

## **Acidose Láctica como Efeito Colateral ao uso de Salbutamol e Salmeterol**

### **Lactic Acidosis as a Side Effect to the use of Salbutamol and Salmeterol**

DOI:10.34119/bjhrv4n3-291

Recebimento dos originais: 05/05/2021

Aceitação para publicação: 16/06/2021

#### **Deborah Carolina Francisco Pires**

Graduada em Farmácia

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil.

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770, Telefone: (19) 3776-4000

E-mail: carol\_debi@hotmail.com

#### **Larissa Teodoro Rabi**

Mestre em Ciências

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil.

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770, Telefone: (19) 3776-4000

E-mail: larissa.rabi@docente.unip.br

#### **Wânia de Oliveira Vianna**

Doutora em Fármacos e Medicamentos

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil.

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770, Telefone: (19) 3776-4000

E-mail: wania.vianna@docente.unip.br

#### **Fernando Ananias**

Doutor em Biologia Celular e Estrutural

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil.

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770, Telefone: (19) 3776-4000

E-mail: fernando.ananias@docente.unip.br

#### **RESUMO**

O Salbutamol é amplamente utilizado para o tratamento da asma e doenças restritivas das vias aéreas. O Salmeterol também é usado para o tratamento de asma e de Doença Pulmonar Obstrutiva crônica, apresentando efeitos adversos semelhantes ao Salbutamol. A acidose láctica pode ocorrer na asma aguda grave devido ao fornecimento inadequado de oxigênio aos músculos respiratórios e/ou, devido à fadiga desses músculos. Uma causa conhecida de acidose láctica é o tratamento com Salbutamol e Salmeterol. Objetivo: Nesse sentido, esta revisão integrativa teve por objetivo avaliar a ocorrência de acidose

láctica pelo uso desses dois fármacos: Salmeterol e Salbutamol. Método: Foram consultadas as bases de dados *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Publisher MedLine (*Pubmed*) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Um total de 10 artigos científicos publicados nos últimos 10 anos foram selecionados, apenas nos idiomas inglês e português obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão e utilizando os descritores Acidose Láctica, Agonistas  $\beta$ -2, Salbutamol e Salmeterol. Resultados: Dos estudos encontrados, seis foram relatos de casos de pacientes com acidose láctica após super dosagem com Salbutamol, dois estudos de ensaios clínicos randomizados e, por fim, duas revisões de literatura explicando a fisiologia da formação do lactato e a contribuição de fármacos beta2-agonista na sua formação. A maioria dos estudos avaliados nesta revisão apontaram como principal responsável pela acidose láctica o uso prolongado de Salbutamol. A ativação do receptor  $\beta$ -2 estimula a produção de ácido láctico no músculo esquelético e tecido adiposo, alterando a glicólise aeróbica, gliconeogênese, metabolismo do piruvato ou produção de ácido graxo. Conclusão: Desta forma, pode-se concluir que ambos os fármacos causam a acidose láctica quando utilizados em doses contínuas porém, os relatos de acidose láctica causada pelo Salbutamol são mais frequentes, principalmente quando envolve a superdosagem.

