



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Renata de Souza Mendes


Avaliação da disnatremia em pacientes com indicação de suporte renal em unidades de terapia intensiva

Rio de Janeiro

2014

Renata de Souza Mendes

**Avaliação da disnatremia em pacientes com indicação de suporte renal em unidades de
terapia intensiva**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora : Prof.^a Dra. Elizabeth Regina Maccariello
Coorientador: Prof. Dr. José Hermógenes Rocco Suassuna

Rio de Janeiro

2014

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M538 Mendes, Renata de Souza.

Avaliação da disnatremia em pacientes com indicação de suporte renal em unidades de terapia / Renata de Souza Mendes. - 2014.
77 f.

Orientadora: Elizabeth Regina Maccariello.

Coorientador: José Hermógenes Rocco Suassuna.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Insuficiência renal aguda - Teses. 2. Hiponatremia - Teses. 3. Hipernatremia - Teses. 4. Unidade de tratamento intensivo - Teses. 5. Doentes em estado crítico – Teses. I. Maccariello, Elizabeth Regina. II. Suassuna, José Hermógenes Rocco. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.61-008-6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Renata de Souza Mendes

**Avaliação da disnatremia em pacientes com indicação de suporte renal em unidades de
terapia intensiva**

Dissertação apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre, ao Programa
de Pós-graduação em Ciências Médicas, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 9 de junho de 2014.

Orientadora: Prof.^a Dra. Elizabeth Regina Maccariello
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Coorientador: Prof. Dr. José Hermógenes Rocco Suassuna
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Denizar Vianna Araujo
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Sérgio Fernando Ferreira dos Santos
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Eduardo Rocha
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2014

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista a minha mãe Adelaide e a meu pai Walter, pelo amor incondicional e apoio em todas as fases de minha formação. Sem eles nenhuma conquista já realizada teria sido possível.

Ao Gustavo, marido, companheiro, amigo de todas as horas, que me incentiva e apoia com carinho e amor.

À pequena Nalu, que chegou no finalzinho para alegrar ainda mais nossas vidas.

AGRADECIMENTOS

À querida professora Elizabeth Maccariello pela dedicação, pelo incentivo e pelas ideias durante toda a elaboração desta tese.

À querida professora Rachel Bregman, pela amizade, pelo estímulo e pela grande contribuição na minha formação como nefrologista.

Ao professor José Suassuna, pelos ensinamentos e por tornar possível a realização do mestrado.

Ao Professor Antônio Ponce de Leon, que, com os ensinamentos de Bioestatística, tornou possível a análise dos dados e, principalmente, foi fundamental para meu encantamento nesta área antes desconhecida.

À amiga Carla Valente, que, em diversos momentos, tornou possível a conciliação do trabalho com o mestrado.

“Um gênio é uma pessoa de talento que faz toda a lição de casa.”

Thomas Edison

RESUMO

MENDES, Renata de Souza. **Avaliação da disnatremia em pacientes com indicação de suporte renal em unidades de terapia intensiva.** 2014. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

As disnatremias são os distúrbios hidroeletrólíticos mais comuns, sendo relatados em cerca de 30-40% dos pacientes hospitalizados. Quando presentes na admissão em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) são fatores de risco independentes de pior prognóstico, estando associadas à maior letalidade hospitalar. Mesmo disnatremias limítrofes (130 – 135 mEq/l na hiponatremia e 145 a 150 mEq/L na hipernatremia) têm sido associadas a um maior tempo de internação na UTI e a um aumento de letalidade hospitalar, independente da gravidade da doença de base. A concentração sérica do sódio é mantida por um fino controle, por meio da regulação renal do sal e da água. Pacientes com doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador ou em terapia renal substitutiva, apresentam maior prevalência de disnatremia. Embora a hiponatremia seja mais frequente nessa população, o diagnóstico de hipo- ou hipernatremia tem sido associado a uma maior mortalidade. Não há relato claro na literatura da prevalência de disnatremias na injúria renal aguda (IRA), em especial nos casos mais graves, em que há indicação de suporte dialítico. O presente estudo teve como objetivos avaliar a prevalência da disnatremia e o seu impacto no prognóstico de pacientes gravemente enfermos com IRA e necessidade de suporte renal (SR) na UTI. Em um período de 44 meses (de dezembro de 2004 a julho 2008) foram incluídos de forma prospectiva todos os pacientes que iniciaram SR em 14 UTIs de 3 hospitais terciários do Rio de Janeiro. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados prospectivamente e lançados em uma planilha eletrônica para posterior análise com o software R. Os desfechos de interesse foram letalidade na UTI e no hospital. As variáveis que, além do sódio, apresentavam associação com os desfechos de interesse na análise bivariada, foram selecionadas e incluídas no modelo de regressão logística múltipla. Um total de 772 pacientes foram incluídos no estudo. A mediana da idade foi de 75 [IIQ: 61-82 anos]; 81,5% (IC: 78,4%-84%) foram admitidos na UTI por complicações clínicas. A presença de pelo menos uma comorbidade (hipertensão, diabetes, doença coronariana, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica ou cirrose) esteve presente em 84% dos pacientes. A maior parte dos pacientes (72,5%, IC: 69,2%-75,7%) apresentava o diagnóstico de sepse. Os principais fatores contribuinte para IRA foram sepse (72%) e isquemia/choque (66%). A mortalidade na UTI foi de 64,6% (IC: 61,1%-68%) e a hospitalar foi de 69,7% (IC: 66,3%-72,9%). O diagnóstico de disnatremia foi frequente, estando presente em 47,3% (IC: 43,7%-50,9%) dos pacientes. A hipernatremia foi significativamente mais frequente do que a hiponatremia (33,7% X 13,6%, $p=0.001$) na população estudada. Na análise multivariada, os pacientes mais idosos, a admissão clínica, o número de comorbidades e o número de disfunções orgânicas estiveram associados a uma maior letalidade hospitalar. Os paciente com hipernatremia grave (>155 mEq/l) apresentaram maior associação com o óbito na UTI e no hospital [odds ratio (OR) ajustado de 3.39 (1,48-7,8) e 2,87 (1,2-6,89), respectivamente], apesar de todos terem sido submetidos ao SR durante a internação na UTI. O estudo demonstrou que as disnatremias são altamente prevalentes em pacientes com IRA e necessidade de diálise na UTI. Diferente do que tem sido demonstrado na população de UTI e na com DRC, a hipernatremia é o distúrbio do sódio mais frequentemente observado na população estudada. A idade mais avançada, a admissão clínica, o número de comorbidades e o número de disfunções orgânicas e a hipernatremia grave estão associados a um pior desfecho na IRA com necessidade de SR na UTI.

Palavras-chave: Disnatremia. Hiponatremia. Hipernatremia. Paciente crítico. Terapia intensiva.

ABSTRACT

MENDES, Renata de Souza. **Evaluation of dysnatremia in patients with indication for RRT in intensive care units.** 2013. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Dysnatremias are the most common electrolyte disorder reported in about 30-40 % of hospitalized patients. When present at Intensive Care Unit (ICU) admission are independent risk factors of poor prognosis and associated with an increased hospital mortality. Even borderline dysnatremias (130-135 mEq/L in hyponatremia and 145-150 mEq/L in hypernatremia) has been associated with increased hospital mortality and a longer ICU stay, regardless of the severity of the underlying disease. Serum sodium concentration is maintained by a precise renal control of salt and water. Patients with dialytic and non-dialytic chronic kidney disease (CKD) have a higher prevalence of dysnatremia comparing with the non-CKD population. Hyponatremia is more frequently observed, although both hypo- and hypernatremia have been associated with an increased mortality in this population. To the best of our knowledge, there is no clear report of dysnatremia prevalence in acute kidney injury (AKI), specially in severe AKI in-need of renal replacement therapy (RRT), neither consistent information on its impact on outcomes in this population. The present study aimed to evaluate the prevalence of dysnatremia and its impact on the prognosis of critically ill patients with Acute Kidney Injury (AKI) in-need of RRT in the ICU. From December 2004 to July 2008 all patients who started on renal support at 14 ICUs in 3 tertiary hospitals in Rio de Janeiro were prospectively included. Clinical and laboratory data were entered into a spreadsheet and analyzed later with the software R. The dependent variables were ICU and hospital mortality. Variables that, additional to serum sodium concentration, presented association with outcomes in the bivariate analysis were selected the included in the multiple logistic regression model. A total of 772 patients were included in the study. The median age was 75 [IQR; 61-82 yo]; 81.5% (CI: 78.4-84%) were clinical ICU admissions. Eighty four percent of patients had at least one comorbidity (hypertension, diabetes, coronary disease, heart insufficiency, chronic pulmonary disease or cirrhosis) and 72.5% (CI: 69.2-75.7%) had sepsis. The main factors contributing to AKI were sepsis (72 %) and ischaemia/shock (66 %). ICU and hospital mortality were respectively 64.6 % (CI: 61.1 %-68 %) and 69.7 % (CI: 66.3 % - 72.9 %). Dysnatremia was frequently observed being present in 47.3 % (CI: 43.7 %-50.9 %) of the study population. In multivariate analysis, older age, clinical admission, number of comorbidities, and the number of organ dysfunctions were associated with an increased hospital mortality. Patient with severe hypernatremia (serum sodium above 155 mEq/L) showed a higher association with ICU and hospital mortality (adjusted odds ratio 3:39 (CI 1.48 to 7.8) and 2.87 (CI 1.2 to 6.89), respectively), despite all patients had underwent RRT. The present study demonstrated that dysnatremia are highly prevalent in AKI in-need of RRT in the ICU. Hypernatremia is the main sodium disturbance contrasting with the reported in CKD and ICU populations. Older age, clinical admission, number of comorbidities and severe hypernatremia are associated with a worse ICU and hospital outcome in AKI patients in-need of RRT in the ICU.

Keywords: Dysnatremia. Hyponatremia. Hypernatremia. Critically ill patient. Intensive care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1–	Compartimentos extracelular e intracelular nas condições normais, e durante os estados de hipernatremia	22
Figura 2–	Compartimentos extracelular (EC) e intracelular (IC) em condições normais e nas diversas formas de hiponatremia	24
Figura 3–	Frequência das disfunções orgânicas apresentadas pelos pacientes na população estudada	40
Figura 4–	Distribuição dos pacientes com IRA segundo os critérios de RIFLE (Risco, injúria e falência)	41
Figura 5 –	Correlação entre a relação ureia/creatinina por categoria de sódio ..	42
Figura 6 –	Distribuição da variável sódio na população.	43
Figura 7 –	Representação da associação entre a presença de doença renal crônica e disnatremias	44
Figura 8 –	Representação da associação entre sepse e disnatremias	45
Figura 9 –	Distribuição do sódio (numérico contínuo) entre os sobreviventes e não sobreviventes na UTI (A) e no hospital (B)	46
Figura 10–	Análise de qualidade do ajuste do modelo por Hosmer-Lemeshow (p=0.78) – desfecho óbito na UTI.....	49
Figura 11 –	Análise de qualidade do ajuste do modelo por Hosmer-Lemeshow (p=0.92) – desfecho óbito no hospital	50
Figura 12 –	Representação gráfica dos OR ajustados pelo modelo, desfechos óbito na UTI e óbito no hospital.....	51
Figura 13 –	Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida na UTI em 30 dias.....	52
Figura 14–	Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida UTI em 30 dias por categoria de sódio	53
Figura 15–	Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida Hospitalar em 30 dias	54
Figura 16–	Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida Hospitalar em 30 dias por categoria de sódio.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1–	Classificação por RIFLE da IRA	27
Tabela 2–	Classificação por AKIN da IRA.....	27
Tabela 3–	Definição e classificação da IRA pelo KDIGO	28
Tabela 4–	Características basais gerais e entre as características de sódio.....	38
Tabela 5–	Análise bivariada dos fatores associados com a mortalidade na UTI e no hospital	47
Tabela 6–	Odds ratio ajustado – UTI e hospital – (95% IC) nas categorias de sódio	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UTI	Unidade de tratamento intensivo
DRC	Doença renal crônica
IRA	Injúria renal aguda
SR	Suporte renal
IC	Intervalo de confiança
OR	Odds Ratio
ADH	Vasopressina
Na ⁺	Sódio
ACT	Água corporal total
CI	Compartimento intracelular
CE	Compartimento extracelular
Cl ⁻	Cloro
Mg ⁺⁺	Magnésio
K ⁺	Potássio
HCO ⁻	Bicarbonato
Na ⁺ -K ⁺ -ATPase	Bomba Na ⁺ -K ⁺ -adenosina trifosfatase
OCF	Órgão circunventricular subfornical
TFG	Taxa de filtração glomerular
SR	Suporte renal
RIFLE	Risk – risco, Injury – injúria e Failure – falência
AKIN	Acute Kidney Injury Network
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
paCO ₂	pressão arterial de óxido de carbono
paO ₂	pressão arterial de oxigênio
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
DP	Desvio-padrão
IIQ	Intervalo interquartil
ANOVA	Teste de análise de variância
ROC	<i>Área under the receiver operating characteristic curve</i>

DRC-A	Doença renal crônica agudizada
U/Cr	Ureia sérica/creatinina sérica

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
\cong	Aproximadamente
+	Soma
\geq	Maior ou igual
<	Menor
>	Maior
=	Igual
\pm	Mais ou menos
\leq	Menor ou igual
mL	Mililitro
mg/dl	Miligramma por decilitro
mEq/l	Miliequivalente por litro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	18
1	OBJETIVOS	30
2	DESENHO EXPERIMENTAL	31
2.1	Desenho populacional	31
2.2	Local de coleta de dados	31
2.3	Crterios de incluso e exclusão	31
3	MATERIAL E MÉTODOS	32
3.1	Coleta de dados	32
3.2	Avaliação do sódio sérico	33
3.3	Definição das disnatremias	33
3.4	Considerações éticas	33
3.5	Análise Estatística	34
3.5.1	<u>Software de análise</u>	34
3.5.2	<u>Análise Univariada</u>	34
3.5.3	<u>Análise Bivariada</u>	35
3.5.4	<u>Modelo para regressão logística múltipla</u>	35
3.5.4.1	Diagnóstico e calibração do Modelo.....	36
3.5.5	<u>Análise de sobrevivência</u>	36
4	RESULTADOS	37
4.1	Análise exploratória dos dados (univariada)	37
4.1.1	<u>Características gerais</u>	37
4.1.2	<u>Distribuição da injúria renal na população</u>	40
4.1.3	<u>Resultados do sódio</u>	42
4.2	Análise Bivariada	44
4.2.1	<u>Análise por categorias de sódio</u>	44
4.2.2	<u>Análise por desfecho letalidade na UTI e hospitalar</u>	45
4.3	Análise Multivariada – Regressão logística Múltipla	48
4.3.1	<u>Modelos Finais</u>	48
4.3.1.1	Avaliação da qualidade do ajuste do modelo.....	48
4.3.1.2	Qualidade de ajuste do modelo com desfecho óbito na UTI.....	48

4.3.1.3	Qualidade de ajuste do modelo com desfecho óbito no Hospital.....	49
4.3.1.4	Variáveis do modelo e suas associações com desfecho.....	49
4.4	Análise de Sobrevida	51
4.4.1	<u>Curva de Kaplan-Meier – Desfecho óbito 30 dias na UTI</u>	51
4.4.2	<u>Curva de Kaplan-Meier – Desfecho óbito 30 dias no Hospital</u>	54
5	DISCUSSÃO	57
	CONCLUSÃO	64
	REFERÊNCIAS	65
	ANEXO A - Ficha de coleta de dados	71
	ANEXO B - Índice de Charlson	75
	ANEXO C - SOFA: The Sequential Organ Failure Assessment	76
	ANEXO D - Carta de aprovação de projeto de pesquisa	77

INTRODUÇÃO

A concentração sérica fisiológica do sódio é de 135 a 145 mEq/L. Quando sua concentração está acima ou abaixo dos valores fisiológicos, definimos como disnatremia. Valores abaixo de 135 mEq/L definimos como hiponatremia e valores superiores a 145 mEq/L como hipernatremia.

As disnatremias são os distúrbios hidroeletrolíticos mais comuns, estando presente em cerca de 30-40% dos pacientes hospitalizados. (1-3) Estudos epidemiológicos demonstram a associação entre disnatremia e desfecho em diferentes populações. Dentre elas: pacientes em UTI (2, 4, 5) e portadores de doença renal crônica (DRC) em tratamento conservador (6) ou em programa regular de diálise. (3, 7-11) Mesmo disnatremias limítrofes (130 – 135 mEq/l na hiponatremia e 145 a 150 mEq/L na hipernatremia) têm sido associadas a um maior tempo de internação na UTI e a um aumento na letalidade hospitalar, independente da gravidade da doença de base. (12) (2)

A concentração sérica de sódio é mantida por um fino controle, através da regulação renal do sal e da água. Recentemente também se descreve um importante componente individual determinado pelo polimorfismo genéticos dos osmoreceptores hipotalâmico que controlam a secreção e vasoressina (ADH) e a sede. (13) O sódio (Na^+), o balanço da água e a sua distribuição nos vários compartimentos corporais são essenciais para a manutenção da homeostase hídrica, principalmente do volume intravascular. A água constitui 55% a 65% do peso corporal, variando com a idade, sexo e percentual de gordura do indivíduo. A água corporal total (ACT) se distribui entre o compartimento intracelular (CI) e compartimento extracelular (CE). O principal cátion do CE é o Na^+ , outros são potássio (K^+), cálcio (Ca^{++}) e magnésio (Mg^{++}). Em contraste, o K^+ é o principal cátion do CI. Os ânions do CE são o cloreto (Cl^-), bicarbonato (HCO_3^-) e proteínas plasmáticas (principalmente albumina), enquanto o CI mantém sua eletroneutralidade com o fosfato e as cargas negativas de moléculas orgânicas. A diferença na composição dos cátions entre o CI e CE é mantida pelo mecanismo de bomba contendo Na^+ - K^+ -adenosina trifosfatase (Na^+ - K^+ -ATPase) presente nas membranas celulares.

