólise com geração dos cetoácidos acetatoacetato e  $\beta$ -hidroxi-butirato, que resultam em ACM ao sobrecarregar a capacidade de tamponamento do organismo. Esta acidose ainda é agravada por uma AL proveniente da diminuição da perfusão tecidual<sup>9,10,43</sup>. Todos esses fatores associados aumentam o estresse do organismo, liberando uma quantidade ainda maior de hormônios contra-reguladores, formando um ciclo vicioso de descompensação metabólica e amplificação da acidose.

A produção dos cetoácidos na CAD determina um aumento dos níveis de seus ânions e um aumento no AG sérico. Contudo, haveria inicialmente uma falha na reabsorção de ânions de  $\beta$ -hidroxi-butirato, os quais seriam excretados pela urina em forma de sais com sódio e potássio em lugar do amônio. Isso produziria uma perda indireta de bicarbonato, que não seria inicialmente detectada devido à contração do espaço extracelular subsequente à diurese osmótica e à desidratação. Esta excreção de  $\beta$ -hidroxi-butirato diminuiria a elevação do AG sérico e diminuição de excreção de amônio, com perda indireta de bicarbonato, podendo levar, teoricamente, a uma posterior necessidade de reposição de bicarbonato exógeno. Além disso, a contração do espaço extracelular resultaria em diminuição do metabolismo renal e cerebral do  $\beta$ -hidroxi-butirato, com aumento súbito na gravidade da CAD, talvez necessitando, nesta fase, de reposição de bicarbonato<sup>44</sup>.

A abordagem primária da CAD consiste na reposição volêmica, hidroeletrólítica, com especial atenção ao potássio, e também na insulino-terapia. A ACM constante da doença é revertida através desta abordagem, interrompendo o ciclo de formação de cetoácidos com a administração de insulina, aumentando a remoção destes ácidos com a adequada reposição volêmica e subsequente melhora do RFG e minimizando a AL através da melhora da perfusão tecidual.

A discussão a respeito do uso do bicarbonato na CAD tem sido tema controverso ao longo dos anos, apresentando ar-

gumentos contrários e favoráveis. Diversos estudos clínicos em CAD revelaram que o uso do bicarbonato não produziu efeito benéfico adicional à abordagem convencional já citada<sup>45-48</sup>. Além disso, foi responsabilizado por efeitos metabólicos indesejáveis, tais como retardo na regulação do balanço do lactato<sup>49</sup>, diminuição da recuperação do metabolismo dos corpos cetônicos com aumento da cetogênese hepática<sup>50</sup> e aumento do risco de edema cerebral em crianças<sup>51</sup>. Estes estudos, realizados em adultos, não recomendam a terapia com BS em CAD cursando com pH acima de 7,0. Concluem, também, que a determinação da eficácia do uso de álcalis na terapia da CAD (sobretudo em níveis de pH inferiores a 6,9) depende de novos estudos clínicos randomizados e prospectivos.

A recomendação atual do uso de BS para crianças e adolescentes pela American Diabetes Association é limitada a pacientes selecionados, incluindo pacientes com acidemia grave (pH < 6,9), nos quais a diminuição da contratilidade do miocárdio e a vasodilatação periférica causada pela acidemia piorariam a perfusão tissular, e em pacientes com hipercalemia grave<sup>43</sup>. A European Society for Paediatric Endocrinology sugere, em consenso, que a utilização de álcalis também deve ser empregada nos casos selecionados acima<sup>52</sup>. Esta discussão continua gerando debates na literatura científica<sup>53-56</sup>, e a controvérsia é alimentada por uma abordagem mais profunda nos eventos fisiológicos deste distúrbio.