**Palavras-chave:** Acidose Láctica, Agonistas  $\beta$ -2, Salbutamol, Salmeterol.

#### **ABSTRACT**

Salbutamol is widely used for the treatment of asthma and restrictive airway disease. Salmeterol is also used for the treatment of asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease and has similar adverse effects to Salbutamol. Lactic acidosis can occur in acute severe asthma due to inadequate oxygen supply to the respiratory muscles and/or due to fatigue of the respiratory muscles. A known cause of lactic acidosis is treatment with Salbutamol and Salmeterol. Objective: Therefore, this integrative review aimed to evaluate the occurrence of lactic acidosis due to the use of these two drugs: Salmeterol and Salbutamol. Method: The Scientific Electronic Library Online (SciELO), Publisher MedLine (Pubmed), and Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) databases were searched. A total of 10 scientific articles published in the last 10 years were selected, in English and Portuguese languages only, obeying the inclusion and exclusion criteria and using the descriptors Lactic Acidosis,  $\beta$ -2 Agonists, Salbutamol and Salmeterol. Results: Of the studies found, six were case reports of patients with lactic acidosis after overdose with Salbutamol, two studies of randomized clinical trials, and finally two literature reviews explaining the physiology of lactate formation and the contribution of  $\beta$ -2 agonist drugs in its formation. Most of the studies evaluated in this review pointed to prolonged use of Salbutamol as the main responsible by the lactic acidosis. Activation of the  $\beta$ -2 receptor stimulates lactic acid production in skeletal muscle and adipose tissue, altering aerobic glycolysis, gluconeogenesis, pyruvate metabolism or fatty acid production. Conclusion: Thus, it can be concluded that both drugs cause lactic acidosis when used in continuous doses but reports of lactic acidosis caused by Salbutamol are more frequent, especially when it involves overdose.

**Keywords:** Lactic Acidosis,  $\beta$ -2 Agonists, Salbutamol, Salmeterol.

## 1 INTRODUÇÃO

O Salmeterol é um agonista  $\beta$ -2 adrenérgico de ação prolongada, altamente seletivo, indicado para o tratamento de asma, manutenção da obstrução do fluxo de ar na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e prevenção de broncoespasmo induzido por exercício<sup>1</sup>. O Salmeterol pode ser usado em combinação com corticosteroides inalatórios no tratamento da asma, sendo útil tanto na sua manutenção e na prevenção de crises asmáticas<sup>2</sup>.

Já o Salbutamol, também denominado albuterol, assim como o Salmeterol, é um estimulante do receptor  $\beta$ -adrenoceptivo.

Quando inalado, o Salbutamol é absorvido pela circulação pulmonar através do epitélio alveolar, sendo mais usado para quadro asmático<sup>3</sup>.

Em linhas gerais, os agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos se ligam ao receptor ligado à proteína G ativando segundos mensageiros. A proteína G ativada estimula a adenilil ciclase, que converte ATP em cAMP. Posteriormente, o cAMP ativa a proteína quinase A, que inibe a cadeia leve quinase da miosina (presente no músculo liso). Essa cascata resulta no relaxamento do músculo liso dos brônquios, consequente broncodilatação e aumento do fluxo de ar dos bronquíolos<sup>4-6</sup>.

O estímulo dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos leva a uma variedade de efeitos metabólicos, incluindo aumento da glicogenólise, gliconeogênese e lipólise e contribuição para a acidose láctica. O lactato é um produto do metabolismo anaeróbico da glicose e é gerado a partir do piruvato. A maioria dos casos de acidose láctica é decorrente da acentuada hipoperfusão tecidual ou hipóxia em choque sistêmico<sup>7</sup>.

A acidose láctica pode ocorrer na asma aguda grave devido ao fornecimento inadequado de oxigênio aos músculos respiratórios para atender a uma demanda elevada de oxigênio ou, devido à fadiga dos músculos respiratórios. Uma das possíveis causas conhecidas de acidose láctica é o tratamento com Salbutamol e Salmeterol. Nesse sentido, este trabalho teve por objetivo avaliar a ocorrência de acidose láctica pelo uso desses dois fármacos