O movimento da água é livre entre as membranas, o que garante uma osmolalidade igual entre os compartimentos. O movimento da água é determinado pela “osmolalidade efetiva” ou tonicidade de cada compartimento. O sódio e os ânions que o acompanham são os principais solutos osmoticamente ativos no fluído extracelular. (14) Em condições

fisiológicas, a concentração plasmática do sódio é uma função de três variáveis, sendo representada pela seguinte equação:

$$\text{Plasma}[\text{Na}^+] \approx \frac{\text{Na}^+ \text{ livre} + \text{K}^+ \text{ livre}}{\text{Água corporal total}}$$

Apenas as frações livres do Na^+ e do K^+ são incluídas na equação porque um terço do sódio corporal não está livre. (15) Essa relação, que foi validada empiricamente, indica que a concentração plasmática (ou sérica) do Na^+ pode ser reduzida pela depleção dos cátions corporais, pelo aumento da água corporal ou pela combinação desses dois processos. (16)

O balanço do sódio é decorrente da diferença entre a ingestão (dieta ou fluidos suplementares) e a eliminação (renal, gastrointestinal e respiratória). Em pessoas saudáveis em estado de equilíbrio, a ingestão pela dieta é bem semelhante à quantidade eliminada pelos rins. Qualquer perturbação nesse balanço leva à ativação de mecanismos sensitivos e efetores para equilibrá-lo.

Para compreender os distúrbios do sódio e sua regulação, é importante definir o que é o volume circulatório efetivo, já que é ele quem regula a volemia e o sódio do organismo. Este é definido como o volume intravascular que perfunde os tecidos, ou seja, é a parte do volume intravascular que gera pressão e perfunde os barorreceptores no sino carotídeo e nas arteríolas aferentes. Qualquer alteração na pressão de perfusão desses barorreceptores gera resposta compensatória. O volume circulatório efetivo, em condições fisiológicas, se correlaciona com o volume CE real e é proporcional à quantidade do Na^+ corporal. Logo, a regulação do balanço do Na^+ e a manutenção do volume circulatório efetivo estão associadas. A sobrecarga de Na^+ leva a um aumento do volume circulatório efetivo, enquanto a depleção de Na^+ ocasiona o inverso.

A manutenção da concentração fisiológica do sódio (135-145 mEq/l) é controlada pela ingestão e excreção de água, e pela secreção de vasopressina. Quando a concentração de sódio sofre mudanças, mesmo que pequenas, como alteração de 1% (com alteração concomitante da osmolalidade plasmática), os osmoreceptores no hipotálamo respondem, liberando estímulo para os neurônios secretores de vasopressina cujos axônios terminam nos bulbos secretórios da neuro-hipófise. (17) A vasopressina é liberada na circulação sistêmica pela neuro-hipófise, e controla a excreção de água dos rins. Este hormônio ativa os receptores V_2 na membrana basolateral das células principais nos ductos coletores, iniciando um processo AMP cíclico

dependente que culmina com a produção de canais de água (aquaporina 2), e sua inserção na membrana luminal. (18) O efeito da vasopressina no fluxo da água é inibido pela produção de prostaglandinas E₂, que é estimulada pela ação da vasopressina atuando nos receptores V₁. (19) A meia-vida curta da vasopressina na circulação, e o contínuo movimento das aquaporinas entre a membrana das células dos ductos coletores e citosol permitem rápidas mudanças na excreção de água pelo trato urinário em resposta às mudanças na tonicidade dos líquidos corporais.

Os níveis de vasopressina não são mensuráveis quando a concentração plasmática de sódio está menor que 135 mEq/L. Os baixos níveis do hormônio permitem a excreção de grande quantidade de urina diluída (\approx 50 mOsm/Kg), a qual reduz a quantidade de água corporal e restaura a concentração plasmática de sódio. A concentração de vasopressina é diretamente proporcional aos níveis plasmáticos de sódio, podendo alcançar níveis tão elevados que são capazes de concentrar a urina ao máximo, atingindo a concentração de 1200 mOsm/Kg. O sódio plasmático aumentado também estimula a sede. A água ingerida é retida, normalizando à concentração plasmática de sódio e demonstrando que a sede funciona como mais um mecanismo de compensação para o retorno dos níveis de sódio.

Em condições normais, a secreção da vasopressina, excreção de água livre pelo rim e a sede respondem, primariamente, às mudanças na tonicidade dos líquidos corporais. Nas condições patológicas, o controle osmótico da vasopressina e da sede podem ser sobrepostos pelo estímulo hemodinâmico. (20) Além dos impulsos dos osmoreceptores, os neurônios hipotalâmicos secretores de vasopressina também recebem estímulos de baroreceptores dos grandes vasos (aorta e nó carotídeo) e receptores volumétricos presentes no átrio. Quando esses receptores são estimulados por hipotensão ou por uma redução do volume plasmático, impulsos são transmitidos via nervos cranianos IX e X até o hipotálamo. O estímulo da sede também ocorre por esta via. Assim, tanto a vasopressina quanto a sede respondem a hipovolemia e hipotensão, resultando em retenção de água, independente da tonicidade dos fluidos corporais. Este é um mecanismo de defesa interessante, uma vez que, em situações de emergência, há uma tendência de manter a volemia para manter a perfusão tissular a despeito da tonicidade. (21)

Uma série de fármacos estimula o aumento da vasopressina por meio do estímulo ou inibição dos baroreceptores. Dentre eles, temos os diuréticos, isoproterenol, nicotina, prostaglandinas, nitroprussiato, histamina, morfina e bradicininas. Estes medicamentos estimulam a vasopressina, pelo menos, em parte, por diminuir o volume sanguíneo ou a pressão enquanto a norepinefrina inibe a vasopressina ao aumentar a pressão de perfusão. (22)

Diversos hormônios e drogas podem ainda estimular ou inibir a secreção da vasopressina por múltiplas vias. Algumas drogas estimulam a secreção de vasopressina por provocarem hipotensão e/ou náusea, como o isoproterenol, nicotina, morfina em dose alta. Ainda há drogas que não tiveram definidas suas vias de estimulação/inibição.

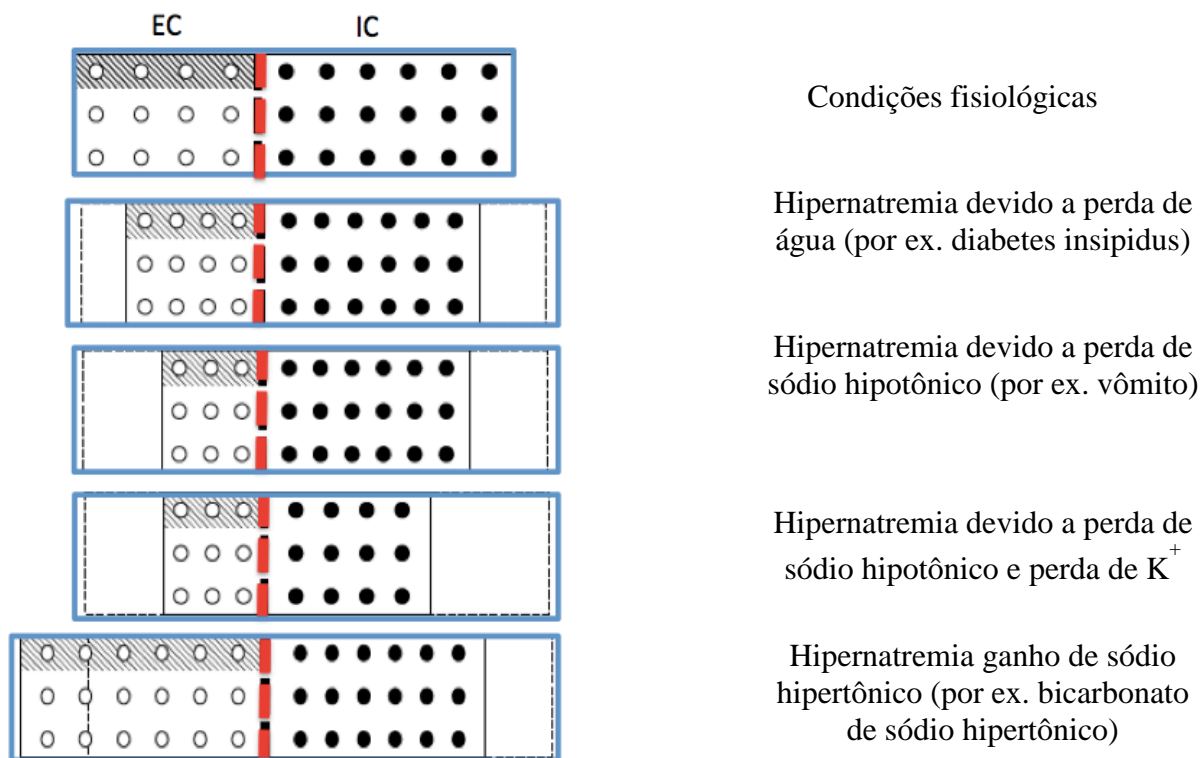
O sistema renina angiotensina também está intimamente envolvido no controle da secreção da vasopressina. Estudos em animais indicam dois locais de atuação: a angiotensina 2 circulante estimula a secreção de vasopressina ao sensibilizar o órgão circumventricular subfornical (OCF) que está localizado na porção dorsal do ventrículo lateral. O OCF não possui barreira hematoencefálica, sendo assim, a grande quantidade de receptor AT1 nesta região é capaz de ser estimulada com pequenas quedas nos níveis de angiotensina 2. (23) Vias neurais que partem da OCF para as regiões hipotalâmicas SON e PVN mediam a secreção da vasopressina e parecem também utilizar a angiotensina 2 como neurotransmissor.

Os distúrbios do sódio, também chamados de disnatremias, são dois: hipernatremia e hiponatremia.

A hipernatremia é definida pela concentração sérica de Na^+ maior que 145 mEq/L. Como o Na^+ é um soluto não difusível, contribui para a tonicidade e induz movimento de água por meio das membranas, a hipernatremia, invariavelmente, configura um quadro de hiperosmolaridade hipertônica e sempre leva à desidratação celular.

A hipernatremia representa um déficit de água em relação aos estoques de Na^+ corporais, que pode ser o resultado de perda de água (água livre ou solução hipotônica) ou ganho de sódio hipertônico (Figura 1). A manutenção da hipernatremia ocorre apenas quando a sede ou o acesso à água estão prejudicados. Em condições fisiológicas, os mecanismos compensatórios corrigem a hipernatremia. Os grupos de risco são, dentre outros, os idosos e os pacientes gravemente enfermos.

Figura 1 - Compartimentos extracelular e intracelular nas condições normais, e durante os estados de hipernatremia.



Legenda: EC – compartimento extracelular; IC – compartimento intracelular

Fonte: Adaptado de Adrogué e Madias. (24)

A hiponatremia é definida quando a concentração sérica de sódio é menor que 135 mEq/L. Diferente da hipernatremia que sempre confere um estado de hipertonicidade, a hiponatremia pode se associar à tonicidade baixa, normal ou alta.

A causa mais comum de hiponatremia é a dilucional por retenção de água. Se a ingestão (ou infusão) de água excede a capacidade do rim em excretá-la, ocorre a diluição dos solutos levando à hiposmolalidade e hipotonicidade. A hiponatremia hipotônica pode, também, se associar à osmolalidade sérica normal ou, até mesmo, aumentada se uma quantidade suficiente de outros solutos estiverem presentes e forem permeáveis às membranas celulares (por ex.: ureia e etanol). Os pacientes com hiponatremia hipotônica, mas com osmolalidade normal ou aumentada, estão sob os mesmos riscos da hipotonicidade que os pacientes com hiponatremia hiposmolar.

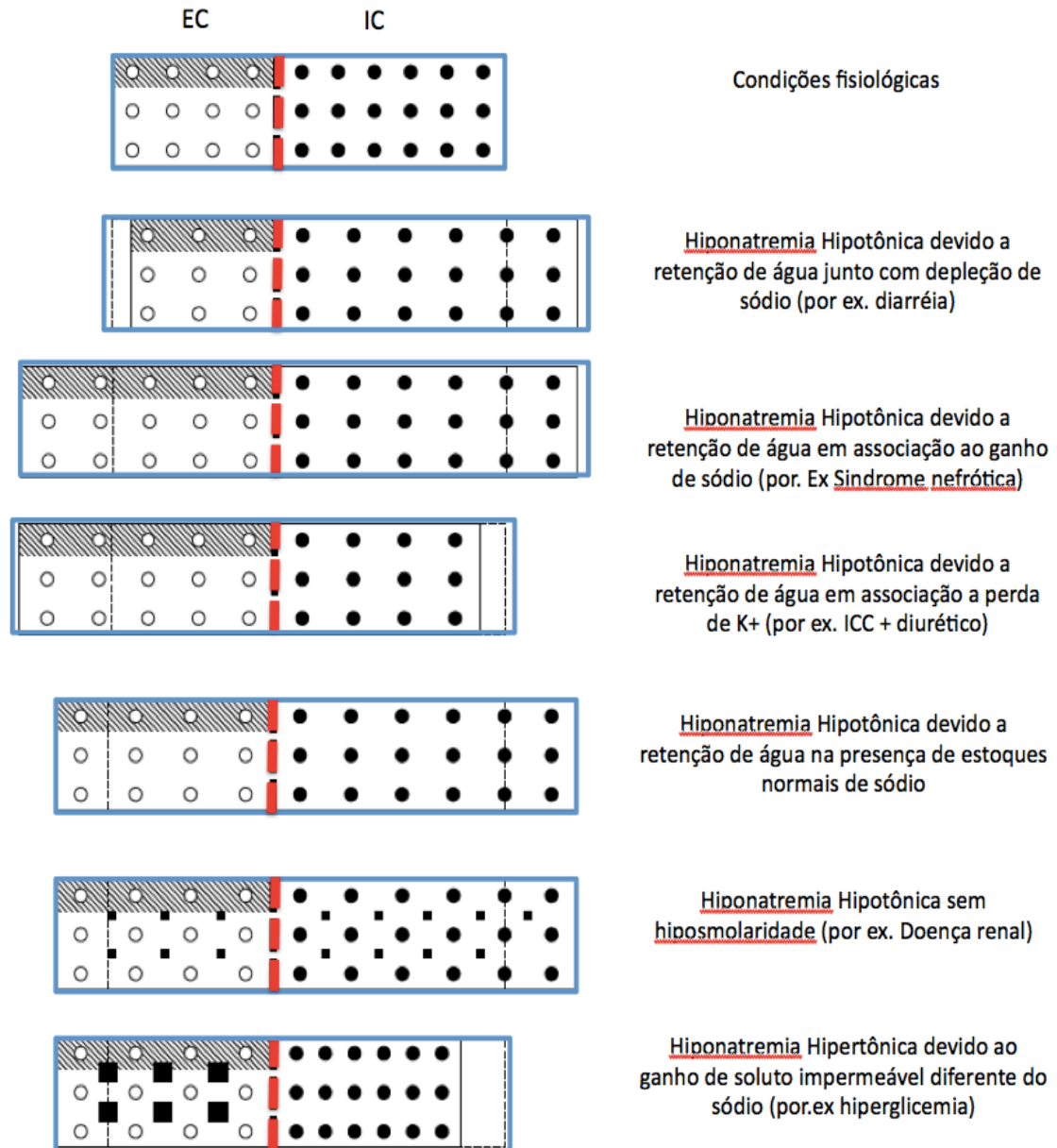
As hiponatremias não hipotônicas são: hipertônicas (ou translocacionais), isotônica e pseudo-hiponatremia. A hiponatremia translocacional é resultante do vazamento de água a partir das células para o CE que são motivadas por acúmulo de solutos neste compartimento. A osmolalidade sérica se encontra aumentada, assim como a tonicidade, ocasionando desidratação celular. A presença de grande volume de fluido isotônico que não contém sódio (por ex.: manitol), gera hiponatremia isosmolar e isotônica, mas não leva ao vazamento transcelular de água.

A pseudo-hiponatremia é uma forma isosmolar e isotônica. Ocorre quando há hipertrigliceridemia ou paraproteinemia graves que aumentam substancialmente a fase sólida do plasma, sendo, portanto, um artefato da medição. Nestes casos, a concentração de Na^+ por litro de água do soro não se altera, mas a concentração de Na^+ por litro de soro é artificialmente diminuída devido ao aumento relativo da proporção do soro ocupado pelo lipídio ou pela proteína em excesso (Figura 2).

A hiponatremia hipotônica (dilucional) representa excesso de água em relação ao estoque de sódio, que pode estar diminuído, normal ou aumentado. A retenção de água reflete, frequentemente, a presença de condições que alteram a excreção de água, e, na minoria dos casos, é causada por um excesso de ingestão de água, com uma capacidade de excreção renal próxima do normal ou normal.

A hiperglicemia é a principal causa de hiponatremia translocacional. Um aumento em 100 mg/dl na glicose sérica diminui o sódio sérico em, aproximadamente, 1,7 mEq/l, com um aumento na osmolalidade de, aproximadamente, 2 mOsm/Kg de água. A retenção de manitol por pacientes com doença renal apresenta o mesmo efeito. Em ambas as condições, a hipertonicidade resultante pode gerar uma diurese osmótica, agravando a hipertonicidade.

Figura 2 - Compartimentos extracelular (CE) e intracelular (CI) em condições normais e nas diversas formas de hiponatremia



Legenda: CE – compartimento extracelular; CI – compartimento intracelular

Fonte: Adaptado de Adrogue e Madias. (25)

Assim como a hipernatremia, as manifestações clínicas da hiponatremia hipotônica são decorrentes da disfunção do SNC, e são mais evidentes quando a alteração da natremia ocorre de forma aguda; cefaleia, náusea, vômitos, câimbras, letargia, inquietude,

desorientação e lentificação dos reflexos. A hiponatremia hipotônica leva à entrada de água nas células cerebrais. Como os limites do crânio são rígidos, a expansão do cérebro é limitada, levando ao edema cerebral, hipertensão intracraniana e risco de lesão cerebral. Há um mecanismo de compensação, de perda de solutos que ocorre em horas, levando à perda de água e melhorando o edema cerebral. Isso explica como hiponatremias crônicas podem ser assintomáticas.