### **Ressuscitação cardiopulmonar**

Durante muito tempo, o BS foi medicação essencial no tratamento da acidose secundária à parada cardiorrespiratória (PCR). Após um maior conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, a visão do tratamento mudou consideravelmente, sendo que atualmente não é recomendado rotineiramente o uso de BS<sup>57</sup>. A acidemia pós-PCR é resultado do aumento do CO<sub>2</sub> tecidual pela falência ventilatória associada e pela AL decorrente do metabolismo anaeróbico e hipoxemia<sup>2,3</sup>. A acidemia seria acentuada com a administração de BS, promovendo acidose intracelular<sup>57,58</sup>. Entretanto, em um estudo experimental, no qual os animais tiveram sua perfusão miocárdica mantida com o uso de adrenalina e foram submetidos a hiperventilação, retirando-se assim o acúmulo de CO<sub>2</sub>, o uso de BS demonstrou benefício, aumentando o índice de ressuscitação pós-PCR<sup>59</sup>. Demonstrou-se, também, um aumento da sobrevida em cachorros submetidos a PCR prolongada que receberam BS, quando comparados com grupo controle<sup>60</sup>. Bar-Joseph, em uma recente análise retrospectiva de um estudo multicêntrico colaborativo prospectivo, observou benefício com o uso precoce de BS em adultos com PCR extra-hospitalar, demonstrando melhor chance de RCP e melhor evolução neurológica no seguimento em longo prazo<sup>61</sup>. Vukmir, em 2006, analisando adultos com PCR em ambiente pré-hospitalar, não observou diferença de sobrevida entre os que receberam ou não BS. Entretanto, houve maior sobrevida naqueles pacientes com PCR prolongada (> 15 min) que receberam BS, comparados com aqueles que não receberam, promovendo a discussão de que, em PCR prolongada, o uso de BS pode apresentar benefícios<sup>62</sup>.

A American Heart Association não reconhece benefícios do uso de BS na PCR (classe de evidência indeterminada). Considera o uso de BS durante a PCR não-responsiva, após instituição de ventilação e manobras de compressão torácica adequadas combinadas com adrenalina e reposição volêmica nas seguintes situações: ACM grave apesar de suporte ventilatório efetivo, hipercalemia, hipermagnesemia, intoxicação por antidepressivos tricíclicos e bloqueadores de canais de cálcio e na PCR prolongada (classe IIb)<sup>57</sup>.

Revisões sistemáticas não demonstraram evidências de benefício de administração de BS na redução da mortalidade e morbidade na RCP de neonatos na sala de parto ou em prematuros com ACM<sup>63-65</sup>.

### Tratamento e reposição de bicarbonato de sódio

Em que pese a controvérsia na utilização de BS, de forma geral, utilizamos bicarbonato endovenoso, particularmente nas situações de acidemia metabólica de AG normal, quando o pH sérico se encontra < 7,10 e/ou bicarbonato plasmático < 10 mEq/L, em condições hemodinâmicas, hidratação e ventilação adequadas. Considerações especiais ao tratamento devem ser feitas na CAD, quadros com comprometimento pulmonar, acidose tubular renal, insuficiência renal aguda (IRA) e crônica, PCR, período neonatal, situações específicas de intoxicações, erros inatos do metabolismo, distúrbios eletrolíticos associados (hipocalemia, hipocalcemia), entre outras condições. O cálculo do déficit de bicarbonato pode ser estimado pelo excesso de base (BE) ou derivado da pCO<sub>2</sub> mensurada na gasometria. O BE é um valor calculado, derivado da pressão parcial de CO<sub>2</sub> e do pH arterial, assumindo um conteúdo normal de água, eletrólitos e albumina, o que torna sua interpretação mais sujeita a erros<sup>66</sup>. Em situação de equilíbrio, estima-se o bicarbonato desejado próximo de 0,5-0,6 da pCO<sub>2</sub> encontrada ou podemos adotar o bicarbonato desejado próximo a 15, no máximo, sendo um valor razoavelmente seguro, já que, quanto à compensação respiratória a ser promovida, resultará em uma pCO<sub>2</sub> próxima de 30 mmHg. O volume de distribuição do bicarbonato equivale ao volume do fluido extracelular, representando 60 ou 70% (crianças pequenas) do peso corpóreo. Entretanto, a adoção de 30% é habitualmente suficiente para retirar o paciente de uma situação crítica e evitar os riscos e os efeitos colaterais potenciais<sup>42</sup>.