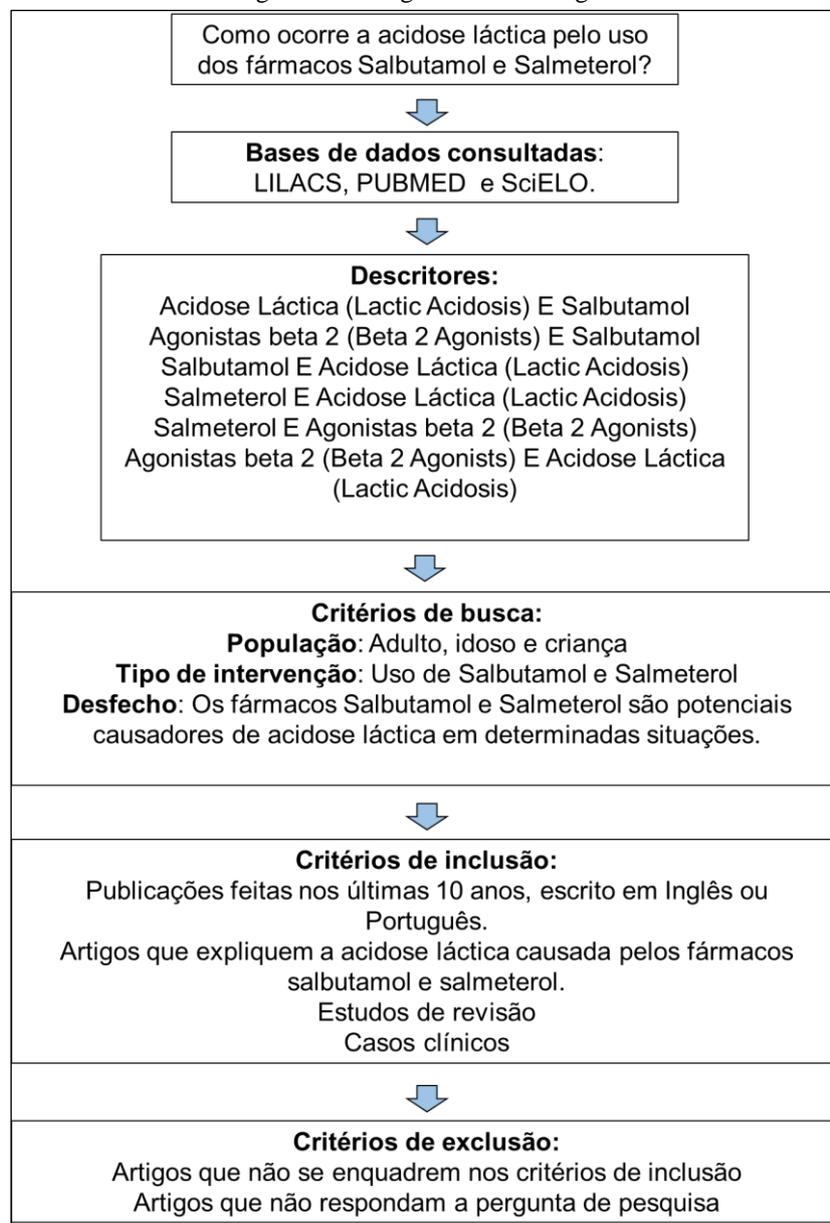
## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Este trabalho é uma revisão integrativa da literatura e para o seu desenvolvimento, as pesquisas foram realizadas nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Publisher MedLine (*Pubmed*) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde (LILACS). Os descritores foram utilizados nos idiomas inglês e português: Acidose Láctica, Agonistas  $\beta$ -2, Salbutamol e Salmeterol.

Como critério de inclusão foram selecionados os artigos publicados nos últimos 10 anos, escritos em Inglês ou Português. A figura 1 ilustra o fluxograma seguido para realização deste trabalho. A revisão da literatura foi feita através da busca eletrônica de artigos científicos com o propósito de responder a seguinte questão de pesquisa: Como ocorre a acidose láctica pelo uso dos fármacos Salbutamol e Salmeterol? Foram excluídos todos os trabalhos publicados antes de 2010 e que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