Em pacientes hospitalizados, as disnatremias são frequentes atingindo mais de um terço dos pacientes gravemente enfermos admitidos na UTI (1). A hiponatremia é a alteração mais prevalente nessa população. (12, 26) As disnatremias grave, moderada e mesmo as limítrofes observadas à admissão ou adquiridas na UTI têm sido associadas a um aumento na óbito hospitalar e são consideradas fatores de risco independentes de pior prognóstico. (12, 26, 27) Muitos estudos descreveram um curva de letalidade na UTI e hospitalar em uma forma de U, onde a hipo e a hipernatremia apresentavam uma maior associação com o óbito. (2, 26-28)

Bennai e col. relataram uma incidência de 14% de hiponatremia, estando o seu diagnóstico associado a uma maior letalidade. (29) De forma semelhante, Lindner e col. demonstraram uma letalidade de 39% em pacientes que apresentaram hipernatremia na admissão e de 43% nos que desenvolveram hipernatremia durante a internação que contrastou com uma letalidade de 24% para os que apresentavam sódio dentro dos limites normais à internação na UTI. (30) Stelfox e col. observaram uma prevalência de disnatremia de 36% à admissão na UTI e estudaram 8142 (64%) dos pacientes gravemente enfermos que apresentavam sódio normal à admissão e desenvolveram disnatremia durante a internação. As incidências de hipo e a de hipernatremia variaram de acordo com as características dos pacientes; a idade, diagnóstico neurológico/trauma ou admissão cirúrgica estiveram mais associados à hiponatremia, enquanto uma creatina basal mais elevada e a necessidade de ventilação mecânica estiveram mais associados à hipernatremia. (31)

Os principais fatores descritos como associados à presença de disnatremia na UTI são: a infusão de soluções hipo ou hipertônicas, a prescrição de dieta e medicações contendo alto teor de sódio, a falta de acesso à água, o diagnóstico de sepse e a presença de insuficiência renal. (32)

A injúria renal aguda (IRA) que se desenvolve em pacientes gravemente enfermos na UTI é definida como a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) que ocorre de forma rápida (horas a semanas) e é, frequentemente, reversível. Pode ocorrer em pacientes com função renal normal ou com doença renal preexistente. (33) No entanto, a ausência de critérios precisos para diagnosticar e classificar a gravidade da IRA, dificultava, até

recentemente, o entendimento da epidemiologia da IRA e a avaliação de possíveis esquemas terapêuticos específicos. O grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), cunhou o termo *Acute Kidney Disease* (AKI) (Injúria Renal Aguda – IRA) e desenvolveu a classificação de RIFLE utilizando valores de incremento de creatinina sérica e o débito urinário. O RIFLE inclui 3 níveis progressivos de gravidade da doença (*Risk* – risco, *Injury* – injúria e *Failure* – falência, respectivamente, R, I e F) e duas variáveis de desfecho (perda – *Loss* e doença renal terminal – *end stage renal disease*, respectivamente representada pelas letras L e E) (Tabela 1). (34) Esta classificação já foi testada e validada em diversas populações e mostrou que quanto maior a gravidade da lesão renal pela classificação de RIFLE, maior é a mortalidade na UTI e no hospital. No entanto, a necessidade de suporte renal (SR) está associada a um pior prognóstico, independente da classificação de RIFLE (35, 36)

Chertow e col. demonstraram que mesmo pequenas elevações da creatinina sérica estão associadas a maior letalidade. (37, 38) Baseados nessa informação, o grupo criado por sociedades médicas com o objetivo de normatizar os critérios de inserção e IRA em estudos clínicos, o *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) padronizou critérios diagnósticos e validou a classificação da gravidade e progressão da IRA, de forma semelhante ao RIFLE (Tabela 2). (39) Trabalhos que utilizaram esta classificação também demonstraram desfechos desfavoráveis relacionados à gravidade da IRA. (40)

Em 2012, o grupo KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) publicou as diretrizes clínicas para IRA após revisão extensa da literatura. O KDIGO unificou e simplificou os sistemas RIFLE e AKIN definindo um caso de IRA tanto pelo aumento absoluto da creatinina sérica de $\geq 0,3$ mg/dl dentro de 48 horas (da mesma forma que o AKIN), como por um aumento de 50% em até 7 dias (como definido pelo RIFLE), ou ainda por um período de oligúria ($<0,5$ ml/Kg/h) por 6 horas (como definido pelo RIFLE e AKIN). (Tabela 1). (41) Torna-se ainda necessária a validação desta nova classificação nas diferentes populações.

Tabela 1 : Classificação por RIFLE da IRA

	Critério pela creatinina	Critério pelo débito urinário
Risk (Risco)	Aumento creatinina em 1,5 vezes ou TFG \geq 25%	Diurese <0,5 ml/Kg/h por 6h
Injury (Injúria)	Aumento creatinina em 2 vezes ou TFG \geq 50%	Diurese <0,5 ml/Kg/h por 12h
Failure (Falência)	Aumento creatinina em 3 vezes ou TFG >75% ou creatinina \geq 4 mg/dl (com aumento agudo de \geq 0,5 mg/dl)	Diurese <0,3 ml/Kg/h por 24h ou anúria por 12h
Loss (Lesão)	Permanência da injúria renal por mais de 4 semanas	
ESRD (Doença renal terminal)	Doença renal crônica terminal	

Legenda: IRA- Injúria renal aguda

Fonte: Adaptado de KDIGO (41)

Tabela 2: Classificação por AKIN da IRA

Estágio	Critério pela creatinina	Critério pelo débito urinário
1	Aumento da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dl OU aumento maior ou igual a 150% a 200% (1,5 a 2 vezes) do valor basal em < 48h	Menos de 0,5 ml/Kg/h por mais de 6h
2	Aumento maior 200% a 300% (2 a 3 vezes) do valor basal	Menos de 0,5 ml/Kg/h por mais de 12h
3	Aumento da creatinina maior que 300% (maior 3 vezes) do valor basal (ou creatinina maior ou igual a 4 mg/dl com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dl) ou início SR	Menos de 0,3 ml/Kg/h por 24h ou anúria por 12h

Legenda: AKIN- Acute kidney injury network; IRA- Injúria renal aguda

Fonte: Adaptado de KDIGO (41)

Tabela 3: Definição e classificação da IRA pelo KDIGO

Estágio	Critério pela creatinina	Critério pelo débito urinário
1	Aumento da creatinina maior ou igual a 0,3 mg/dl e, 48h OU aumento maior ou igual a 150% a 200% (1,5 a 2 vezes) do valor basal em até 7 dias	Menos de 0,5 ml/Kg/h por mais de 6h
2	Aumento maior 200% a 300% (2 a 3 vezes) do valor basal	Menos de 0,5 ml/Kg/h por mais de 12h
3	Aumento da creatinina maior que 300% (maior 3 vezes) do valor basal (ou creatinina maior ou igual a 4 mg/dl com aumento agudo de pelo menos 0,5 mg/dl)	Menos de 0,3 ml/Kg/h por 24h ou anúria por 12h

Legenda: IRA- Injúria renal aguda

Fonte: Adaptado de KDIGO (41)

O desenvolvimento de IRA no contexto da terapia intensiva também é um fator de risco associado a um pior desfecho. Quando há necessidade de suporte renal (SR), a letalidade pode ser maior que 60%. (42) O balanço hídrico positivo e um débito urinário reduzido também se associam a maior mortalidade nos pacientes com IRA na UTI. (43) Darmon *et al.* reportou que a injúria renal aguda e a necessidade de terapia renal substitutiva na admissão da UTI são fatores de risco para o desenvolvimento de disnatremia. (26) No mesmo estudo, pacientes com DRC não apresentaram prevalência aumentada de disnatremia. (26) Outros autores mostraram que, em pacientes portadores de DRC em tratamento conservador ou em terapia renal substitutiva, a prevalência de disnatremia é alta (15.5% e 13.2%, respectivamente) e se associa a uma maior mortalidade. (6, 7, 44)

O controle de sódio e água, na população com IRA na UTI, é complexo, já que a disfunção renal subjacente tem inúmeras etiologias e é dinâmica. A sepse representa a principal causa de disfunção renal no doente grave e pode estar implicada na disfunção renal e na alteração do controle renal de sódio e água. Outras causas importantes, neste cenário, são: cirurgias de grande porte, choque cardiogênico e hipovolemia. (45) Assim, como concentração sérica do sódio é mantida por meio da regulação renal do sal e da água, (17, 21, 46, 47) é plausível que pacientes gravemente enfermos internados em UTI que desenvolvem IRA, apresentem um controle de sódio e água inadequados e alta prevalência de disnatremia. (2-4, 8, 12, 26, 27, 31, 48-53)

Entretanto, a prevalência das disnatremias e o valor prognóstico do seu diagnóstico na população com IRA na UTI, em especial, naqueles que necessitam de SR, não são completamente elucidados.

1 OBJETIVOS

1. Descrever a prevalência da disnatremia em pacientes gravemente enfermos com IRA e indicação de suporte renal na UTI.

2. Avaliar se a presença de disnatremia, em seus diferentes níveis, está associada a piores desfechos (letalidade na UTI e hospitalar) em pacientes com IRA e indicação de iniciar suporte renal na UTI

2. DESENHO EXPERIMENTAL

2.1 Desenho populacional

Foi realizada uma coorte prospectiva com 3,5 anos de duração (entre dezembro de 2004 a julho de 2008). Foram incluídos pacientes com a primeira internação nas unidades de terapia intensiva, que desenvolveram injúria renal aguda com indicação de iniciar suporte renal. Dados clínicos e laboratoriais foram armazenados em um banco de dados. Os pacientes foram acompanhados durante toda a internação na UTI e hospitalar até alta, óbito ou término do período de coleta dos dados.

2.2 Local de coleta de dados

Os dados foram coletado em 14 UTI de 3 hospitais terciários (Hospital Quinta D`or, Hospital Barra D`or e Hospital Copa D`or). As UTIs incluem quatro unidades clínica-cirúrgica, 3 unidades coronarianas, 2 neurointensivas, 1 unidade de ventilação mecânica crônica, 2 unidades clínicas e 2 cirúrgicas.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos pacientes com IRA e que iniciaram SR na sua primeira internação na UTI.

Foram excluídos pacientes que iniciaram SR por indicações não nefrológicas, DRC com necessidade de SR previamente à internação na UTI, pacientes com menos de 24h de internação e os que não tiveram Na⁺ dosado antes do SR.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Coleta de dados

A partir de protocolo padronizado (ANEXO 1), foram coletados, prospectivamente, os dados de todos os pacientes internados que apresentavam os critérios de inclusão e que não foram excluídos conforme descritos anteriormente. Após coleta em ficha de papel, os dados eram transcritos para planilha eletrônica (Microsoft Excel 2000™).

Foram coletadas variáveis demográficas, como sexo e idade. Outras variáveis qualitativas avaliadas foram: tipo de internação na UTI (clínica ou cirúrgica), oligúria (definida como diurese menor 400 mL/24h), presença de doença renal crônica (DRC) considerada por MDRD < 60 ml/min, capacidade funcional prévia do paciente, presença de hipovolemia, hemólise, rabdomiólise, IRA multifatorial, ventilação mecânica, vasopressores, sepse, hemorragia, obstrução urinária, choque, tumor, disfunção cardíaca, disfunção hematológica, disfunção neurológica, disfunção hepática, disfunção orgânica múltipla, óbito na UTI e óbito no hospital.

As variáveis quantitativas foram: peso, altura, dias de internação na UTI antes do SR, creatinina, pressão arterial de óxido de carbono (paCO₂), ureia, sódio, potássio, fósforo, pH arterial, pressão arterial de oxigênio (paO₂), lactato, dias de internação na UTI, dias de internação no hospital e dias na UTI até o desenvolvimento da IRA. As variáveis de laboratório foram dosadas no aparelho VITROS 250 Johnson & Johnson, com a técnica de química seca.

A partir das variáveis acima, alguns escores e classificações foram calculados: classificações de gravidade das doenças – APACHE 2 e SAPS II na admissão (Simplified Acute Physiology Score), avaliação da saúde prévia do paciente (escala de Knaus: A sem limitação, B moderada limitação, C grave limitação e D acamado ou institucionalizado) (54), medida de comorbidades com Índice comorbidade de Charlson (55) ANEXO 2, disfunções orgânicas agudas foram avaliadas pelo *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ANEXO 3 e classificação da IRA pelos critérios de RIFLE (Risk, Injury e Failure). (34)

As variáveis desfechos (dependentes) foram: óbito na UTI e óbito no hospital (foram avaliados os pacientes que tiveram alta da UTI e faleceram em algum outro setor do hospital ou ainda, óbito na UTI após a primeira internação em SR ou não no momento do óbito).

3.2 Avaliação do sódio sérico

Todos os exames foram realizados no laboratório Central da Rede Lab`s Dor, mantendo, assim, a mesma metodologia, apesar das amostras terem sido colhidas em distintos hospitais. O aparelho utilizado foi o VITROS 250 Johnson&Johnson, com a técnica de química seca.

Foram obtidas amostras de sangue em tubo de coleta sem anticoagulante. Imediatamente após a coleta, eram homogeneizados de 5 a 8 vezes para evitar a hemólise e mantidos na posição vertical por 30 minutos para a retração do coágulo e, em seguida, centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos. O volume máximo colhido por tubo era de 7 ml.

O sódio sérico, ureia, potássio, fósforo e creatinina foram mensurados no equipamento VITROS 250, por método de química seca.

3.3 Definição das disnatremias

A variável numérica sódio foi categorizada para realizar a análise dos dados. Essa categorização ocorreu devido à significância clínica das faixas de sódio e, desta forma, tornar os resultados encontrados com significância na prática clínica. Adicionalmente, a mortalidade associada à disnatremia é sabidamente não linear, mas sim em formato de U, logo, tornava-se necessário analisá-la como variável categórica.

A faixa de sódio sérica que foi considerada normal (normonatremia) foi de 135 a 145 mEq/L. A faixa de hiponatremia foi dividida em moderada ($\text{Na}^+ = 130\text{-}134$ mEq/L) e grave (Na^+ menor que 130 mEq/L). Da mesma forma, a faixa de hipernatremia foi dividida em moderada ($\text{Na}^+ = 146\text{-}155$ mEq/L) e grave (Na^+ maior que 155 mEq/L). As faixas de hiponatremia ou hipernatremia foram juntamente classificadas como disnatremias.

3.4 Considerações éticas

Trata-se de um estudo estritamente observacional, em que foram analisados dados obtidos a partir de anotações em prontuários médicos, exame clínico e exames laboratoriais, que fazem parte da assistência habitual prestada pela equipe multiprofissional do setor. Os exames complementares (como descritos acima) fazem parte da avaliação rotineira deste

grupo de pacientes, não implicando em nenhum desconforto ou risco adicionais ao paciente. Não houve nenhuma forma de intervenção diagnóstica, terapêutica ou de qualquer natureza. A população-alvo é admitida na UTI gravemente enferma ou, ainda, sob efeito anestésico, que limitaria a obtenção do consentimento informado. Além disso, o estudo estaria sujeito a vieses, já que haveria uma “tendência” de maior facilidade na obtenção do consentimento informado nos pacientes com menor gravidade, o que iria interferir nas conclusões do estudo. O parecer do CONEP/MS nº 282/2000 ampara a realização de estudos observacionais em pacientes críticos com desenhos semelhantes sem a necessidade da autorização do paciente ou familiar.

Em todos os casos, a confidencialidade das informações foi preservada. Não foi tomada nenhuma decisão médica baseada em qualquer modelo ou escore prognóstico durante o estudo.

Todos os aspectos éticos envolvidos encontram-se de acordo com a resolução CNS 196/96 (DO. Nº 201, 16 de outubro de 1996) e suas complementares. O presente projeto foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Rede D’Or de Hospitais sob o número 098/04. ANEXO 4

3.5 Análise Estatística

3.5.1 Software de análise

A análise estatística univariada e bivariada, bem como todos os gráficos da análise, foram executados com programa estatístico R versão 2.14.2. Foi utilizada, ainda, a interface gráfica Rstudio. Todos os dados foram importados da planilha eletrônica do Excel. Trata-se de um *software* gratuito, aberto, com versões para todos os sistemas operacionais, com atualizações periódicas pelos próprios usuários. Não necessita de licença para utilizá-lo, sendo seu *download* aberto e gratuito.

3.5.2 Análise Univariada

Os dados coletados foram armazenados na planilha eletrônica (Microsoft Excel 2000™). Estes sofreram um processo de checagem dos dados de 10% de uma amostra aleatória dos

paciente. As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio-padrão (DP) quando apresentaram distribuição próxima da normalidade, e apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ) quando apresentaram distribuição diferente da curva normal.

Para as variáveis numéricas, utilizamos o teste t student para comparar a média amostral basal com a populacional e gerar IC, e para comparar amostras independentes. Para as variáveis categóricas, utilizamos teste chi quadrado.

3.5.3 Análise Bivariada

Para comparar as variáveis numéricas independentes, utilizamos o teste t. Para as categóricas dicotômicas, teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, e, para as categóricas com mais de dois níveis, o teste de análise de variância (ANOVA).

A regressão logística univariada foi utilizada para identificar quais os fatores eram associados com as mortalidades na UTI e no hospital. A partir da identificação das variáveis com associação com os desfechos com um p valor de $< 0,1$ e/ou aquelas com significância clínica para a ocorrência dos desfechos (óbito na UTI e no hospital), construiu-se um modelo para a análise com regressão logística múltipla. Para as variáveis com múltiplos níveis, o nível de referência foi definido como aquele com menor probabilidade de associação com a variável dependente (desfecho).

3.5.4 Modelo para regressão logística múltipla

Por se tratar de desfechos categóricos (óbito na UTI e hospitalar), utilizamos a regressão logística múltipla, família binomial, para a análise de regressão múltipla.

As variáveis escolhidas para construção do modelo foram: idade, sexo, dias de internação na UTI antes do SR, admissão clínica, capacidade funcional reduzida, SAPS2, SOFA, sepse, lactato, dias de internação no hospital, índice Charlson e o sódio sérico. Todas foram selecionadas, pois, na análise bivariada, apresentaram associação significativa com o desfecho e/ou devido à relevância para o modelo teórico já estabelecida na literatura.

Cabe ressaltar que como a variável SAPS 2 é um *score* e foi incluída no modelo, muitas covariáveis, apesar de apresentarem associação na análise bivariada, não foram agregadas ao modelo devido à colinearidade (56).