$$1) \text{ Déficit de } \text{HCO}_3^- \text{ (mEq)} = [\text{HCO}_3^- \text{ desejado} - \text{HCO}_3^- \text{ encontrado}] \times \text{peso (kg)} \times 0,3$$

$$\text{onde } \text{HCO}_3^- \text{ desejado} = 15 \text{ mEq.}$$

$$2) \text{ HCO}_3^- \text{ (mEq)} = \text{BE (mEq/L)} \times 0,3 \times \text{peso (kg)}$$

$$\text{onde BE} = \text{excesso de base.}$$

A solução de bicarbonato endovenoso deve ser a mais isoosmolar possível (cerca de 1,5%), utilizando diluições necessárias de acordo com a apresentação oferecida (3, 8,4 ou 10%, contendo 0,36, 1 e 1,2 mEq/L, respectivamente). Idealmente, deve ser administrada em via central ou diluída com água destilada. Dependendo da gravidade, utilizamos me-

tade da dose calculada, administrada entre 1 ou 4 horas; após, nova coleta gasométrica e reavaliação clínica se tornam necessárias. O objetivo inicial é a manutenção do pH pouco acima de 7,20, retirando o paciente da situação de acidemia grave. O volume infundido e a quantidade de sódio oferecidos simultaneamente devem ser considerados. Se existir IRA ou hiperosmolaridade, como em situações de hipernatremia, deve ser considerada a possibilidade de método dialítico.

### Outras alternativas terapêuticas

Terapias alternativas têm sido introduzidas nos estudos clínicos sobre tratamento da ACM, na medida em que os efeitos adversos do BS têm sido descritos e seu uso na prática clínica discutido<sup>67</sup>. Destas terapias destacam-se Carbicarb, trometamina, dicloroacetato, tiamina e piruvato. Discutiremos também o papel da terapia renal substitutiva na condução da ACM.

#### Carbicarb

Carbicarb é uma mistura equimolar de BS com carbonato de sódio. Esta medicação apresenta um efeito alcalinizante superior ao BS, possibilitando redução da geração de CO<sub>2</sub> tecidual<sup>4,42</sup>. O emprego clínico do Carbicarb se mostraria superior nos quadros de ACM de AG elevado, uma vez que o distúrbio se estabeleceria pelo aumento da geração de CO<sub>2</sub>. Entretanto, esta medicação diminui mais consistentemente o pH intracelular que o BS, e os efeitos hemodinâmicos finais ainda não estão claramente estabelecidos<sup>4,68</sup>. Usado em baixas doses durante a PCR, atenuaria a acidose cerebral, aumentaria o sucesso da reanimação e diminuiria o déficit neurológico e a morte de neurônios hipocâmpais. Entretanto, em altas doses, pode aumentar o dano neurológico e a morte neuronal após RCP pós-asfíxia e existe risco de hipervolemia e hipertonicidade, similar ao do bicarbonato<sup>42,69</sup>. Carbicarb não está disponível para uso clínico e, desta forma, necessitamos de mais trabalhos para avaliar sua eficácia e nível de evidência de seus benefícios.

#### Trometamina

A tris (hidroximetil) aminometano (THAM) é uma base fraca aminoalcoólica com poder de tamponamento superior ao BS (pK = 7,82 versus 6,1, respectivamente), eficaz tanto em acidoses metabólicas quanto respiratórias. É excretada pelos rins e não aumenta a produção de CO<sub>2</sub>, diminuindo assim os ajustes na ventilação dos pacientes em tratamento<sup>70</sup>. Em razão de sua facilidade de difusão celular, apresenta também potencial em elevar o pH intracelular<sup>71</sup>. O uso do THAM isoladamente aumentou o inotropismo miocárdico, porém não foi eficaz em tamponar o pH arterial. Entretanto, combinado ao BS, reduziu a depressão miocárdica, melhorou a hipercapnia e corrigiu a acidose em estudos experimentais<sup>70,71</sup>. Por outro lado, são descritos diversos efeitos colaterais ao uso do THAM, entre eles hipoglicemia, hipercalemia, necrose relacionada a extravasamento e necrose hepática em neonatos<sup>72</sup>.