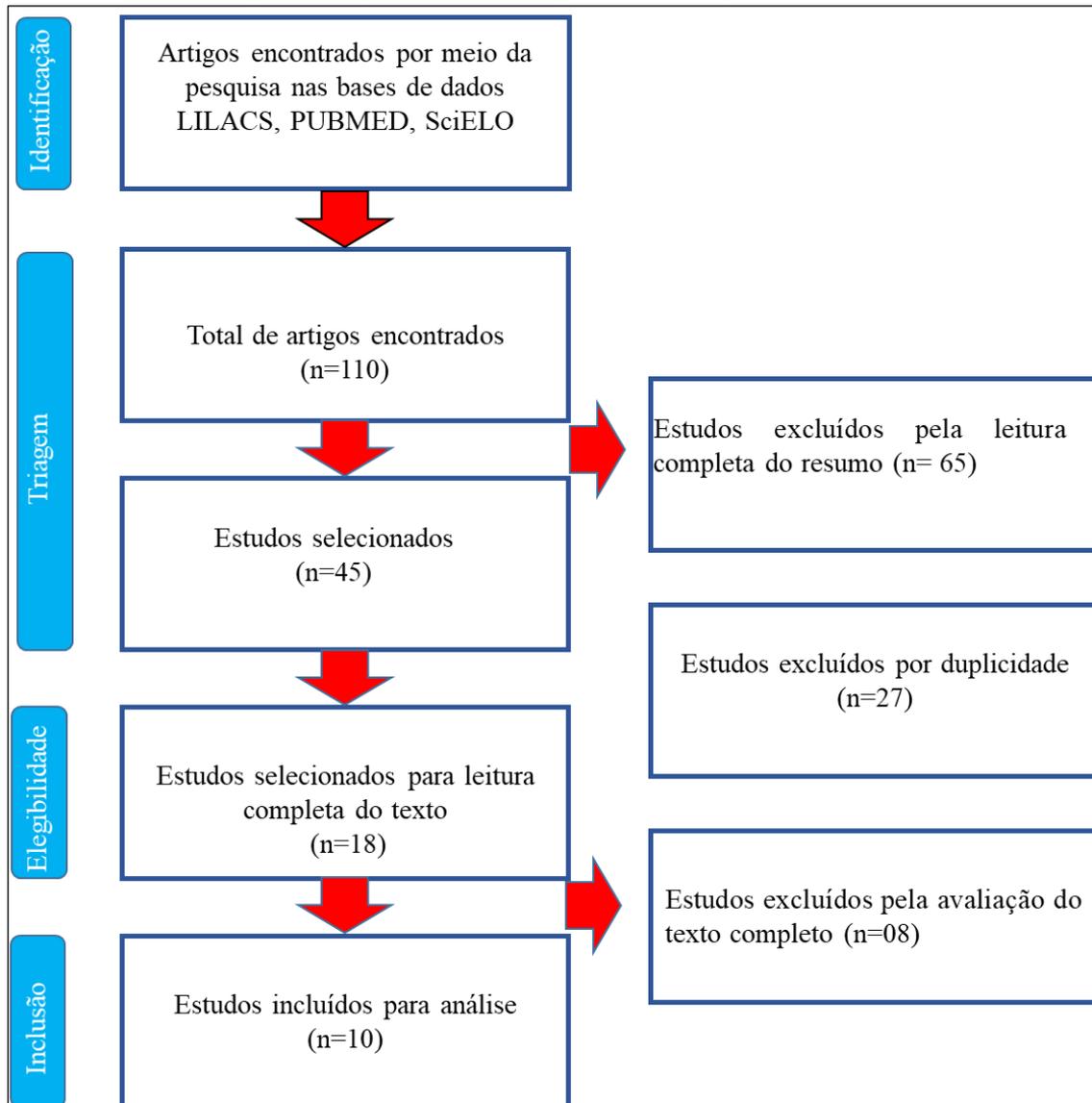
Figura 1: Fluxograma metodológico



Fonte: Autoria Própria

Na seleção, os artigos científicos foram separados pelo título, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-determinados. Uma vez escolhidos, os resumos de todos foram lidos. Os trabalhos que apresentaram em seu resumo informações relevantes para responder à pergunta da pesquisa, foram lidos na íntegra. Aqueles com informações repetidas em outros artigos, também foram excluídos do estudo. Ao final, foram selecionados 10 artigos científicos (Figura 2).

Figura 2: Etapas da busca e seleção dos estudos para a Revisão



Fonte: Autoria Própria

A Tabela 1 apresenta os dados dos estudos incluídos neste trabalho contendo, autor e ano do estudo, tipo e objetivo do estudo, número de participantes (dados) e idade, cenário do estudo e por fim, a conclusão encontrada pelos autores.