Os resultados da presença ou ausência de associação com os desfechos foram quantificados como *odds ratio* (OR) e seus intervalos de confiança (IC).

3.5.4.1 Diagnóstico e calibração do Modelo

A capacidade de discriminação e acurácia do modelo escolhido foi feita pela construção da curva ROC (área *under the receiver operating characteristic curve*).

Para calibrar o modelo, utilizamos o teste de Hosmer-Lemeshow of goodness-of-fitness, em que modelos com p valor >0.05 indicam modelos bem ajustados, ou seja, as variáveis selecionadas explicam de forma satisfatória o desfecho. (57)

3.5.5 Análise de sobrevivência

As variáveis selecionadas pela análise bivariada ($p < 0,25$) também foram incluídas na análise de sobrevivência em 30 dias na UTI e no hospital. As análises do tipo tempo-evento foram realizadas por meio análise multivariada com o uso de modelos de Cox, e da construção de curvas e tabelas de sobrevida pelo método Kaplan-Meier. (58) As curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste *log-rank*. Sempre foi adotado um valor de $p < 0,05$ bicaudado para significado estatístico. A análise dos resíduos do modelo final foi feita com análise de resíduo de Schoenfeld de cada covariável para verificar a não proporcionalidade de risco ao longo do tempo, sendo considerado risco proporcional a hipótese nula. A verificação de indivíduos aberrantes foi feita com a análise dos resíduos de deviance e posterior decisão de retirada ou não desses.

Utilizamos o tempo de 30 dias por se tratar de uma população gravemente enferma, com mortalidade alta e, a partir deste período, a curva de sobrevida alcança um platô. Para a análise de sobrevivência, incluímos 766 pacientes, uma vez que 6 pacientes apresentaram dados faltantes para cálculo do tempo.

4 RESULTADOS

4.1 Análise exploratória dos dados (univariada)

4.1.1 Características gerais

Foram incluídos no estudo 772 pacientes que apresentavam IRA iniciando SR quando admitidos pela primeira vez em UTIs clínicas ou cirúrgicas.

A mediana da idade foi de 75 [IQI:61-82, $p<0,05$]; 54% (IC: 50,4%-57,6%) eram do sexo masculino, 81,5% (IC: 78,4%-84%) foram admitidos na UTI por complicações clínicas. A presença de, pelo menos, uma comorbidade (hipertensão, diabetes, doença coronariana, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica ou cirrose) esteve presente em 84% dos pacientes e 23,1% apresentaram capacidade funcional reduzida (Knaus C ou D). A maior parte dos pacientes (72,5%, IC: 69,2%-75,7%) apresentava o diagnóstico de sepse. Trezentos e sete pacientes (39,8%, IC: 36,3%-43,3%) apresentaram comorbidades com índice de Charlson maior ou igual a 1 no início do SR.

A população era gravemente enferma, com APACHE2 médio de 21 (DP $\pm 5,9$, $p<0,05$), SAPS2 médio 46,5 (DP $\pm 11,5$, $p<0,05$), SOFA médio de 7,9 (DP $\pm 3,4$, $p<0,05$). O uso de vasopressores esteve presente em 532 pacientes (68,9%, IC:65,5%-72,2%). A Figura 3 apresenta a representação gráfica das prevalências das disfunções orgânicas da população estudada.

A letalidade geral, na UTI, foi de 64,6% (IC: 61,1%-68%) e, no hospital, foi de 69,7% (IC: 66,3%-72,9%). A mediana dos dias de internação da UTI foi de 19 (IIQ: 9-38) e, no hospital, de 28 (IIQ: 13-54).

As características demográficas e clínicas gerais estão resumidas na Tabela a seguir.

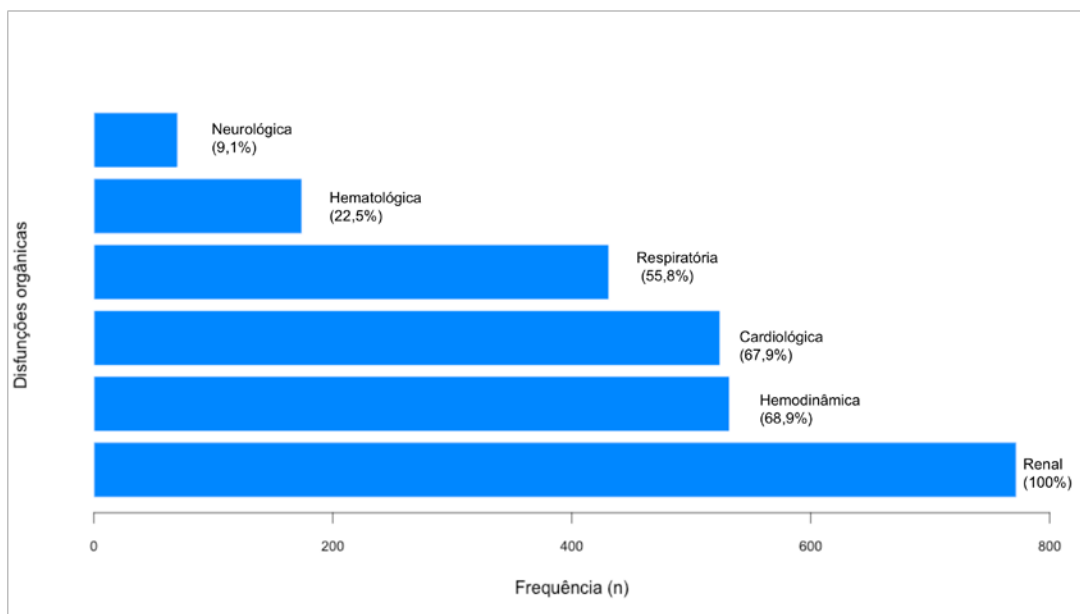
	Todos os pacientes (n)	Pacientes de acordo com faixas de sódio sérico (mEq/l)					p valor
		≤129 (n)	130-134 (n)	135-145 (n)	146 -155 (n)	≥156 (n)	
	(772)	(24)	(81)	(407)	(196)	(64)	
Idade (anos)	75 (61-82)	73,5 (65-80,2)	74 (61-81)	74 (61-82)	76 (64-83)	75 (65,2-82,2)	0,93*
Sexo masculino	417 (54)	11 (45,8)	45 (55,6)	222 (54,5)	109 (55,6)	30 (46,9)	0,68**
Admissão clínica	630 (81,5)	22 (91,7)	74 (91,4)	327 (80,3)	147 (75)	59 (92,2)	0,001**
Doença renal crônica	298 (38,6)	13 (54,2)	46 (56,8)	165 (40,5)	56 (28,6)	18 (28,1)	<0,001**
Capacidade funcional reduzida (Knaus C ou D)	307 (39,8)	11 (45,8)	28 (34,6)	156 (38,3)	78 (39,8)	34 (53,1)	0,17**
Comorbidades	648 (83,9)	22 (91,7)	72 (88,9)	346 (85)	157 (80,1)	51 (79,7)	0,22**
Sepse	560 (72,5)	17 (70,8)	52 (64,2)	278 (68,3)	157 (80,1)	56 (87,5)	<0,001**
Índice de Charlson (pontos)	3,3 (±2,5)	3,9 (±2,6)	4,1 (±2,8)	3,4 (±2,5)	2,8 (±2,2)	3 (±2,5)	<0,001*
Rifle							
Risco	188 (24,3)	5 (20,8)	10 (12,3)	90 (22,1)	59 (30,1)	24 (37,5)	<0,001***
Injúria	157 (20,3)	3 (12,5)	10 (2,3)	85 (20,9)	41 (20,9)	18 (28,1)	
Falência	427 (55,3)	16 (66,7)	61 (75,3)	232 (57)	96 (49)	22 (34,4)	
SAPS2 (pontos)	46,48 (±11,5)	49 (±8,8)	47,2 (±13,2)	45,5 (±11,8)	47,8 (±10,5)	47,1 (±10)	0,59*
SOFA no início do SR (pontos)	7,9 (±3,4)	8 (±3,5)	7,4 (±3,9)	7,8 (±3,4)	8,5 (±3,2)	7,3 (±2,8)	0,59*

Dias na UTI antes do SR	0(0-1)	0(0-6,2)	0(0-0)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0,2)	0,83*
Permanência na UTI (dias)	19 (9-38)	11 (6-25,7)	18 (8-39)	16 (7-35)	25 (13,7-43,5)	24 (12,7-44,7)	0,03*
Permanência no Hospital (dias)	28 (13-54)	23 (10,2-48,7)	28 (13,5-45)	25 (12-50,5)	31 (15-62,3)	30 (13,7-69)	0,20*
Lactato (mmol/L)	1,8 (1,1-3,4)	2,7 (1,5-4,3)	2,4 (1,3-3,6)	1,8 (1,2-3,4)	1,5 (1,1-2,7)	1,6 (1,1-2,7)	0,44*
Creatinina (mg/dl)	1,9 (1,2-3)	2,55 (1,55-3,5)	2,5 (1,6-4,3)	1,9 (1,1-3)	1,8 (1,1-2,6)	1,4 (1,2-2,2)	<0.01*
Ureia (mg/dl)	116 (66-168,8)	93,5 (64-165,5)	119 (84-182)	94 (56,2-152,8)	133 (80-177)	164 (119-214)	<0.01*
Ureia/Creatinina	52 (34-87,1)	46,9(30,6-57,6)	40,8(33,1-67,3)	46,3(31,9-70)	73,8(40,6-113)	104(53,5-134)	p<0.01*
HCO₃ (mEq/L)	18,4 (15-21,9)	17,8 (11,5-19)	17,3 (13,8-21)	17,6 (14-21)	19,5 (16,6-23)	20 (17-22,8)	<0.01*
Letalidade na UTI	499 (64,6)	17 (70,8)	48 (59,3)	240 (59)	139 (70,9)	55 (85,9)	<0.01*
Letalidade no Hospital	538 (69,7)	18 (75)	53 (65,4)	263 (64,6)	147 (75)	57 (89,1)	<0.01*

Legenda: SAPS₂ – simplified acute physiology score; SOFA – sequential organ failure score assessment; UTI – Unidade de tratamento intensivo; HCO₃ – íon bicarbonato

Notas: capacidade funcional reduzida=Knaus C or D; índice de Charlson = comorbidades

Figura 3 - Frequência das disfunções orgânicas apresentadas na população de IRA na UTI iniciando SR.



Legenda: IRA – Injúria renal aguda; UTI – Unidade de tratamento intensivo; SR – Suporte renal.

4.1.2 Distribuição da IRA na população

A classificação da gravidade da IRA pelo injúria renal aguda RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End stage) (59), foi realizada imediatamente antes do início da SR, onde 188 pacientes (24,4%) foram classificados como Risco; 157 pacientes (20,3%) como Injúria e 427 pacientes (55,3%) como Falência [IC respectivamente: 21,4%-27,5%, 17,5%-23,4%, 51,7%-58,8%] Figura 4. Duzentos e nove pacientes (27,2%, IC: 23,9%-30%) apresentavam oligúria.

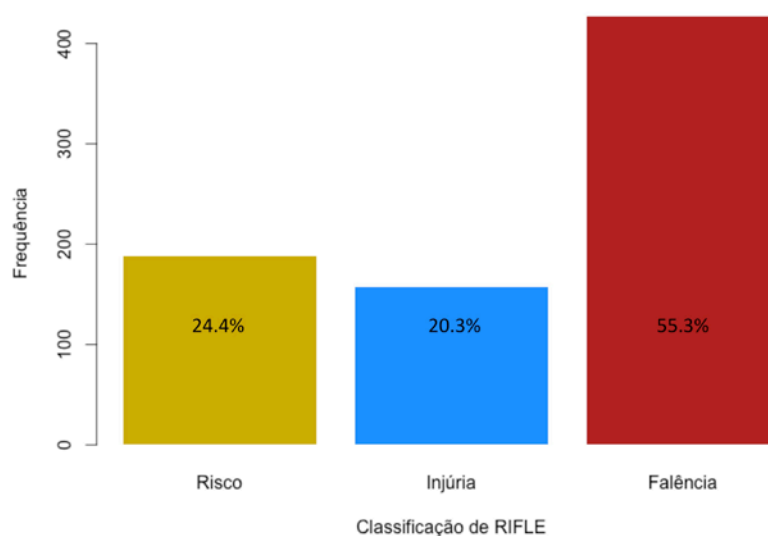
Quinhentos e sessenta e cinco pacientes (73,2%) apresentavam múltiplas causas para a IRA e início do SR. As principais causas foram: sepse (72,5%), hemorragia (11,5%), obstrução urinária (2,7%), choque (65,7%), uso de drogas nefrotóxicas (23,6%), hipovolemia (14,6%) e rabdomiólise (4,8%).

A mediana da creatinina foi de 1,9 mg/dl [IIQ: 1,3-3, $p < 0,05$] e da ureia 116 [IIQ: 66-168,8, $p < 0,05$]. A média do bicarbonato foi de 18,4 mEq/L (DP \pm 5,5).

A relação ureia/creatinina apresentou-se maior no grupo da hipernatremia quando comparado à normonatremia com significância estatística. A mediana da u/c foi de 46,9 (IIQ:

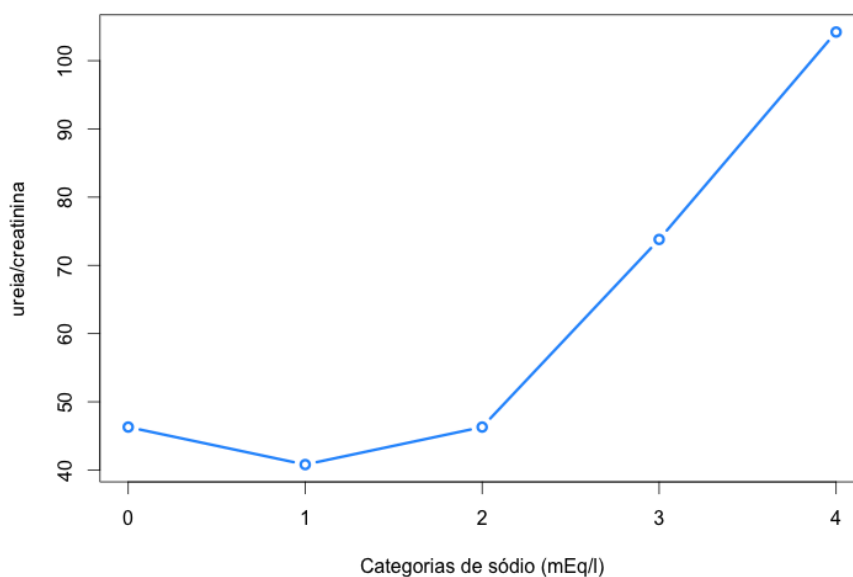
31,9-70) na normonatremia e de 73,8 [IIQ: 40,6-113,1, $p<0,001$] e 104,2 [IIQ:53,5-134,6, $p<0,001$] na hipernatremia moderada e grave, respectivamente (Figura 5)

Figura 4 - Distribuição dos pacientes com IRA segundo a classificação de RIFLE (Risco, injúria e falência).



Notas: A classificação de RIFLE dos pacientes foi realizada no momento imediatamente antes do início do suporte renal.

Figura 5 – Correlação entre a relação ureia/creatinina por categoria de sódio

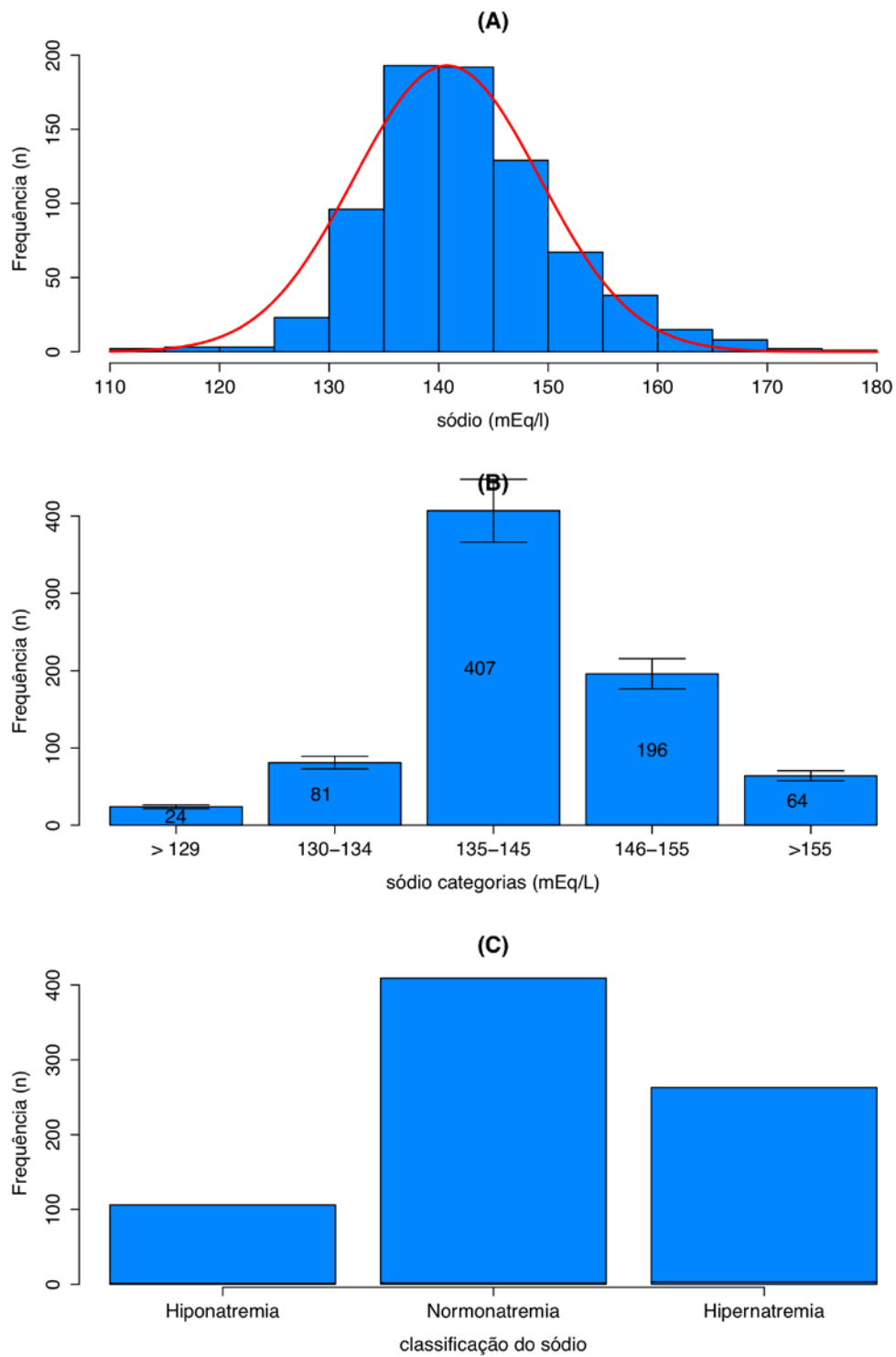


Legenda: Categorias de sódio – 0: Hiponatremia grave (≤ 125 mEq/L), 1: Hiponatremia moderada (126-134 mEq/L), 2: Normonatremia (135-145 mEq/L), 3: Hipernatremia moderada (146-155 mEq/L), 4: Hipernatremia grave (>155 mEq/L)

4.1.3 Resultados do sódio

A média do sódio foi de 143 mEq/L ($DP \pm 8,45$, $p < 0,05$, comparando com a média populacional) e significativamente mais elevada que a média normal da população. A normonatremia estava presente em 407 pacientes (52,7%, IC: 49,1%-56,3%). A disnatremia esteve presente em 47,3% (IC: 43,7%-50,9%) dos pacientes, sendo a hipernatremia foi mais frequente do que a hiponatremia (33,7% X 13,6%, $p = 0,001$). A distribuição da natremia da população (nas sua forma contínua e categorizada) está representada na Figura 6.