#### Dicloroacetato

O dicloroacetato (DCA) é uma substância química produzida pela cloração da água e pelo metabolismo de substâncias

usadas nas indústrias químicas, sendo de grande interesse toxicológico<sup>7,10</sup>. Sua aplicação clínica na AL tem sido estudada devido à sua farmacodinâmica<sup>73,74</sup>. Como a AL pode estar associada, em parte, a uma deficiência na oxidação do piruvato, o uso de DCA, estimulando a piruvato desidrogenase, promove a oxidação do piruvato em acetil coenzima A, reduzindo a produção de lactato. Embora o uso do DCA tenha demonstrado efeitos benéficos no pH arterial e nos níveis de lactato, sobretudo em crianças com acidose láctica congênita, ainda não se obteve impacto na redução da mortalidade desta entidade e na melhora das condições hemodinâmicas. Além disso, seus efeitos tóxicos ainda não foram adequadamente estabelecidos, sendo necessários novos estudos<sup>73</sup>. Recentemente, tem havido um maior interesse no uso do DCA, principalmente em erros inatos do metabolismo, sobretudo em mitocondriopatias, mostrando um efeito benéfico nestes casos<sup>74,75</sup>.

### **Tiamina**

A tiamina é um co-fator essencial para a piruvato desidrogenase, sendo a administração exógena de tiamina postulada para corrigir a acidose causada por sua deficiência (beribéri), sendo extrapolada para pacientes de risco, como no alcoolismo crônico, neoplasias, síndrome do intestino curto e talvez em portadores de HIV em uso de inibidores de transcriptase reversa do tipo nucleosídeos. Sua eficácia, no entanto, ainda não foi comprovada por estudos clínicos em acidose láctica<sup>4</sup>.

### **Piruvato**

O interesse nas aplicações do uso do piruvato de sódio reside em seu efeito protetor de órgãos vitais, particularmente na isquemia miocárdica e na lesão pós-reperfusão, além do seu efeito tampão em diversas situações clínicas. É postulado como sendo superior aos demais tampões existentes no tratamento das acidemias graves, corrigindo não somente o pH arterial como também o pH intracelular e melhorando lesões celulares subjacentes em pacientes críticos com disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Como os demais medicamentos, sua avaliação final depende da realização de mais estudos clínicos comprovando sua eficácia e estabelecendo seus efeitos adversos<sup>76</sup>.

### **Terapia renal substitutiva**

O emprego de terapias dialíticas, tais como hemodiálise (HD), HF veno-venosa contínua e hemodiafiltração veno-venosa contínua, tem se mostrado útil no tratamento dos DAB relacionados à IRA<sup>5</sup>. Em geral, as terapias dialíticas contínuas demonstram vantagens em comparação às intermitentes na correção da ACM, apresentando um efeito mais rápido e duradouro<sup>77</sup>. Uma vez estabelecidos os mecanismos que geram ACM na IRA, por aumento dos ANM, hiperfosfatemia e hiperlactatemia, as mudanças no equilíbrio ácido-básico após introdução de terapia dialítica contínua podem ser entendidas pela diminuição do GIF e das concentrações de cloro e fosfato. Durante a HF, há uma perda de bicarbonato endógeno, que é constantemente substituído por um álcali da solução de diá-

lise (lactato, acetato, citrato ou bicarbonato), o qual exerce seu efeito tampão no organismo, elevando o pH plasmático. Os efeitos no equilíbrio ácido-básico são dependentes da dose utilizada e da atividade metabólica, podendo corrigir acidoses graves<sup>78-80</sup>. Relatos isolados têm demonstrado a eficácia do método<sup>81</sup>. Mais recentemente, a HF com altos volumes tem mostrado resultados favoráveis, sobretudo em relação ao quadro hemodinâmico de pacientes em choque séptico<sup>82</sup>. Entretanto, revisão de literatura baseada em evidências não demonstrou vantagens entre HF e HD intermitente como terapia auxiliar na sepse e IRA<sup>39,40</sup>.