Dos estudos encontrados, seis foram relatos de casos de pacientes com acidose láctica após super dosagem com Salbutamol e em todos, a suspensão do tratamento com o fármaco resultou na reversão do quadro de acidose<sup>8-13</sup>. Dois dos estudos foram ensaios clínicos randomizados<sup>14,15</sup>, demonstrando que o Salbutamol causou acidose láctica e que, outros  $\beta$ -2 agonistas possuem efeitos semelhantes e, até mesmo de ação mais rápida, podendo ser uma alternativa na terapia do Salbutamol. Por fim, duas revisões da literatura<sup>16,17</sup> explicando, respectivamente, a fisiologia da formação do lactato e a contribuição de fármacos  $\beta$ -2 agonista na sua formação, também foram incluídos aqui.

Tabela 1: Dados dos estudos incluídos neste trabalho

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Nº de participantes e Idade/(dados)	Cenário do Estudo	Conclusão
Balint e cols, 2011 <sup>14</sup>	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Avaliar o volume expiratório forçado, após cerca de, 2 horas de tratamento em comparação com os primeiros cinco minutos pós-dose única, de diferentes $\beta$ 2-adrenérgico	89 pacientes com idade média de 62 anos, com DPOC	Cinco duplo-cego, dose única: Indacaterol 150 $\mu$ g e 300 $\mu$ g; Salbutamol 200 $\mu$ g; Combinação de dose fixa de Salmeterol-fluticasona 50/500 $\mu$ g; Multidose e placebo. Cada sequência de tratamento compreendeu períodos de 4 a 7 dias. A avaliação espirométrica da função pulmonar foi realizada em 50 e 15 minutos pré-dose e em 5, 15 e 30 minutos e em 1 e 2 horas pós-dose.	Doses únicas de indacaterol de 150 e 300 $\mu$ g demonstraram um início de ação rápido, semelhante ao do Salbutamol e mais rápido do que a de Salmeterol-fluticasona.
Tomar e Vasudevan, 2012 <sup>8</sup>	Relato de caso	Relato de 2 caso de acidose metabólica pelo uso de Salbutamol na hiperventilação	Menino: 1 ano e 8 meses de idade Menina: 8 anos de idade	Intoxicação por beta-agonista e consequente acidose láctica. Tratamento: Interrupção da nebulização de Salbutamol	É importante empreender a estratégia de redução gradual do fármaco em um ambiente intensivo e seguro junto com o uso da análise ABG (gás de sangue arterial no sangue, em diagnósticos do laboratório no fundo vermelho).
Seheult e cols, 2017 <sup>16</sup>	Revisão narrativa da literatura	Apresentar uma revisão da literatura sobre a lactose ácida	103 artigos (Período de 1991 a 2015)	Descrição de um breve esboço do metabolismo de lactato, fisiopatologia da acidose láctica, significado do D-lactato, o papel da medição do lactato em pacientes com doenças agudas, métodos usados para medir o lactato no sangue ou plasma e alguns dos métodos metodológicos e questões relacionadas a interferências nestes ensaios.	O lactato é um substrato e produto importante no metabolismo intermediário. O papel do lactato na causa de acidose metabólica tem sido amplamente debatido na última três décadas. A acidose láctica tem inúmeras etiologias e podem ser classificados com base na presença ou ausência de hipóxia tecidual.
Patel e cols, 2017 <sup>12</sup>	Relato de caso	Relatar 3 casos clínicos de acidose láctica em pacientes	Menina: 17 anos de idade Homem: 10 anos de idade Homem: 13 anos de idade	Pacientes pediátricos com status asmático, colocados em regime contínuo de tratamentos com Salbutamol. Apesar da melhora do quadro	A suspensão do tratamento contínuo com Salbutamol resultou na resolução rápida da