Figura 6 - Distribuição da variável sódio na população



Legenda: (A) sódio como variável numérica contínua; (B) sódio categorizado por faixas; (C) sódio categorizado por grupos.

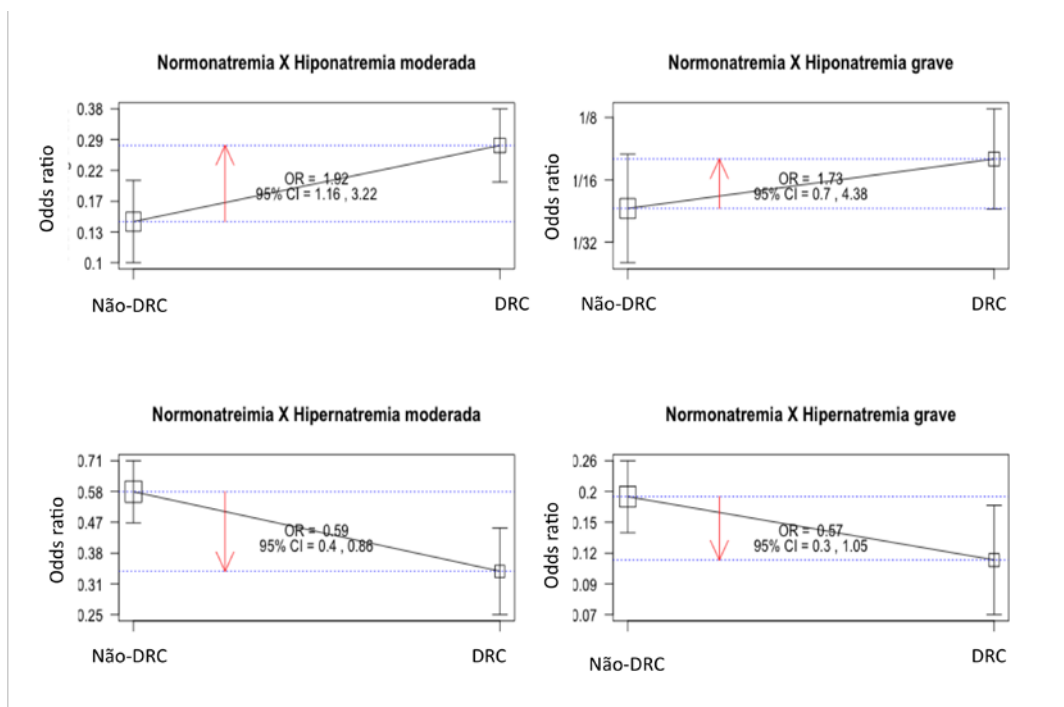
4.2 Análise Bivariada

4.2.1 Análise por categorias de sódio

A idade média da população entre as diferentes categorias de sódio não apresentou diferença estatisticamente significativa, assim como gênero, de capacidade funcional reduzida (Knaus C ou D), a presença de comorbidades (Charlson >1), os scores SAPS2 e SOFA, dias de internação no hospital antes da internação na UTI, dias na UTI antes do início do SR, tempo de internação na UTI e no hospital, e o lactato (Tabela 4).

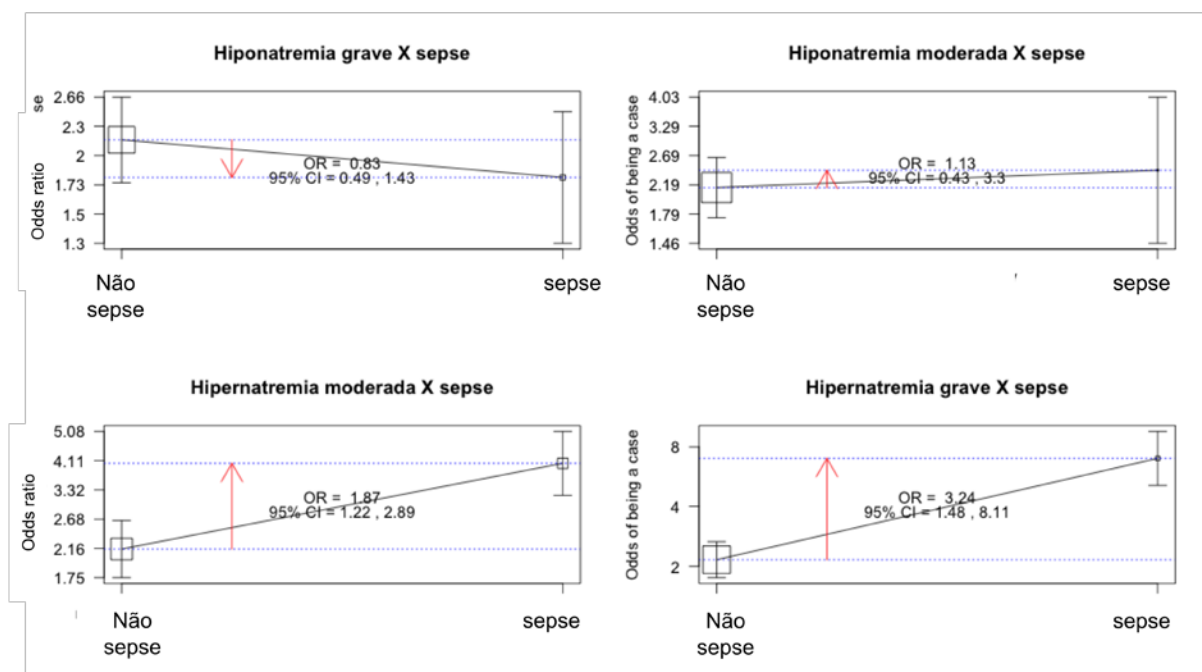
A presença de DRC esteve mais associada à hiponatremia (hiponatremia moderada: OR bruto 1,92, 95% IC: 1,16-3,22, hiponatremia grave: OR 1,73, 95% IC: 0,7-4,38), enquanto a sepse esteve mais associada a hipernatremia (hipernatremia moderada: OR bruto 1,87, 95% IC: 1,22-2,89; hipernatremia grave: OR bruto 3.24, 95% IC: 1,48-8,11) (Figuras 7 e 8).

Figura 7 – Representação da associação entre a presença de doença renal crônica e disnatremias



Legenda: DRC – Doença renal crônica; OR – Odds ratio; CI – Intervalo de confiança

Figura 8 - Representação da associação entre sepse e disnatremias



Legenda: OR – Odds ratio; CI – Intervalo de confiança

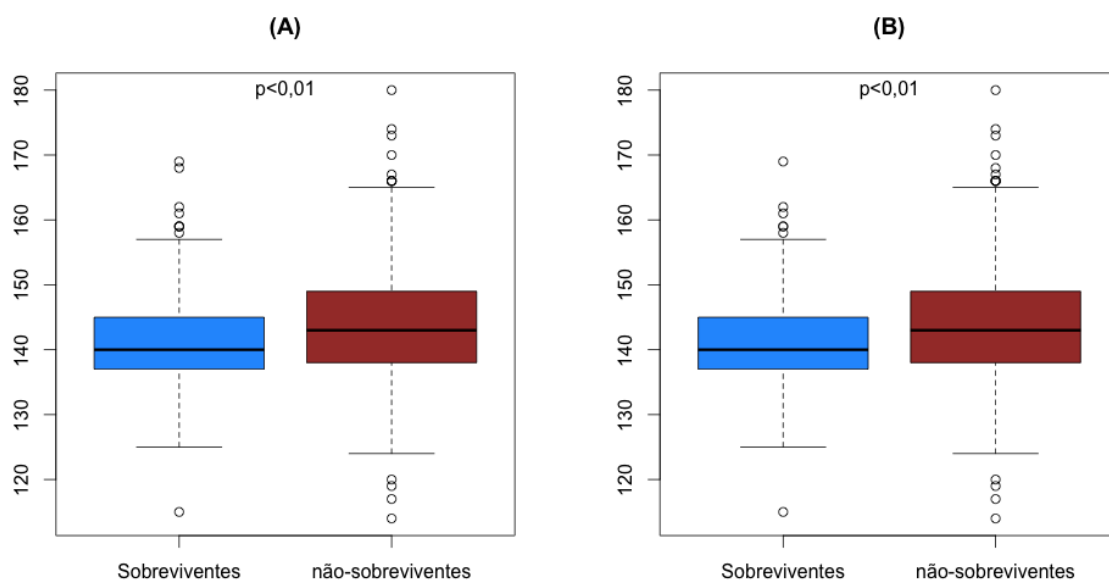
4.2.2 Análise por desfecho letalidade na UTI e hospitalar

A idade mostrou-se uma variável associada a maior risco de letalidade na UTI e no hospital (UTI: OR não ajustado 1,04, 95% IC: 1,03-1,05; Hospital: OR não ajustado 1,04 95% IC: 1,03-1,05). A presença de DRC esteve associada a uma menor letalidade na UTI e no hospital (UTI: OR não ajustado 0,56 95% IC: 0,41-0,75; Hospital: OR não ajustado 0,7 95% IC: 0,52-0,96).

Outras variáveis associadas com maior risco de letalidade na UTI e no hospital foram: a presença de capacidade funcional reduzida (Kanus C ou D), índice de Charlson mais elevado, sepse, SAPS 2 mais elevado, SOFA mais elevado e o uso de vasopressores (Tabela 5).

O sódio médio dos não sobreviventes foi significativamente mais elevado do que o sódio médio dos sobreviventes na UTI e no hospital (UTI: 143,9 mEq/L vs 141,3 mEq/L, $p < 0,01$; Hospital: 143,8 mEq/L vs 141,3 mEq/L, $p < 0,01$) (Figura 5).

Figura 9 - Distribuição do sódio (numérico contínuo) entre os sobreviventes e não sobreviventes



Legenda: (A) na UTI; (B) no hospital.

Tabela 5 - Análise bivariada dos fatores associados com a mortalidade na UTI e no hospital (n=772)

	UTI			Hospital		
	Sobreviventes 273 (35,4%)	Não Sobreviventes 499 (64,6%)	OR não ajustado (IC)	Sobreviventes 234 (30,3%)	Não Sobreviventes 538 (69,7%)	OR não ajustado (IC)
Idade (anos)	68 (54-78)	77 (67-83)	1,04 (1,03-1,05)	66 (52-77)	76,5 (67-83)	1,04 (1,03-1,05)
Sexo masculino	159 (58,2)	258 (51,7)	0,76 (0,57-1,03)	136 (58,1%)	281 (52,2%)	0,79 (0,58-1,07)
Dias na UTI antes do SR	1 (0-5)	5 (1-13)	1,07 (1,04-1,09)	1 (0-4,7)	5 (1-13)	1,08 (1,05-1,1)
Admissão clínica	220 (80,6%)	409 (82%)	1,09 (0,75-1,6)	188 (80,3%)	441 (82%)	1,11 (0,75-1,64)
Doença renal crônica	130 (47,6%)	168 (33,7%)	0,56 (0,41-0,75)	104 (44,4%)	194 (36,1%)	0,7 (0,52-0,96)
Capacidade funcional reduzida (Knaus C ou D)	63 (23,1%)	244 (48,9)	3,2 (2,3-4,45)	44 (18,8%)	263 (48,9%)	4,13 (2,87-5,97)
Classificação de RIFLE antes do SR						
Risco						
Injúria	69 (25,3%)	119 (23,8%)	-	59 (25,2%)	129 (24%)	-
Falência	47 (17,2%)	110 (22%)	1,35 (0,86-2,1)	42 (17,9)	115 (21,4%)	1,25 (0,78-2)
	157 (57,5%)	270 (54%)	0,99 (0,69-1,42)	133 (56,8%)	294 (54,6%)	1,01 (0,70-1,46)
Sepse	162 (59,3%)	398 (79,8%)	2,7 (1,97-3,7)	136 (58,2%)	424 (78,8)	2,68 (1,92-3,74)
Índice de Charlson (pontos)	3,07±2,5	3,4±2,5	1,06 (1,1-1,13)	2,8±2,5	3,5±2,5	1,12 (1,05-1,2)
SAPS 2	40,6±10,8	49,7±10,5	1,09 (1,07-1,11)	40,1±10,7	49,2±10,7	1,09 (1,07-1,11)
SOFA	6,5±3	8,6±3,3	1,24 (1,18-1,31)	6,6±3	8,5±3,4	1,2 (1,14-1,26)
SOFA sem pontos renais	4,1±3,1	6,6±3	1,29 (1,22-1,36)	4,2±3,2	6,4 (3,1)	1,25 (1,18-1,32)
Permanência na UTI (dias)	21 (9-37)	18 (8-39,5)	1,01 (0,98-1,01)	19 (8-34,7)	19 (9-40)	1,01 (0,99-1,01)
Permanência no Hospital (dias)	41 (22-74)	21 (10-42)	0,99 (0,98-0,99)	38,5 (20-65,2)	23 (11-48)	0,99 (0,99-1,01)
Vasopressores	132 (48,4)	400 (80,2)	4,32 (3,12-5,97)	117 (50%)	415 (77,1)	3,37 (2,4-4,7)
Creatinina (mg/dl)	2,5 (1,3-3,8)	1,8 (1,1-2,5)	0,81 (0,75-0,87)	2,5 (1,2-3,9)	1,8 (1,2-2,6)	0,81 (0,76-0,87)
Bicarbonato (mEq/L)	18±5,4	18,7±5,6	1,02 (0,99-1,05)	17,6±5,4	18,8±5,5	1,04 (1,01-1,07)
Ureia (mg/dl)	105 (55-160)	120 (73-172)	1,01 (1,01-1,02)	101 (52-159,2)	120 (73-172)	1,01 (1,01-1,02)
Lactato (mmol/L)	1,4 (0,9-2,3)	2,1 (1,2-3,9)	1,16 (1,08-1,24)	1,4 (0,9-2,3)	2 (1,2-3,8)	1,14 (1,06-1,22)
Sódio (mEq/L)						
≤129	7 (2,6%)	17 (3,4%)	1,68 (0,68-4,16)	6 (2,6%)	18 (3,3%)	1,64 (0,64-4,23)
130-134	33 (12,1%)	48 (9,6%)	1,01 (0,62-1,64)	28 (12%)	53 (9,9%)	1,04 (0,63-1,71)
135-145	167 (61,2%)	240 (48,1%)	-	144 (61,5%)	263 (48,9%)	-
146-155	57 (20,9%)	139 (27,9%)	1,69 (1,17-2,44)	49 (20,9%)	147 (27,3%)	1,64 (1,12-2,40)
>155	9 (3,3%)	55 (11%)	4,25 (2,04-8,8)	7 (3%)	57 (10,6%)	4,46 (1,98-10,03)

Legenda: n=frequência; SR – suporte renal; UTI – unidade de tratamento intensivo; SPAS2= simplified acute physiology score, SOFA= The sequential organ failure assessment; IC= Intervalo de confiança

Nota: Capacidade funcional reduzida = Knaus C ou D; Dados foram expressos como: média (± desvio-padrão), mediana (Intervalo interquartil), frequência (percentual dentro de cada categoria), O odds ratio não ajustado foi calculado por meio de regressão logística simples.

4.3 Análise Multivariada – Regressão logística Múltipla

Uma vez selecionados desfechos categóricos, utilizou-se a regressão logística múltipla, família binomial, para análise de possíveis covariáveis envolvidas nos desfechos letalidade na UTI e hospitalar.

4.3.1 Modelos Finais

Para identificar as variáveis independentemente relacionadas com os desfechos mortalidade na UTI e no hospital, construímos dois modelos de regressão logística múltipla. Utilizamos, na construção dos modelos, as variáveis que demonstraram, na análise bivariada, associação significativa com os desfechos e ainda aquelas que, pelo modelo teórico, ajudariam a explicá-lo com base na literatura.

Os modelos incluíram: capacidade funcional reduzida, SAPS2, sepse e lactato sérico arterial (Tabela 6). Outras variáveis, como idade, índice de Charlson, SOFA, uso de vasopressores e ureia sérica, apesar de demonstrarem associação na análise bivariada, não foram introduzidas no modelo final, pois estão incluídas no SAPS 2, o que resultaria em colinearidade na análise.