A diálise peritoneal tem sido utilizada sobretudo em pacientes com contra-indicação para HD, especialmente naqueles com instabilidade hemodinâmica grave, pela facilidade e consagração da técnica em pediatria. Embora não seja a terapia de escolha para tratamento da ACM, o uso de soluções contendo bicarbonato apresenta efeitos benéficos sobre o equilíbrio ácido-básico, demonstrando também superioridade em relação às soluções com lactato em crianças<sup>83,84</sup>.

No momento, necessitamos de mais trabalhos controlados para estabelecer critérios e evidências do benefício da utilização destes métodos de terapia renal contínua na ACM grave, particularmente na acidose láctica.

### **Conclusões**

Novas descobertas e estudos têm norteado o tratamento de diversas situações já há muito conhecidas e enfrentadas na prática diária. A ACM é uma delas. Existe consenso na reposição de álcalis e BS nos casos de acidose de AG normal envolvendo a perda primária de bicarbonato. Entretanto, o tratamento com BS, defendido e extensivamente usado no passado, vem sendo abolido e utilizado com restrições na PCR, AL e CAD, não demonstrando benefício e não sendo indicado rotineiramente. A tendência atual é questionar seu uso nas diversas situações que cursam com acidemia de AG elevado, valendo-se da diversidade de efeitos adversos observados e do potencial efeito protetor da acidemia naquelas situações críticas. Apesar da controvérsia, o único ponto concordante refere-se à abordagem o mais precoce possível da doença de base e dos mecanismos geradores da acidemia metabólica.

Entretanto, frente à angústia do desafio de enfrentar as acidemias graves com suas complicações vitais e à dificuldade de mudanças de paradigmas, há a necessidade de novos estudos cada vez mais específicos, na tentativa de encontrar um uso racional para o BS, baseado em evidências. A estratégia diagnóstica, baseada nos conhecimentos fisiopatológicos dos DAB, e a pronta abordagem terapêutica, revertendo os mecanismos primários da gênese da ACM em cada paciente, devem encaminhar para este uso mais racional. Outras terapêuticas necessitam de maiores e melhores ensaios clínicos, tanto em adultos como em crianças, reservando alternativas potenciais para o tratamento da ACM que apresentem menos efeitos colaterais.