Liedtke e cols, 2020 <sup>17</sup>	Revisão narrativa da literatura	tratados com Salbutamol Relatar casos de acidose láctica em pacientes tratados com $\beta$ 2-agonistas	Revisão da Literatura: 42 artigos relatando casos individuais, 2 estudos observacionais e 12 ensaios clínicos.	respiratório continuaram a desenvolver acidose metabólica com níveis crescentes de ácido láctico. A revisão mostrou que, quarenta e sete pacientes individuais, recebendo $\beta$ 2-agonistas apresentaram l-lactatemia que diminuiu após a descontinuação do fármaco. Os ensaios clínicos descobriram que o ácido L-láctico aumentou significativamente em indivíduos saudáveis voluntários que receberam a administração de $\beta$ 2-agonistas. L-lactatemia foi observada em pacientes com asma ou trabalho de parto prematuro tratados com um $\beta$ 2-agonista seletivo.	acidose e continuação da melhora clínica dos pacientes. A hiperlactatemia induzida por $\beta$ 2-agonista seja uma acidose láctica tipo B, sendo muito comum no tratamento de altas doses com um $\beta$ 2-agonista seletivo
Phoophiboon e cols, 2021 <sup>13</sup>	Relato de caso	Relatar a fisiopatologia da acidose láctica induzida por Salbutamol	Homem: 40 anos de idade	Paciente com quadro de asma não controlada foi internado e intubado. Aproximadamente 1,5 vasilhames de inalador de Salbutamol foi administrado dentro de 24 horas da admissão. O quadro evoluiu para acidose respiratória aguda inicial e incompatibilidade de ventilação-perfusão e acidose metabólica aguda resultante de broncoespasmo e acidose láctica relacionada à hipóxia.	O aumento do lactato sérico em pacientes asmáticos que receberam uma grande quantidade de agonista $\beta$ 2-adrenérgico deve ser considerada para acidose láctica induzida por Salbutamol.

### 3 DISCUSSÃO

A acidose láctica é definida como níveis elevados de lactato acima de 4 milimoles/litro, hiperlactatemia maior que 2 milimoles/litro e pH sanguíneo menor ou igual a 7,35. Os efeitos de níveis severamente elevados de ácido láctico podem ter profundas consequências hemodinâmicas e podem levar à morte. Quanto mais alto o nível e mais longo o tempo para normalização do lactato sérico elevado, maior o risco de morte<sup>18</sup>.

Como visto nos resultados apresentados na tabela 1, o Salbutamol é amplamente utilizado para o tratamento de asma e doenças restritivas das vias aéreas. Já o Salmeterol, também um agonista do receptor  $\beta$ -2 adrenérgico de longa ação, é mais usado para o tratamento de asma e Doença Pulmonar Obstrutiva crônica mas, tem um perfil de efeitos adversos que é semelhante ao do Salbutamol e de outros  $\beta$ -2 agonistas<sup>14</sup>.

Embora o Salbutamol seja um medicamento comum, usado em casos de obstrução das vias aéreas, ele apresenta um efeito adverso inesperado e sério, se utilizado em excesso, a acidose láctica. A acidose láctica induzida por Salbutamol é encontrada em pacientes que foram submetidos a uma grande quantidade de agonista  $\beta$ -2 adrenérgico por um curto período em decorrência de um tratamento de asma<sup>13</sup>. Nessa situação, o aumento da via da glicólise, resulta em aumento de piruvato e lactato, em decorrência ao mau estado de perfusão sanguínea, causando a acidose láctica<sup>16</sup>.

O potencial para toxicidade beta-agonista deve ser reconhecido em uma respiração ofegante, inquieta, taquicárdica e hiperglicêmica em pacientes que estão recebendo doses crescentes de Salbutamol inalado e com hemogasometria mostrando acidose metabólica e hipocapnia (diminuição de dióxido de carbono no sangue e formação de ácido carbônico.). Nesse cenário, Tomar e Vasudevan<sup>8</sup>, recomendam que o médico deve ser alertado para uma necessidade urgente de mudança na terapia, a fim de resolver os sintomas. A cetonúria pode atuar como um marcador precoce da toxicidade do Salbutamol.

Para se entender a fisiologia da formação do ácido láctico é importante saber que ele é o produto final do metabolismo anaeróbico e está intimamente relacionado à redução do piruvato:  $\text{Piruvato} + \text{NADH} \leftrightarrow \text{ácido láctico} + \text{NAD}^+$ <sup>13</sup>.