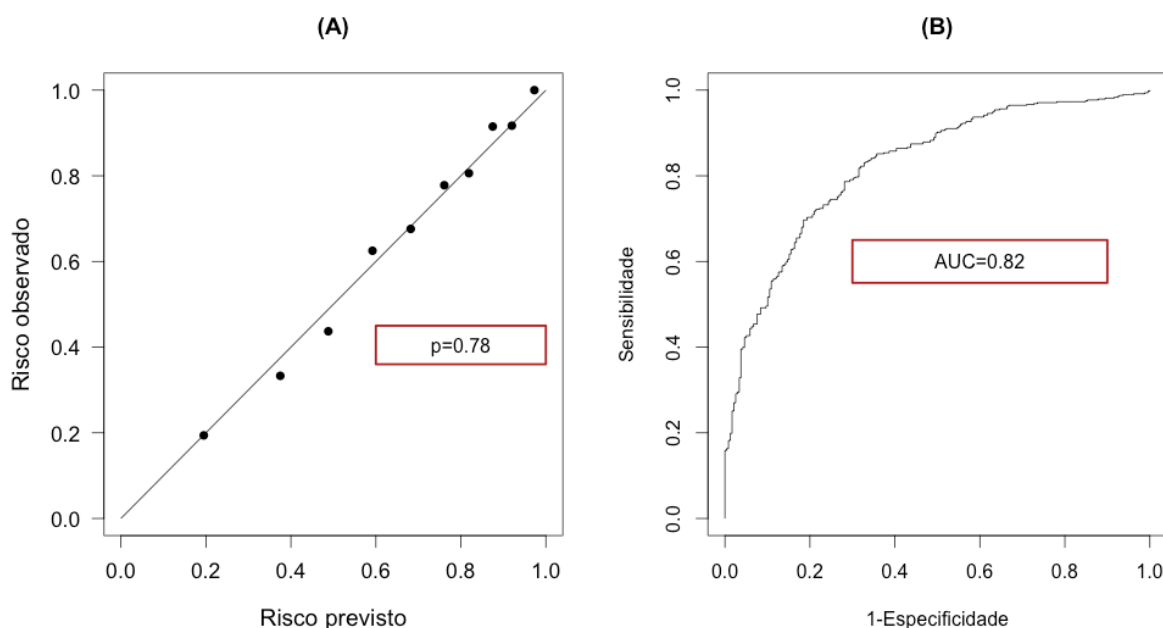
4.3.1.1 Avaliação da qualidade do ajuste do modelo

Avaliamos a qualidade do ajuste do modelo por Hosmer-Lemeshow, já que o modelo escolhido apresenta padrões de covariáveis próxima do n. Assim, agrupando por Hosmer-Lemeshow, avaliamos a qualidade do modelo.

4.3.1.2 Qualidade de ajuste do modelo com desfecho óbito na UTI

O modelo final escolhido com desfecho óbito na UTI apresentou uma boa qualidade do ajuste com estatística de Hosmer-Lemeshow $p=0,78$, com acurácia de 82% (uma área sobre a curva (AUC=0.82)). Ou seja, 82% da letalidade na UTI pode ser explicada pelo modelo proposto (Figura 10).

Figura 10 - Análise de qualidade do ajuste do modelo por Hosmer-Lemeshow ($p=0.78$) – Modelo do desfecho óbito na UTI



Legenda: (A) Correlação entre valores previstos e valores observados; (B) Curva ROC para verificar acurácia do modelo.

4.3.1.3 Qualidade de ajuste do modelo com desfecho óbito no Hospital

O modelo final escolhido com desfecho óbito no hospital apresentou uma boa qualidade do ajuste com estatística de Hosmer-Lemeshow $p=0,92$, com acurácia de 80% (uma área sobre a curva ($AUC=0.80$)). Ou seja, 80% da letalidade no hospital pode ser explicada pelo modelo proposto (Figura 10).

4.3.1.4 Variáveis do modelo e suas associações com desfecho

A capacidade funcional reduzida, quando presente, se associou de forma independente à letalidade na UTI e hospitalar [respectivamente, Odds ratio ajustado: 2,68 (1,83-3,93) e 3,5 (2,3-5,3)].

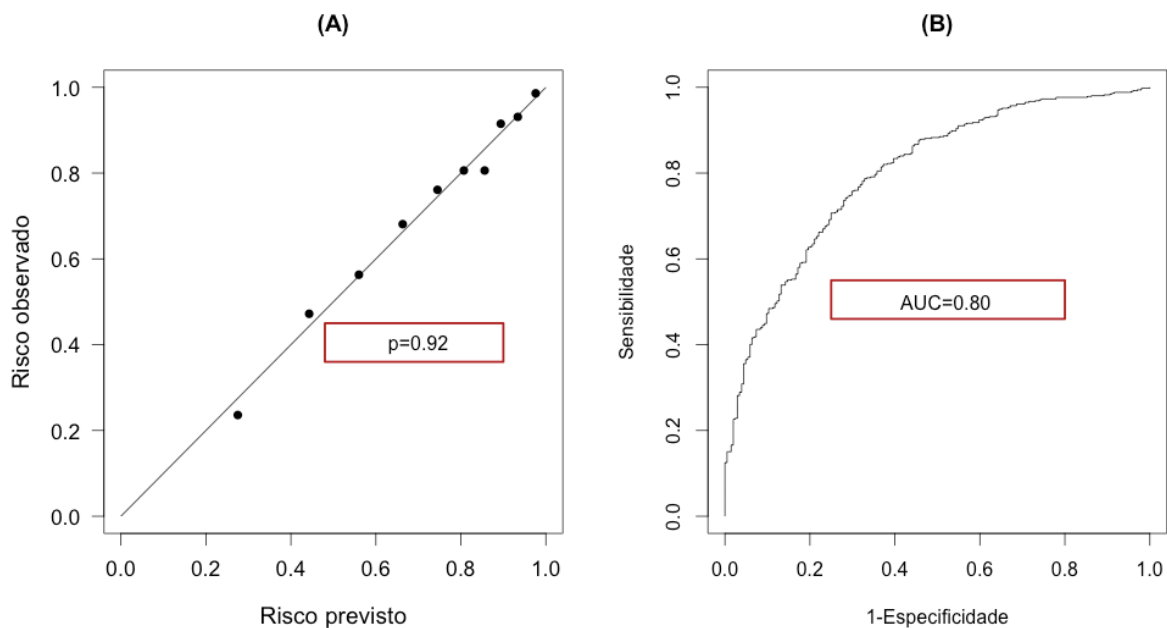
O *score* de gravidade SAPS2 se associou, de forma independente, com as letalidades na UTI e no hospital [respectivamente, Odds ratio ajustado: 1,07 (1,05-1,09) e 1,07 (1,05-1,09)].

A presença de sepse se associou de forma independente tanto com a letalidade na UTI quanto com a hospitalar [respectivamente, Odds ratio ajustado 1.58 (1.06-2.36) e 1,64 (1,06-2,43)].

O nível sérico de lactato se associou de forma independente com as letalidades na UTI e hospitalar [respectivamente, Odds ratio ajustado 1,12 (1,04-1,21) e 1,10 (1,02-1,17)] onde, a cada aumento de 1 unidade no nível sérico de lactato o risco das letalidades na UTI e hospitalar aumentaram em 9%.

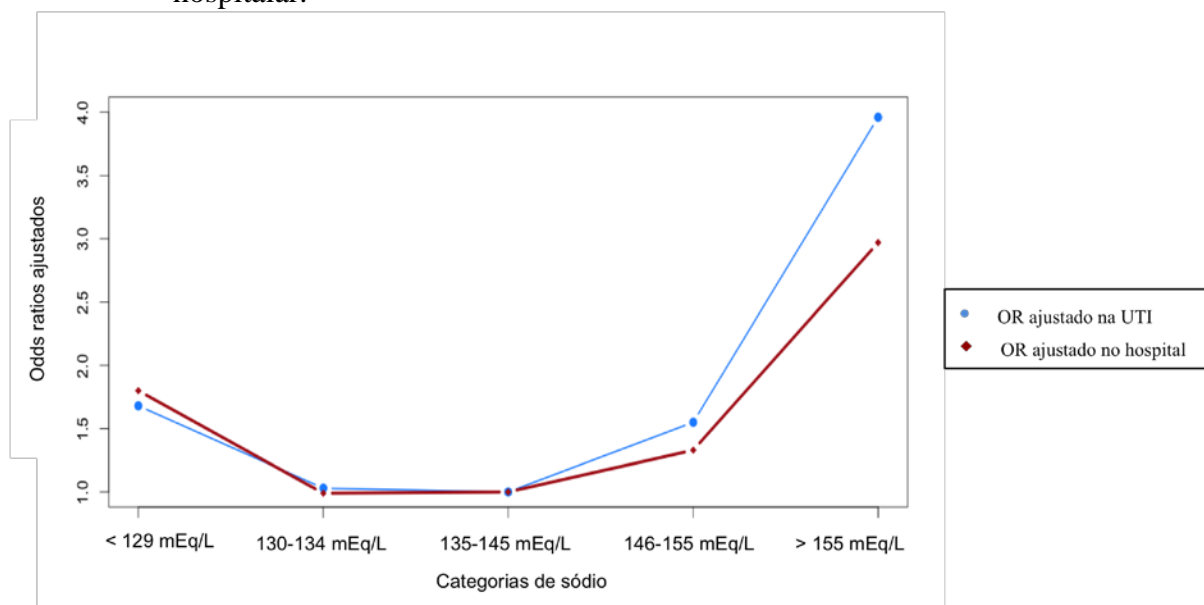
A associação do sódio sérico com as letalidades na UTI e no hospital apresentam uma curva no formato da letra J (Figura 12). A hipernatremia grave esteve independentemente associada à letalidade na UTI e no hospital [respectivamente, Odds ratio ajustado: 3,39 (1,48-7,8) e 2.87 (1,2-6,8)]. (Tabela 9).

Figura 11 - Análise de qualidade do ajuste do modelo por Hosmer-Lemeshow ($p=0.92$)– Modelo com desfecho óbito no hospital



Legenda: (A) Correlação entre valores previstos e valores observados; (B) Curva ROC para verificar acurácia do modelo.

Figura 12 - Representação gráfica dos OR ajustados pelo modelo, desfechos óbito na UTI e hospitalar.



Legenda: OR – Odds ratio; UTI – Unidade de tratamento intensivo

Notas: Curva em vermelho representa OR ajustado no hospital e a curva em azul OR ajustado do óbito no hospitalar.

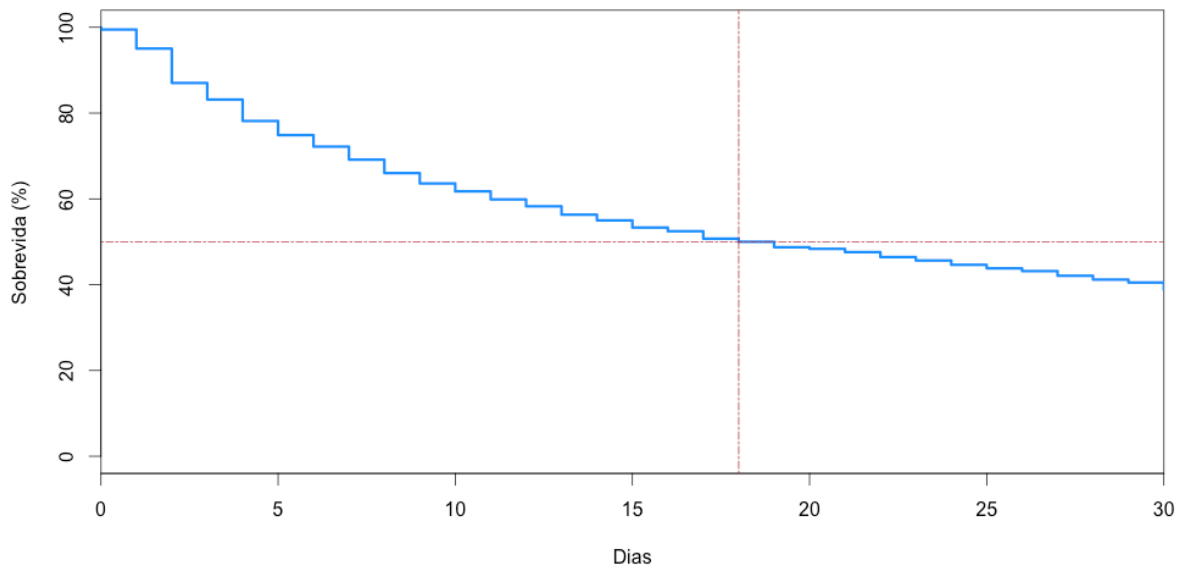
4.4 Análise de Sobrevidência

4.4.1 Curva de Kaplan-Meier – Desfecho óbito 30 dias na UTI

Para análise de sobrevivência, 766 pacientes foram incluídos. A mediana de sobrevida da população foi de 18 dias, ou seja, 50% dos pacientes faleceram no 18º dia (Figura 13).

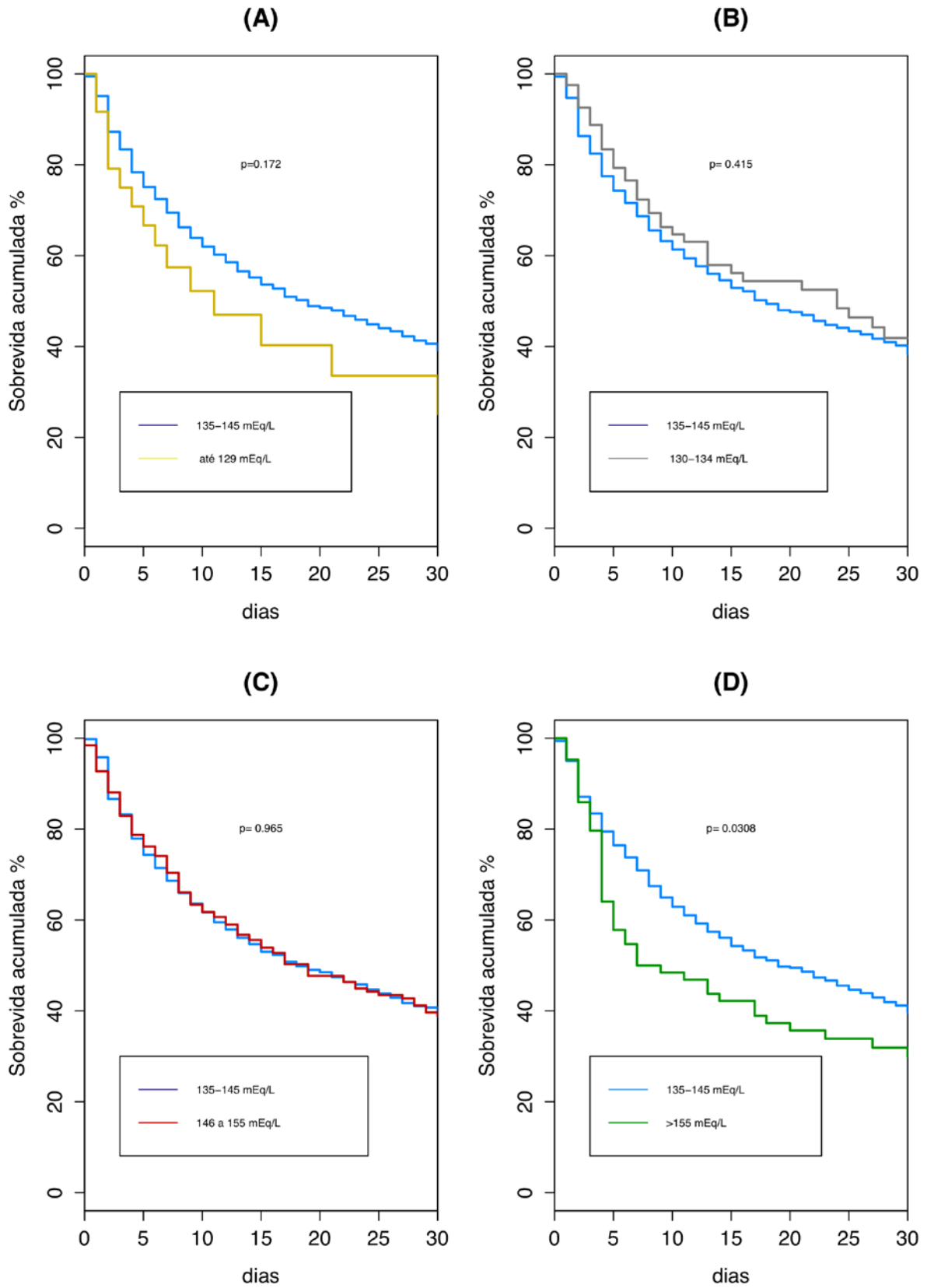
Ao compararmos a curva de sobrevida em 30 dias na UTI, verificamos que a presença de hipernatremia grave esteve associada à menor sobrevida do a normonatremia, com a mediana respectivamente (8 dias vs. 21 dias, $p=0,03$). A mediana de sobrevida dos outros grupos foram: hiponatremia grave = 11 dias ($p=0,17$), hiponatremia moderada= 24 dias ($p=0,41$) e hipernatremia moderada=19 dias ($p=0,96$) (Figura 14).

Figura 13 - Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida na UTI em 30 dias.



Notas: O ponto de interseção mostra uma mediana de 18 dias, ou seja, 50% da população apresenta óbito em 18 dias.