**Referências**

- Goldsmith DJ, Forni LG, Hilton PJ. [Bicarbonate therapy and intracellular acidosis](#). Clin Sci (Lond). 1997;93:593-8.
- Kraut JA, Kurtz I. [Use of base in the treatment of severe acidemic states](#). Am J Kidney Dis. 2001;38:703-27.
- Levrant J, Grimaud D. [Treatment of metabolic acidosis](#). Curr Opin Crit Care. 2003;9:260-5.
- Gehlbach BK, Schmidt GA. [Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers](#). Crit Care. 2004;8:259-65.
- Schoolwerth AC, Kaneko TM, Sedlacek M, Block CA, Remillard BD. [Acid-base disturbances in the intensive care unit: metabolic acidosis](#). Semin Dial. 2006;19:492-5.
- Narins RG. Acid-base disorders: definitions and introductory concepts. In: Narins RG, editor. Maxwell & Kleeman's Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 755-825.
- Arieff AI, DeFronzo RA. [Fluid, electrolyte and acid-base disorders](#). 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.
- Kokko JP, Tannen RL. [Fluids and electrolytes](#). 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
- Halperin M, Goldstein MB. [Fluid, electrolyte and acid-base physiology: a problem-based approach](#). 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
- Rose BD. [Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders](#). 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
- Stewart PA. [Modern quantitative acid-base chemistry](#). Can J Physiol Pharmacol. 1983;61:1444-61.
- Corey HE. [Stewart and beyond: new models of acid-base balance](#). Kidney Int. 2003;64:777-87.
- Gunnerson KJ, Kellum JA. [Acid-base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for the new millennium?](#) Curr Opin Crit Care. 2003;9:468-73.
- Story DA, Kellum JA. [New aspects of acid-base balance in intensive care](#). Curr Opin Anaesthesiol. 2004;17:119-23.
- Murray DM, Olhsson V, Fraser JI. [Defining acidosis in postoperative cardiac patients using Stewart's method of strong ion difference](#). Pediatr Crit Care Med. 2004;5:240-5.
- Kellum JA. [Determinants of plasma acid-base balance](#). Crit Care Clin. 2005;21:329-46.
- Nakanishi T, Okuda H, Kamata K, Seguchi M, Nakazawa M, Takao A. [Influence of acidosis on inotropic effect of catecholamines in newborn rabbit hearts](#). Am J Physiol. 1987;23:H1441-8.
- Marsh JD, Margolis TI, Kim D. [Mechanism of diminished contractile response to catecholamines during acidosis](#). Am J Physiol. 1988;254:H20-7.
- Trafton J, Tombaugh G, Yang S. [Salutary and deleterious effects of acidity on an indirect measure of metabolic rate and ATP concentrations in CNS cultures](#). Brain Res. 1996;731:122-31.
- England BK, Chastain JL, Mitch WE. [Abnormalities in protein synthesis and degradation induced by extracellular pH in BC3H1 myocytes](#). Am J Physiol. 1991;260:C277-82.
- Nomura F, Aoki M, Forbess JM, Mayer JE. [Effects of hypercarbic acidotic reperfusion on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs](#). Circulation. 1994;90:321-7.
- Kitakaze M, Takashima S, Funaya H, Minamino T, Node K, Shinozaki Y, et al. [Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size in dogs](#). Am J Physiol. 1997;272:H2071-8.
- Lafely JG, Engelberts D, Kavanagh BP. [Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung](#). Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:399-405.
- Kette F, Weil MH, Gazmuri RJ. [Buffer solutions may compromise cardiac resuscitation by reducing coronary perfusion pressure](#). JAMA. 1991;266:2121-6.
- Narins RG, Krishna GG, Yee J, Ikemiyashiro D, Schmidt RJ. The metabolic acidosis. In: Narins RG, editor. Maxwell & Kleeman's Clinical Disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 769-825.
- Narins RG, Cohen JJ. [Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use](#). Ann Intern Med. 1987;106:615-8.
- Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. [Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity](#). Am J Surg. 2003;185:485-91.
- Luft FC. [Lactic acidosis update for critical care clinicians](#). J Am Soc Nephrol. 2001;12:S15-9.
- Bellomo R, Ronco C. The pathogenesis of lactic acidosis in sepsis. Curr Opin Crit Care. 1999;5:452-7.
- Arieff AI, Leach W, Park R, Lazarowitz VC. [Systemic effects of NaHCO<sub>3</sub> in experimental lactic acidosis in dogs](#). Am J Physiol. 1982;242:F586-91.
- Graf H, Leach W, Arieff AI. [Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis](#). Science. 1985;227:754-6.
- Tanaka M, Nishikawa T. [Acute haemodynamic effects of sodium bicarbonate administration in respiratory and metabolic acidosis in anaesthetized dogs](#). Anaesth Intensive Care. 1997;25:615-20.
- Halperin FA, Cheema-Dhadli S, Chen CB, Halperin ML. [Alkali therapy extends the period of survival during hypoxia: studies in rats](#). Am J Physiol. 1996;40:R381-7.
- Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russel JA. [Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis](#). Ann Intern Med. 1990;112:492-8.
- Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. [Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study](#). Crit Care Med. 1991;19:1352-8.
- Mark NH, Leung JM, Arieff AI, Mangano DT. [Safety of low-dose intraoperative bicarbonate therapy: A prospective double-blind, randomized study](#). Crit Care Med. 1993;21:659-65.
- Hilton PJ, Taylor J, Forni LG, Treacher DF. [Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis](#). Q J Med. 1998;91:279-83.
- Bersin RM, Chatterjee K, Arieff AI. [Metabolic and hemodynamic consequences of sodium bicarbonate administration in patients with heart disease](#). Am J Med. 1989;87:7-14.
- Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. [Adjunctive therapies in sepsis: An evidence-based review](#). Crit Care Med. 2004;32(Suppl):S562-70.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. [Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock](#). Crit Care Med. 2004;32:858-73.
- Forsythe SM, Schmidt GA. [Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis](#). Chest. 2000;117:260-7.
- Carrillo-Lopez H, Chavez A, Jarillo A, Olivar V. Acid-base disorders. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editors. Pediatric critical care. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2006. p. 958-89.

43. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA; American Diabetes Association. [Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association](#). *Diabetes Care*. 2006;29:1150-9.
44. Shafiee MA, Kamel KS, Halperin ML. [A conceptual approach to the patient with metabolic acidosis. Application to a patient with diabetic ketoacidosis](#). *Nephron*. 2002;92 Suppl 1:46-55.
45. Lever E, Jaspan JB. [Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis](#). *Am J Med*. 1983;75:263-8.
46. Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, Gomez-Perez FJ. [Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis: a double blind, randomized, placebo controlled trial](#). *Rev Invest Clin*. 1991;43:234-8.
47. Green SM, Rothrock SG, Ho JD, Gallant RD, Borger R, Thomas TL, et al. [Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis](#). *Ann Emerg Med*. 1998;31:41-8.
48. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, et al. [Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis?](#) *Crit Care Med*. 1999;27:2690-3.
49. Hale PJ, Crase J, Natrass M. [Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis](#). *BMJ*. 1984;189:1035-8.
50. Okuda Y, Adrogue HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. [Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:314-20.
51. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, et al. [Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis](#). *The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics*. *N Engl J Med*. 2001;344:264-9.
52. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. [European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents](#). *Pediatrics*. 2004;113:133-40.
53. Kannan CR. [Bicarbonate therapy in the management of severe diabetic ketoacidosis](#). *Crit Care Med*. 1999;12:2833-4.
54. Latif KA, Freire AX, Kitabchi AE, Umpierrez GE, Qureshi N. [The use of alkali therapy in severe diabetic ketoacidosis](#). *Diabetes Care*. 2002;11:2113-4.
55. Rosival V. [Should sodium bicarbonate be administered in diabetic ketoacidosis?](#) *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1290.
56. Chen HT, Ong JR, Hung SW, Lin LW, Chong CF. [Survival after prolonged resuscitation from cardiac arrest in a case of severe diabetic ketoacidosis](#). *Am J Emerg Med*. 2006;24:633-4.
57. American Heart Association. [2005 American Heart Association \(AHA\) guidelines for cardiopulmonary resuscitation \(CPR\) and emergency cardiovascular care \(ECC\) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support](#). *Pediatrics*. 2006;117:989-1004.
58. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. [Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest](#). *Circulation*. 1986;74:1071-4.
59. Bar-Joseph G, Weinberger T, Castel T, Bar-Joseph N, Laor A, Bursztein S, Ben Haim S. [Comparison of sodium bicarbonate, Carbicarb, and THAM during cardiopulmonary resuscitation in dogs](#). *Crit Care Med*. 1998;26:1397-408.
60. Leong ECM, Bendall JC, Boyd AC, Einstein R. [Sodium bicarbonate improves the chance of resuscitation after 10 minutes of cardiac arrest in dogs](#). *Resuscitation*. 2001;51:309-15.
61. Bar-Joseph G, Abramson NS, Kelsey SF, Mashiach T, Craig MT, Safar P; Brain Resuscitation Clinical Trial III (BRCT III) Study Group. [Improved resuscitation outcome in emergency medical systems with increased usage of sodium bicarbonate during cardiopulmonary resuscitation](#). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:6-15.
62. Vukmir RB, Katz L. [Sodium bicarbonate improves outcome in prolonged prehospital cardiac arrest](#). *Am J Emerg Med*. 2006;24:156-61.
63. Beveridge CJE, Wilkinson AR. [Sodium bicarbonate infusion during resuscitation of infants at birth \(Chochrane Review\)](#). In: *The Chochrane Library, Issue 1, 2006*. Oxford: Update Software; 2006.
64. Lawn CJ, Weir FJ, McGuire W. [Base administration or fluid bolus for preventing morbidity and mortality in preterm infants with metabolic acidosis \(Cochrane Review\)](#). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2006*. Oxford: Update Software. 2006.
65. Kecskes SB, Savies MW. [Rapid correction of early metabolic acidemia in comparison with placebo, no intervention or slow correction in LBW infants \(Cochrane Review\)](#). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2006*. Oxford: Update Software. 2006.
66. Schindler M. [Base deficit is a poor indicator of tissue acidosis](#). *Pediatr Crit Care*. 2004;5:296.
67. Bjerneroth G. [Alkaline buffers for correction of metabolic acidosis during cardiopulmonary resuscitation with focus on Tribonat: a review](#). *Resuscitation*. 1998;37:161-71.
68. Bersin RM, Arieff AI. [Improved hemodynamic function during hypoxia with Carbicarb, a new agent for the management of acidosis](#). *Circulation*. 1988;77:227-33.
69. Katz LM, Wang Y, Rockoff S, Bouldin TW. [Low-dose Carbicarb improves cerebral outcome after asphyxial cardiac arrest in rats](#). *Ann Emerg Med*. 2002;39:359-65.
70. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, Lin LH, Marks JD. [The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane \(THAM\)](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1149-53.
71. Sirieix D, Delayance S, Paris M, Massonnet-Castel S, Carpentier A, Baron JF. [Tris-hydroxymethyl aminomethane and sodium bicarbonate to buffer metabolic acidosis in an isolated heart model](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:957-63.
72. Adrogue HJ, Madias NE. [Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts](#). *N Engl J Med*. 1998;338:26-34.
73. Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, James MO. [Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate](#). *Environ Health Perspect*. 1998;106 Suppl 4:989-94.
74. Duncan GE, Perkins LA, Theriaque DW, Neiberger RE, Stacpoole PW. [Dichloroacetate therapy attenuates the blood lactate response to submaximal exercise in patients with defects in mitochondrial energy metabolism](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1733-8.
75. Stacpoole PW, Nagaraja NV, Hutson AD. [Efficacy of dichloroacetate as a lactate-lowering drug](#). *J Clin Pharmacol*. 2003;43:683-91.
76. Zhou FQ. [Pyruvate in the correction of intracellular acidosis: a metabolic basis as a novel superior buffer](#). *Am J Nephrol*. 2005;25:55-63.
77. Uchino S, Bellomo R, Ronco C. [Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance](#). *Intensive Care Med*. 2001;27:1037-43.

78. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. [Continuous renal replacement therapy: opinion and evidence](#). *Adv Ren Replace Ther*. 2002;9:229-44.
79. Naka T, Bellomo R. [Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit--the role of renal replacement therapy](#). *Crit Care*. 2004;8:108-14.
80. Bock KR. [Renal replacement therapy in pediatric critical care medicine](#). *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:368-71.
81. Pela I, Seracini D, Lavoratti GC, Sarti A. [Efficacy of hemodiafiltration in a child with severe lactic acidosis due to thiamine deficiency](#). *Clin Nephrol*. 2000;53:400-3.
82. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. [High volume hemofiltration in human septic shock](#). *Intensive Care Med*. 2001;27:978-86.
83. Thongboonkerd V, Lumlertgul D, Supajatura V. [Better correction of metabolic acidosis, blood pressure control, and phagocytosis with bicarbonate compared to lactate solution in acute peritoneal dialysis](#). *Artif Organs*. 2001;25:99-108.
84. Haas S, Schmitt CP, Arbeiter K, Bonzel KE, Fischbach M, John U, et al. [Improved acidosis correction and recovery of mesothelial cell mass with neutral-pH bicarbonate dialysis solution among children undergoing automated peritoneal dialysis](#). *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2632-8.

Correspondência:  
Olberes Vitor Braga de Andrade  
Rua Des. Joaquim Barbosa de Almeida, 95  
CEP 05463-010 – São Paulo, SP  
Fax: (11) 3063.4936  
E-mail: olberes@uol.com.br