Assim, a acidose láctica é classificada em 2 categorias, tipo A e tipo B, e baseia-se na causa patofisiológica subjacente. A acidose láctica tipo A é causada por hipóxia tecidual ou oxigenação tecidual prejudicada, como insuficiência respiratória, má perfusão ou envenenamento por monóxido de carbono. Toxinas, erros inatos do metabolismo,

convulsões, e falência de órgãos são exemplos de acidose láctica do tipo B. Acredita-se que a hiperlactatemia induzida por  $\beta$ -2 agonista seja uma acidose láctica tipo B, sendo esta, uma resposta fisiológica já descrita em adultos e crianças<sup>17</sup>.

A hiperlactatemia pode ocorrer independentemente da via do agonista  $\beta$ 2,<sup>19</sup> mas também está relacionada à dose do fármaco  $\beta$ -2 agonista<sup>20</sup> ocorrendo com mais frequência em asmáticos do que em controles saudáveis<sup>15,17</sup> mas, sendo reversível após a descontinuação da administração do  $\beta$ -2 agonistas<sup>12</sup>. Apesar da gravidade do caso, existem algumas controvérsias sobre o impacto da acidose láctica na mortalidade<sup>21</sup>. Além disto, o mecanismo da acidose láctica causado por  $\beta$ -2 agonista permanece controverso, e vários mecanismos têm sido propostos<sup>17</sup>.

Hipóteses sugerem ainda que, a ativação do receptor  $\beta$ -2 estimula produção de ácido láctico no músculo esquelético e tecido adiposo, alterando a glicólise aeróbica, gliconeogênese, metabolismo do piruvato, ou produção de ácido graxo livre. Nesse panorama, Dodda e Spiro<sup>9</sup> sugeriram 2 mecanismos primários em um resumo de caso publicado. Eles sugeriram que, o ácido pode ser super produzido após o aumento da gliconeogênese, pelo estímulo dos receptores  $\beta$ -2 agonistas, levando a maiores níveis intracelulares e glicose sérica. Esta glicose elevada leva a um aumento da glicólise, maior produção de piruvato e, portanto, ácido láctico elevado<sup>9</sup>.

Balint e cols<sup>14</sup>, em estudo comparativo de fármacos  $\beta$ -2 agonistas, demonstraram que, o Indacaterol tem ação semelhante ao do Salbutamol, tendo início de efeito mais rápido do que a combinação de Salmeterol-fluticasona. Desta forma, este fármaco poderia ser uma escolha a se pensar no lugar do Salbutamol, em casos de acidose láctica<sup>14</sup>.

#### 4 CONCLUSÃO

O Salbutamol é amplamente utilizado para o tratamento da asma e doenças restritivas das vias aéreas. Já o Salmeterol é mais usado para o tratamento de asma e DPOC, mas também causa efeitos adversos semelhantes ao Salbutamol. No entanto, a maioria dos estudos apontam como responsável pela acidose láctica, o Salbutamol.

Desta forma, pode-se concluir que ambos os fármacos causam a acidose láctica quando utilizados em doses contínuas, porém, os relatos de acidose láctica causada pelo Salbutamol são mais frequentes, de acordo com a literatura.

Além disso, uma das causas da acidose no paciente tratado por esses dois agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos seria a superdosagem, mostrando que o acompanhamento do tratamento