Figura 14 - Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida UTI em 30 dias por categoria de sódio



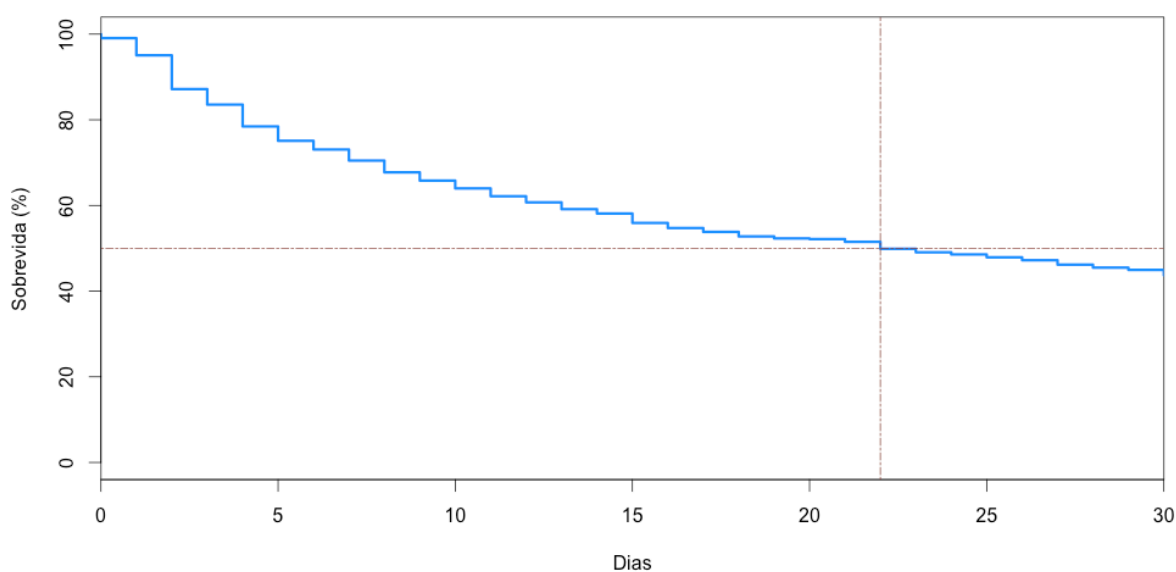
Legenda: (A) Hiponatremia grave X Normonatremia; (B) Hiponatremia moderada X normonatremia; (C) Hipernatremia moderada X Normonatremia; (D) Hipernatremia grave X Normonatremia

4.4.2 Curva de Kaplan-Meier – Desfecho óbito 30 dias no Hospital

Na análise de letalidade hospitalar em 30 dias para a população geral do estudo, sem categorizar por faixa de sódio, encontramos uma mediana de 22 dias (Figura 19), ou seja, 50% da população, em média, evolui com óbito hospitalar em 22 dias.

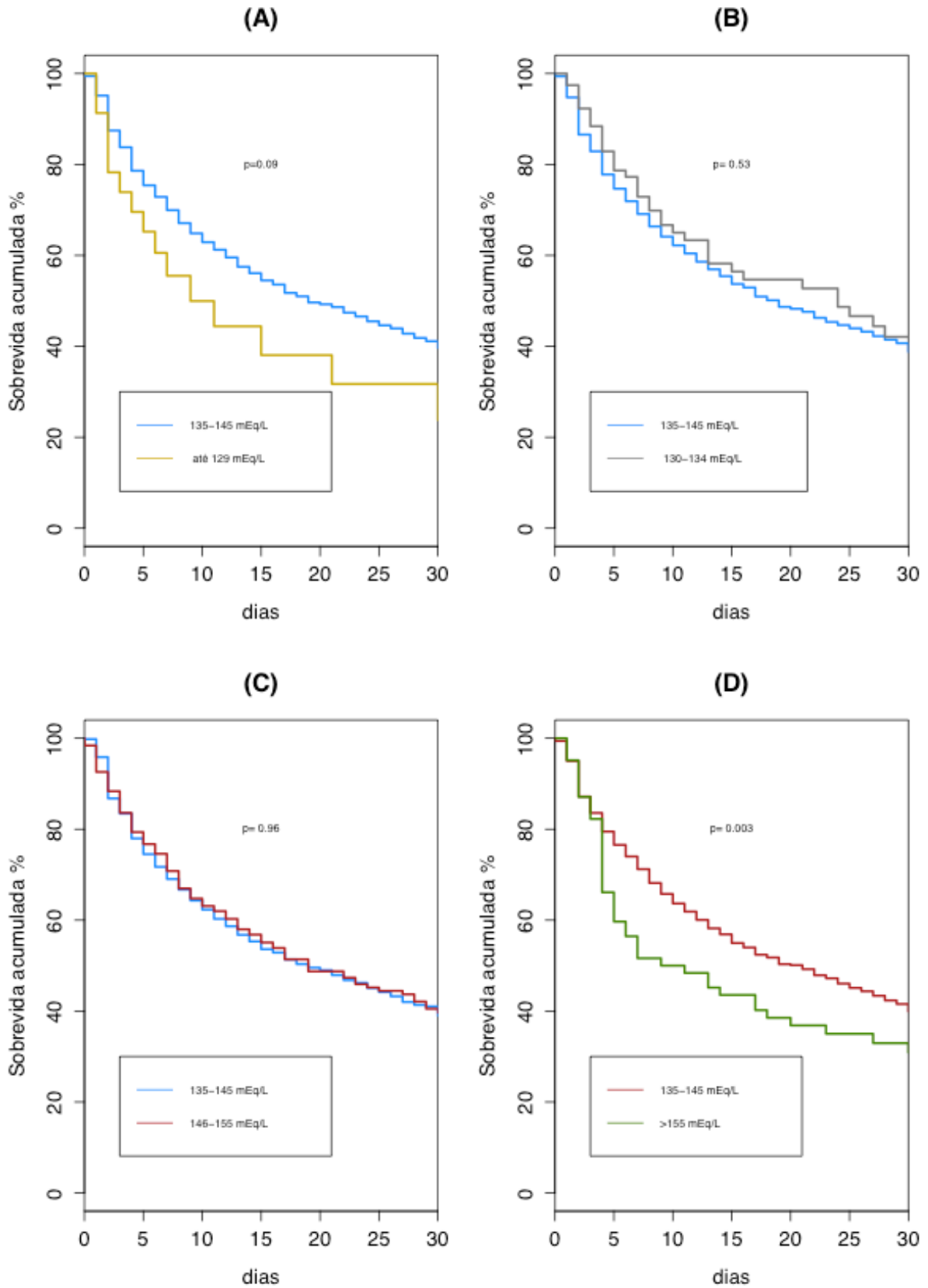
Ao compararmos a curva de sobrevida em 30 dias no hospital, verificamos que a presença de hipernatremia grave esteve associada à menor sobrevida do que a normonatremia, com a mediana, respectivamente, 10 dias vs. 27 dias, $p = 0,003$. A mediana de sobrevida dos outros grupos foram: hiponatremia grave = 11 dias ($p=0,09$), hiponatremia moderada= 25 dias ($p=0,55$) e hipernatremia moderada=22 dias ($p=0,71$) (Figura 15).

Figura 15 - Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida no Hospital em 30 dias.



Notas: O ponto de interseção mostra uma mediana de 22 dias, ou seja, 50% da população apresenta óbito em 22 dias.

Figura 16 - Curva de Kaplan-Meier: Sobrevida Hospitalar em 30 dias por categoria de sódio



Legenda: (A) Hiponatremia grave X Normonatremia; (B) Hiponatremia moderada X normonatremia; (C) Hipernatremia moderada X Normonatremia; (D) Hipernatremia grave X Normonatremia

Tabela 6 - Odds ratio ajustado – UTI e hospital – (95% IC) nas categorias de sódio.

	UTI			Hospital		
	OR ajustado	IC	p valor	OR ajustado	IC	p valor
Sódio (mEq/l)						
≤129	1.83	0.58-5.8	0.30	1.89	0.52-6.87	0.33
130-134	0.97	0.51-1.83	0.93	0.95	0.49-1.84	0.89
146-155	1.37	0.91-2	0.13	1.28	0.83-1.98	0.26
>155	3.39	1.48-7.8	0.003	2.87	1.2-6.89	0.018
Capacidade funcional reduzida	2.68	1.83-3.93	<0.001	3.5	2.30-5.32	<0.001
SAPS 2	1.07	1.05-1.09	<0.001	1.07	1.05-1.09	<0.001
Sepse	1.58	1.06-2.36	<0.001	1.64	1.06-2.43	0.02
Lactato (mmol/L)	1.12	1.04-1.21	<0.001	1.10	1.02-1.17	0.01

Legenda: UTI - Unidade de terapia intensiva; IC - Intervalo de confiança; SAPS2 - Simplified Acute Physiology Score

Notas: Modelos para mortalidade na UTI e hospitalar: área abaixo da curva respectivamente = 0,82 e 0,80; Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit, respectivamente (chi-quadrado=4,815 e 3,16;p=0,772 e 0,92)

Odds ratio foram estimados por meio da regressão logística múltipla, que incluiu categorias de sódio e foram ajustados para capacidade funcional reduzida e SAPS2, As categorias basais de sódio foram estabelecidas na medida realizada no momento em que o paciente apresentava indicação do suporte renal.

5 DISCUSSÃO

Sal e água são fundamentais para a manutenção da homeostase dos fluidos corporais e reconhecidamente essenciais à vida. O principal determinante da osmolalidade do compartimento extracelular e do volume circulante efetivo é o sódio, sendo o seu controle pelo organismo estreito. Fisiologicamente, a retenção ou a eliminação de sódio e água, assim como a regulação da osmolalidade e do volume dos compartimentos corporais é realizada pelos rins e pela sua interação com os diversos mecanismos neuroendócrinos. (17)

Apesar do estreito controle dos níveis de sódio e da água corporal, as disnatremias são os distúrbios hidroeletrólíticos mais frequentes, atingindo entre 30 e 40% dos pacientes hospitalizados. (1-3) Pacientes gravemente enfermos e aqueles com disfunção renal são especialmente susceptíveis a desenvolver disnatremia. (27)

Os distúrbios do sódio têm sido descritos na literatura sempre associados a um pior desfecho tanto em pacientes gravemente enfermos em UTI, como na insuficiência renal crônica em tratamento conservador e dependentes de terapia renal substitutiva. (6, 8, 60, 61) No entanto, não encontramos na literatura dados claros sobre a prevalência da disnatremia na IRA grave, com indicação de suporte renal na UTI, tampouco sobre qual seria o impacto da disnatremia na sobrevida dessa população. O presente estudo prospectivo multicêntrico observacional foi desenhado para investigar essa lacuna do conhecimento.

A população estudada foi composta de pacientes idosos, com alta prevalência de comorbidades, capacidade funcional reduzida e gravemente enfermos, a grande maioria apresentava sepse, todos apresentavam IRA e foram submetidos ao SR durante a internação na UTI. Não surpreende que a letalidade observada na UTI e a hospitalar tenham sido elevadas (64,6% e 69,7%, respectivamente), corroborando os dados da literatura para IRA dialítica admitida em UTI. (35) Sabidamente, quando há necessidade de SR, os principais fatores associados ao óbito são: a idade; a capacidade funcional reduzida, a presença de comorbidades e a gravidade da doença aguda, o diagnóstico de sepse, a necessidade de ventilação mecânica e de aminas vasopressoras, conforme foi observado no presente estudo. (59) Os pacientes com creatinina basal mais elevada e os que foram diagnosticados como portadores de DRC agudizada (DRC-A) apresentaram uma letalidade hospitalar significativamente mais baixa. As possíveis causas de tal diferença não são claras e resultados conflitantes foram descritos na literatura. Bell e col. demonstraram um impacto negativo da admissão na UTI de pacientes com DRC em terapia renal substitutiva crônica, enquanto paradoxalmente outros autores observaram, como no presente estudo, uma maior sobrevida

nessa população do que nos pacientes com IRA dialítica. (62, 63) Uma hipótese que não pode ser afastada é a de que, fatores outros que impactam na sobrevida não tenham sido adequadamente mensurados, apesar de aparentemente esses estudos compararem casos-controle com ajustes para gravidade de doença e disfunção orgânica. A DRC pode pré-condicionar para a inflamação e proteger do insulto inflamatório agudo ou a IRA pode determinar uma gravidade maior não detectável pelos *scores* habitualmente utilizados.

A determinação exata da etiologia da IRA na UTI é complexa pois em geral é multifatorial. Na população estudada a sepse esteve presente em 2/3 dos pacientes. Os demais fatores de risco para o seu desenvolvimento foram, como descrito na literatura, o choque e o uso de drogas nefrotóxicas. (26, 27)

No presente estudo, quase 50% dos pacientes apresentaram algum tipo de distúrbio do sódio, definindo uma prevalência de disnatremia bastante superior à descrita para pacientes internados em UTI, que é de cerca de 35%. (26) Em diferentes populações de pacientes gravemente enfermos previamente analisadas, como os em pré-operatório, submetidos à cirurgia cardiopulmonar e internados em UTI clínica, a hiponatremia é o distúrbio hidroeletrólítico mais frequentemente observado. A sua prevalência varia de 14-20% na admissão e de 20-26% quando é adquirida durante a internação na UTI. (6, 26, 27, 59, 64) A hipernatremia também é observada na admissão à UTI, porém com menor frequência; a sua prevalência varia de 2% a 6,9% (4, 6, 12). Em pacientes portadores de DRC em tratamento conservador, a disnatremia é frequentemente observada, ocorrendo em cerca de 15,7% dos casos e a hiponatremia também é mais frequente do que a hipernatremia (13,5% hiponatremia e 2% hipernatremia). Nos pacientes com DRC e dependência de diálise a disnatremia é muito variável, podendo ser bastante prevalente. Nesta população, alterações séricas do sódio são determinadas principalmente pela ingesta de sal e água, perdas não renais e pela concentração de sódio no dialisato. (65) Contrastando com os dados da literatura, a hipernatremia foi o distúrbio do sódio mais prevalente na população estudada (33,7%), enquanto a prevalência encontrada de hiponatremia (13,6%) foi semelhante à encontrada em outras populações. (9, 44, 66) (26, 27)

As causas de hipernatremia na UTI incluem a perda de fluídos hipotônicos, a impossibilidade de acesso à água (por sedação, intubação, ventilação assistida ou alteração mental), infusão iatrogênica de soluções hipertônicas como manitol ou solução bicarbonatada (67), perda de fluidos pelos rins e outras perdas insensíveis de fluídos sem reposição adequada de água livre ou qualquer outro fator que tenha a habilidade de promover a perda renal de água, como a sepse e a insuficiência renal. (52) Não foi objetivo do presente estudo

avaliar causalidade, no entanto, as características da população estudada podem explicar a observação da alta prevalência de hipernatremia, uma vez que: 100% dos pacientes apresentavam IRA com necessidade de SR; 76% estavam em ventilação mecânica e não tinham acesso livre à água e mais de 70% tinham diagnóstico de sepse. Reforçando essa impressão, observamos que na hipernatremia grave o diagnóstico de sepse foi significativamente mais frequente do que na normonatremia (87,5% vs. 68,3%, $p=0,003$, respectivamente). A predominância de hipernatremia na sepse já foi previamente relatada (49, 68) Sharshar e col. (69) demonstraram que há deficiência de vasopressina na sepse e que esta deficiência contribui para a perda renal de água. A sensibilidade renal à vasopressina e a disfunção do receptor V2 da aquaporina-2 levam a um aumento da depuração renal de água livre e à hipernatremia na sepse experimental. (69)

O uso excessivo de salina na tentativa de corrigir algum componente de hipovolemia, assim como o uso de diuréticos ou medicamentos com alto teor de sódio e de dietas hipertônicas podem ter contribuído para a alta prevalência de hipernatremia. Embora não tenhamos avaliado o volume e o conteúdo das dietas oferecidas aos pacientes, observamos que a relação ureia/creatinina sérica (U/Cr) foi significativamente mais elevada nos pacientes com hipernatremia (46,9 vs. 73,8 e 104,2 na normonatremia vs. hipernatremia moderada e hipernatremia grave, respectivamente). Tal observação poderia espelhar uma resposta fisiológica frente à metabolização de dietas hiperproteicas, usualmente utilizadas em pacientes gravemente enfermos. Com a administração de dietas hiperproteicas, ocorre um estímulo ao aumento do número de transportadores de ureia nos túbulos coletores, levando ao aumento da reabsorção da ureia e sódio. (32) Por outro lado, estudos experimentais demonstram que na IRA, os estados de baixa perfusão que deflagram a reabsorção de sódio e água levam à reabsorção passiva de ureia nos dutos coletores. A observação clínica de um aumento significativo da relação U/Cr nas categorias de hipernatremia pode refletir esses dados experimentais. (70) Não podemos afirmar que o aumento da relação U/Cr e a observação de uma significativa correlação positiva entre essa relação e a hipernatremia seja causada pela dieta, mas é plausível que a alta prevalência de hipernatremia encontrada no presente estudo tenha um componente iatrogênico e essa hipótese merece futuras investigações.

Embora a prevalência observada de hipernatremia tenha sido cerca de 2,5 vezes maior que a de hiponatremia, a prevalência de hiponatremia foi semelhante à descrita em pacientes internados em UTI e em portadores de DRC. (44, 52) No entanto, os pacientes com DRC-A apresentaram uma prevalência significativamente maior de hiponatremia que os pacientes sem

histórico de DRC (19,8% vs. 9,7%, respectivamente, $p=0,006$). Cerca de 40% dos pacientes estudados foram classificados como portadores de DRC de acordo com o a creatinina basal ou pelo fórmula do MDRD, (71) utilizada para estimar a função renal quando a creatinina basal não está disponível. (72, 73) . A DRC em algumas séries é baixa, comprometendo cerca de 6% dos pacientes, mas pode atingir 40% da população com IRA de acordo com as características da população estudada. (71, 74) Essa grande variabilidade pode ser explicada pela dificuldade de identificarmos a presença de DRC subjacente no momento do diagnóstico da IRA, sendo tema constante de debate, uma vez que frequentemente a função renal basal é desconhecida. Pickering e Endre dentre outros (73) demonstraram que a estimativa da taxa de filtração glomerular pela fórmula MDRD tende a subestimar a função renal. No entanto, os mesmos autores sugerem que o MDRD é mais confiável nos pacientes gravemente enfermos ou nos que realmente têm DRC subjacente. Todos os pacientes do estudo, estavam internados em UTI e tinham critérios de gravidade, com SAPS e SOFA elevados, IRA grave e necessidade de diálise. Além disso, 84% dos pacientes tinham comorbidades como hipertensão e diabetes, reconhecidamente fatores de risco para DRC. Ainda, nas diferentes categorias de sódio observamos níveis progressivamente mais elevados de creatinina na hiponatremia moderada e severa e progressivamente mais baixos na hipernatremia moderada e severa. Como a insuficiência renal crônica pode afetar a habilidade renal de regular a homeostase levando à hiponatremia, é plausível que a presença de maior prevalência de hiponatremia em pacientes classificados como DRC-A, reflita o componente de DRC na população estudada.