do paciente a partir de exames específicos pode impedir que o quadro de acidose venha comprometer o paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Yawn BP, Raphiou I, Hurley JS, Dalal AA. The role of fluticasone propionate/Salmeterol combination therapy in preventing exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:165–78.
2. Popov TA, De Niet S, Vanderbist F. Budesonide/Salmeterol in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(2):113–25.
3. Unwalla HJ, Horvath G, Roth FD, Conner GE, Salathe M. Albuterol Modulates Its Own Transepithelial Flux via Changes in Paracellular Permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(4):551–8. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1165/rcmb.2011-0220OC>
4. Barisione G, Baroffio M, Crimi E, Brusasco V. Beta-Adrenergic Agonists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(4):1016–44.
5. Billington CK, Penn RB, Hall IP.  $\beta_2$  Agonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;237:23–40.
6. Song N, Fang Y, Sun X, Jiang Q, Song C, Chen M, et al. Salmeterol, agonist of  $\beta_2$ -adrenergic receptor, prevents systemic inflammation via inhibiting NLRP3 inflammasome. *Biochem Pharmacol*. 2018;150:245–55.
7. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG.  $\beta_2$ -Agonist Therapy in Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):690–6. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201209-1739PP>
8. Tomar RPS, Vasudevan R. Metabolic acidosis due to inhaled Salbutamol toxicity: A hazardous side effect complicating management of suspected cases of acute severe asthma. *Medical Journal Armed Forces India*. 2012 [citado 1o de maio de 2021];68(3):242–4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377123712000056>
9. Dodda VR, Spiro P. Can Albuterol Be Blamed for Lactic Acidosis? *Respiratory Care*. 2012 [citado 9 de maio de 2021];57(12):2115–8. Disponível em: <http://rc.rcjournal.com/content/57/12/2115>
10. Mathur S. Antiasthmatics. *React Wkly*. 2012 [citado 1o de maio de 2021];1407(1):9–9. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00128415-201214070-00029>
11. Manara A, Hantson P, Vanpee D, Thys F. Lactic acidosis following intentional overdose by inhalation of Salmeterol and fluticasone. *CJEM*. 2012;14(6):378–81.
12. Patel S. Continuous Albuterol Treatments may Lead to Lactic Acidosis in Children with Status Asthmaticus. *Int J Aller Medications*. 2017 [citado 9 de maio de 2021];3(1):5. Disponível em: <https://clinmedjournals.org/articles/ijam/international-journal-of-allergy-medications-ijam-3-023.php?jid=ijam>

13. Phoophiboon V, Singhagowinta P, Boonkaya S, Sriprasart T. Salbutamol-induced lactic acidosis in status asthmaticus survivor. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):23. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01404-x>
14. Balint B, Watz H, Amos C, Owen R, Higgins M, Kramer B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with Salbutamol and Salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011 [citado 9 de maio de 2021];5:311–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939686/>
15. Zitek T, Cleveland N, Rahbar A, Parker J, Lim C, Elsbecker S, et al. Effect of Nebulized Albuterol on Serum Lactate and Potassium in Healthy Subjects. *Academic Emergency Medicine.* 2016 [citado 8 de maio de 2021];23(6):718–21. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acem.12937>
16. Seheult J, Fitzpatrick G, Boran G. Lactic acidosis: an update. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2017;55(3):322–33. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2016-0438/html>
17. Liedtke AG, Lava SAG, Milani GP, Agostoni C, Gilardi V, Bianchetti MG, et al. Selective  $\beta_2$ -Adrenoceptor Agonists and Relevant Hyperlactatemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2020 [citado 8 de maio de 2021];9(1):71. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/71>
8. Foucher CD, Tubben RE. Lactic Acidosis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.* Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470202/>
19. Pourmand A, Dorwart K, Mazer-Amirshahi M, Nasser S, Shokoohi H.  $\beta$  Agonist-induced lactic acidosis, an evidence-based approach to a critical question. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2016 [citado 8 de maio de 2021];34(3):666–8. Disponível em: [https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757\(16\)00003-6/abstract](https://www.ajemjournal.com/article/S0735-6757(16)00003-6/abstract)
20. Lewis LM, Ferguson I, House SL, Aubuchon K, Schneider J, Johnson K, et al. Albuterol Administration Is Commonly Associated With Increases in Serum Lactate in Patients With Asthma Treated for Acute Exacerbation of Asthma. *Chest.* 2014 [citado 8 de maio de 2021];145(1):53–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215493286>
21. Vasileiadis I, Alevrakis E, Ampelioti S, Vagionas D, Rovina N, Koutsoukou A. Acid-Base Disturbances in Patients with Asthma: A Literature Review and Comments on Their Pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine.* 2019 [citado 9 de maio de 2021];8(4):563. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/4/563>