O diagnóstico de disnatremia em pacientes gravemente enfermos na UTI tem sido associado a um pior desfecho. (49, 50) Funk e col estudaram uma base de dados com 151.486 adultos admitidos consecutivamente em 77 UTIs austríacas e apontaram o diagnóstico de disnatremia à admissão na UTI como um fator independente de risco de óbito hospitalar. Nesse estudo, hipo e hipernatremias consideradas limítrofes (hiponatremia limítrofe= $130 \leq \text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/l}$ e hipernatremia limítrofe= $145 < \text{Na}^+ \leq 150 \text{ mEq/l}$), que frequentemente são negligenciadas na prática clínica, também estiveram associadas a um pior desfecho. (12) Embora a prevalência encontrada de disnatremia tenha sido alta, somente a hipernatremia grave esteve associada a uma maior letalidade. No presente estudo a letalidade foi significativamente maior no grupo que apresentava hipernatremia grave. Além disso, a sobrevivência na UTI em 30 dias dos pacientes com hipernatremia grave foi significativamente menor do que no grupo normonatremico.. Os pacientes com hipernatremia evoluíram mais e, mais rapidamente para o óbito. Corroborando os nossos resultados, embora em uma

população de UTI geral, Hoorn e col., observaram uma letalidade significativamente mais elevada nos pacientes que desenvolveram hipernatremia (48% vs. 10%) quando realizaram um estudo caso-controle em que avaliou, para cada paciente que desenvolveu $\text{Na}^+ > 150$ mEq/l na UTI, 2 controles sem disnatremia internados por tempo semelhante na mesma UTI. Nesse estudo, a presença de disfunção renal foi um preditor independente de hipernatremia com OR de 6,3 (95% IC: 2,2-18,4). (68) Darmon e col. também estudaram a hipernatremia diagnosticada em 8140 pacientes no decorrer da internação na UTI. A sobrevida foi significativamente menor nos que desenvolveram hipernatremia. No entanto apenas 8% da população estudada apresentava necessidade de suporte renal durante a internação hospitalar e não houve diferença estatisticamente detectável na indicação de suporte renal e presença de hipernatremia. (4)

Com o objetivo de identificar as variáveis independentes associadas à letalidade na UTI e a hospitalar, criamos 02 modelos estatísticos e realizamos a análise multivariada. Os modelos se mostraram adequadamente calibrados. Ajustando para as outras covariáveis, a letalidade foi dependente da gravidade da disfunção orgânica, da capacidade funcional reduzida, da presença de sepse e lactato, como previamente observado por outros autores, assim como das diferentes categorias de sódio. (11, 59) A hipernatremia esteve associada de forma independente à letalidade na UTI e hospitalar. Corroborando os resultados relatados em UTI, a hipernatremia foi identificada como um fator de risco independente de letalidade na UTI e no hospital. Em pacientes portadores de DRC em tratamento conservador estágio 1-5, mesmo após ajuste de vários possíveis confundidores, a hipernatremia também tem sido associada a um pior desfecho, semelhante ao que observamos na população com IRA dialítica. (2, 6, 7, 27, 49, 75, 76)

A associação do sódio sérico com a letalidade na UTI tem sido descrita como uma curva em forma de “U”, em que a hipo e a hipernatremia apresentam pior desfecho quando comparado com a normonatremia. (26, 27, 31) Nos pacientes com DRC não-dialítica e na população com DRC dialítica, a hiponatremia e a presença de um sódio pré-diálise baixo, respectivamente, têm sido associados a um aumentado risco de óbito. (44) Em contraste, a hiponatremia não esteve significativamente associada a uma maior letalidade, na população estudada; caracterizando uma curva em forma de “J”. Apesar da alta prevalência de hiponatremia ter sido observada nos pacientes com DRC-A e a sobrevida desses pacientes ter sido significativamente melhor do que a dos pacientes com IRA sem histórico de DRC, as possíveis causas envolvidas nessa observação não são claras. A força de associação da hiponatremia com o desfecho óbito não variou com a gravidade da DRC, mas na

hipernatremia essa associação pareceu diminuir de forma linear quanto mais avançados os estágios da DRC. (6) A ocorrência de uma adaptação progressiva aos distúrbios osmolares com o avançar da DRC ter sido citada como uma possibilidade causal de menor mortalidade nesta população. (6) No entanto, não é possível inferir ou sugerir causalidade pois não foi esse o objetivo do presente estudo.

Estudando a fisiologia do sódio e sua fundamental importância na homeostase dos meios celulares, é presumível que sua alteração leve ao dano celular, tecidual e, em última análise, à disfunção orgânica e morte. Com isso, é provável que a disnatremia seja um fator causal de pior desfecho.

Entretanto, para respondermos de forma definitiva esta questão, é necessário um ensaio clínico com intervenção objetivando avaliar o impacto da correção das diferentes disnatremias sobre o desfecho. Recentemente, Darmon and col, baseados na evidência de que as disnatremias são fatores independentes de risco de óbito na UTI, estudaram a influência do tratamento da disnatremia e a velocidade da sua correção na mortalidade em 28 dias. Objetivando avaliar a correção do sódio em até 72 horas de admissão na UTI, os autores demonstraram que essa correção precoce dos valores de sódio sérico foi alcançada em 56% no grupo da hiponatremia e 62% na hipernatremia. Ainda, nos casos em que o sódio foi corrigido precocemente, a letalidade em 28 dias foi significativamente menor do que quando os pacientes permaneciam com a disnatremia após o terceiro dia de UTI. (77)

No presente estudo, todos os pacientes foram submetidos à intervenção dialítica, sendo que 80% iniciaram o SR com métodos contínuos e utilizaram soluções individualizadas de diálise e de reposição para melhor controlar a disnatremia. Porém, como a intervenção não foi controlada, podemos apenas supor que a maioria da população estudada tenha corrigido a disnatremia durante as primeiras 72 horas de SR. O fato de não termos observado diferença significativa na letalidade dos pacientes com hiponatremia e com hipernatremia leve e moderada, contrastando com os dados da literatura, sugere que o SR possa ter corrigido adequadamente os valores de sódio e, a exemplo do descrito por Darmon e col., não tenhamos observado o habitual impacto dessas disnatremias na população estudada. Por outro lado, o fato de termos observado uma maior letalidade no grupo que desenvolveu hipernatremia grave pode significar uma dificuldade maior em controlar a hipernatremia, levando a um retardo no seu controle e a uma maior exposição do efeito deletério da hipernatremia com um conseqüente desfecho pior. É plausível que protocolos de ajuste mais agressivos sejam necessários nesse grupo de pacientes. Certamente se abre a necessidade de estudarmos se, uma intervenção dialítica precoce e controlada por meio da avaliação criteriosa da prescrição

dialítica diária, pode determinar uma efetiva melhoria no prognóstico dos pacientes gravemente enfermos com IRA e necessidade de SR na UTI.

CONCLUSÕES

1. A prevalência de disnatremia na IRA e indicação de SR na UTI é alta e mais elevada do que o previamente descrito na literatura para populações de UTI e DRC
2. A prevalência de hipernatremia é mais frequente que a hiponatremia na população com IRA e indicação de SR na UTI
3. Os pacientes que apresentam hipernatremia grave, com sódio acima de 155 mEq/l no momento da indicação do SR apresentam um pior desfecho na UTI e no hospital.

REFERÊNCIAS

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S30-5.
2. Waite MD, Fuhrman SA, Badawi O, Zuckerman IH, Franey CS. Intensive care unit-acquired hypernatremia is an independent predictor of increased mortality and length of stay. *J Crit Care.* 2013 Aug;28(4):405-12.
3. Arora SK. Hypernatremic disorders in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2013 Jan-Feb;28(1):37-45.
4. Darmon M, Timsit JF, Francais A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Aug;25(8):2510-5.
5. Sun T, Wu Q, Kan Q, Wan Y, Liu Z, Ma S, et al. [The influence of hypernatremia on mortality in intensive care unit patients: a Meta-analysis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2014 Apr;26(4):228-32.
6. Kovesdy CP, Lott EH, Lu JL, Malakauskas SM, Ma JZ, Molnar MZ, et al. Hyponatremia, hypernatremia, and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation.* 2012 Feb 7;125(5):677-84.
7. Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, Bhan I. Hyponatremia, Mineral Metabolism, and Mortality in Incident Maintenance Hemodialysis Patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2013 Apr 13.
8. Lindner G, Funk GC, Lassnigg A, Mouhieddine M, Ahmad SA, Schwarz C, et al. Intensive care-acquired hypernatremia after major cardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Intensive care medicine.* 2010 Oct;36(10):1718-23.
9. Leung AA, McAlister FA, Finlayson SR, Bates DW. Preoperative Hypernatremia Predicts Increased Perioperative Morbidity and Mortality. *Am J Med.* 2013 Aug 1.
10. Saleem S, Yousuf I, Gul A, Gupta S, Verma S. Hyponatremia in stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014 Jan;17(1):55-7.
11. Mc Causland FR, Wright J, Waikar SS. Association of serum sodium with morbidity and mortality in hospitalized patients undergoing major orthopedic surgery. *J Hosp Med.* 2014 Feb 13.
12. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive care medicine.* 2010 Feb;36(2):304-11.
13. Rosner M. New insights into the Determinants of the serum sodium and risk dysnatremias. *Am J physiol Renal Physiol.* 2014 may 7:in press.

14. Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med*. 1984 Jan 12;310(2):102-5.
15. Edelman IS, Leibman J. Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med*. 1959 Aug;27:256-77.
16. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med*. 1986 Dec;81(6):1033-40.
17. Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, Valenca MM, McCann SM. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev*. 2004 Jan;84(1):169-208.
18. Kwon TH, Hager H, Nejsum LN, Andersen ML, Frokiaer J, Nielsen S. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *Semin Nephrol*. 2001 May;21(3):231-8.
19. Raymond KH, Lifschitz MD. Effect of prostaglandins on renal salt and water excretion. *Am J Med*. 1986 Jan 17;80(1A):22-33.
20. Robertson GL, Ganguly A. Osmoregulation and baroregulation of plasma vasopressin in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 7:S87-91.
21. Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Aquaporin expression in normal human kidney and in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2581-7.
22. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol*. 1979 Apr;236(4):F321-32.
23. McKinley MJ, McAllen RM, Pennington GL, Smardencas A, Weisinger RS, Oldfield BJ. Physiological actions of angiotensin II mediated by AT1 and AT2 receptors in the brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1996;3:S99-104.
24. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1493-9.
25. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1581-9.
26. Darmon M, Diconne E, Souweine B, Ruckly S, Adrie C, Azoulay E, et al. Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care*. 2013 Jan 21;17(1):R12.
27. Sakr Y, Rother S, Ferreira AM, Ewald C, Dunisch P, Riedemann N, et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Critical care medicine*. 2013 Jan;41(1):133-42.
28. Darmon M, Timsit JF, Francais A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y, et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb 17.

29. Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA, Madani N, Abidi K, Zekraoui A, et al. [Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care]. *Rev Med Interne*. 2003 Apr;24(4):224-9.
30. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss B, et al. Hyponatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis*. 2007 Dec;50(6):952-7.
31. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care*. 2008 2008/00/;12(6):R162-R.
32. Chagnon F, Vaidya VS, Plante GE, Bonventre JV, Bernard A, Guindi C, et al. Modulation of aquaporin-2/vasopressin2 receptor kidney expression and tubular injury after endotoxin (lipopolysaccharide) challenge. *Critical care medicine*. 2008 Nov;36(11):3054-61.
33. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):417-30.
34. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12.
35. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*. 2005 Dec;46(6):1038-48.
36. Bell M, Liljestam E, Granath F, Fryckstedt J, Ekblom A, Martling CR. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Feb;20(2):354-60.
37. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16(11):3365-70.
38. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jun;15(6):1597-605.
39. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
40. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med*. 2013 Apr;3(1):26-37.

41. Group KdIGOKAKIW. KDIGO Clinical Practise Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
42. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002 Sep;30(9):2051-8.
43. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticopolo S, et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care.* 2013 Jan 24;17(1):R14.
44. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am J Med.* 2011 Jan;124(1):77-84.
45. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005 Aug 17;294(7):813-8.
46. Schnermann J, Briggs JP. Tubuloglomerular feedback: mechanistic insights from gene-manipulated mice. *Kidney Int.* 2008 Aug;74(4):418-26.
47. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med.* 2004 Feb 15;116(4):263-72.
48. Darmon M, Francais A, Adrie C, Garrouste-Orgeas M, Goldgran-Toledano D, Dumenil AS, et al. Epidemiology and prognostic impact of acquired hypernatremia in critically-ill patients: a multicenter cohort study. *Intensive care medicine.* 35:115-.
49. Lindner G, Funk GC. Hypernatremia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2012 Jul 2.
50. O'Donoghue SD, Dulhunty JM, Bandeshe HK, Senthuran S, Gowardman JR. Acquired hypernatraemia is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Anaesthesia.* 2009 May;64(5):514-20.
51. Pokaharel M, Block CA. Dysnatremia in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Dec;17(6):581-93.
52. Rosner MH, Ronco C. Dysnatremias in the intensive care unit. *Contrib Nephrol.* 2010;165:292-8.
53. Sundar Varun EB, Georgi Abraham, Anandabhavan Sukumaramenos. Risk factors for hospital-acquired hypernatremia among critically ill medical patients in a setting utilizing a preventive free water protocol: Do we need to do more? *Indian Journal Critical care.* 2013;17:6.
54. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981 Aug;9(8):591-7.

55. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
56. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63.
57. Hosmer DW LS. *Applied Logistic Regression*: New York: Wiley Interscience; 2000.
58. Kleinbaum DG. *Survival Analysis: a self-learning text.* 1996;second edition.
59. Maccariello E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Valenca RV, Machado JE, et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive care medicine.* 2007 Apr;33(4):597-605.
60. Jovanovich A, Berl T. Mortality and serum sodium in CKD--yet another Ushaped curve. *Nat Rev Nephrol.* 2012 May;8(5):261-3.
61. Moini M, Hoseini-Asl MK, Taghavi SA, Sagheb MM, Nikeghbalian S, Salahi H, et al. Hyponatremia a valuable predictor of early mortality in patients with cirrhosis listed for liver transplantation. *Clin Transplant.* 2011 Jul-Aug;25(4):638-45.
62. Bagshaw SM, Uchino S. End-stage kidney disease patients in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jun;24(6):1714-7.
63. Rocha E, Soares M, Valente C, Nogueira L, Bonomo H, Jr., Godinho M, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury and end-stage renal disease requiring renal replacement therapy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jun;24(6):1925-30.
64. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009 Sep;122(9):857-65.
65. Mc Causland FR, Brunelli SM, Waikar SS. Dialysate sodium, serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Apr;27(4):1613-8.
66. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2012 Feb;59(2):222-8.
67. Lindner G, Kneidinger N, Holzinger U, Druml W, Schwarz C. Tonicity balance in patients with hypernatremia acquired in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct;54(4):674-9.
68. Hoorn EJ, Betjes MG, Weigel J, Zietse R. Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 May;23(5):1562-8.

69. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Critical care medicine*. 2003 Jun;31(6):1752-8.
70. Brenner M. Barry YSLAac. *The Kidney*2012.
71. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):461-70.
72. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2739-44.
73. Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1165-73.
74. Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Dec;10(6):468-75.
75. Spatenkova V, Bradac O, Skrabalek P. Outcome and frequency of sodium disturbances in neurocritically ill patients. *Acta Neurol Belg*. 2012 Oct 2.
76. Moritz ML. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med*. 1996 Nov 15;125(10):860.
77. Darmon MP, M.; Scwebel,A. Influence of early dysnatremia correction on survival of critically ill patients. *Shock*. 2014;41(5):394-9.
78. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca 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 Jul;22(7):707-10.

ANEXO A - Ficha de coleta de dados

Etiqueta com identificação do paciente (nome e registro)

**NepHro – Consultoria em Nefrologia
Avaliação Metabólica em UTI**

Nº: _____

Data de Nasc: ____/____/____ Sexo: (1) M (2) F Peso: ____Kg Altura: ____cm

Internação Hospitalar.: ____/____/____ Internação no UTI.: ____/____/____

Primeiro Dia de Internação na UTI

Motivo da Internação no UTI: (marque o tipo e o respectivo diagnóstico para a categoria)

[] **Médica:** [1] Sepse [2] Insuficiência respiratória (exceto sepse) [3] Choque (exceto sepse)
[4] Neurológico [5] Renal / metabólico [6] Pós PCR [7] Cardiovascular [8] Hepático
[9] Hematológica [10] Digestivo [11] Trauma [12] Outras

[] **Cirurgia eletiva:** [1] Neurocirurgia [2] Cir. de coluna [3] Cir.de cabeça e pescoço
[4] Cir. Bariátrica [5] Cir. Esôfago / Estômago [6] Cir. Fígado / Vias biliares / Pâncreas
[7] Cir. intestino delgado/ grosso [8] Pneumectomia / ressecção pulmonar [9] Cir. torácica
outras
[10] Cir. Urológicas [11] Cir. ginecológica [12] Cir. Cardíaca [13] Cir. Vasculares
[14] Cir. Ortopédicas [15] Transplantes de órgãos sólidos [16] Outras

[] **Cirurgia de Emergência:** [1] Drenagem hematoma intracraniano | 2 | Craniectomia
descompressiva | 3 | Toracotomia/drenagem torácica | 4 | Laparotomia obstrução/perfuração
| 5 | Laparotomia Hemorragia/hematoma | 6 | Cirurgia vascular | 7 | Cirurgias ortopédicas [8]
Politrauma
[9] Debridamento / drenagem de abscesso de tecidos moles e pele | 10 | Outras Cir. de Emergência

Diagnósticos Crônicos [marque Sim (S) ou Não (N)]

ICC NYHA Classes II-III sim não	ICC NYHA classe IV sim não	DPOC grave sim não
Hipertensão arterial sim não	Diabetes mellitus sim não	Angina sim não
Trombose venosa sim não	IAM prévio sim não	Arritmias cardíacas sim não
AVC com sequela sim não	Cirrose Chlid C sim não	Demência sim não
Alcoolismo sim não	Cirrose hepática sim não	Doença psiquiátrica sim não
Doenças reumáticas sim não	Obesidade mórbida sim não	Desnutrição sim não
Tumor local/regional sim não	Tumor metastático sim não	Tumor Hematológico sim não
Imunossupressão sim não	Uso de corticosteroides sim não	SIDA sim não

Função Renal Prévia: (0) Normal (1) IRC sem HD (2) IRC em diálise (3) Ignorada

Scr basal 3 a 12 meses: _____ SCr 3 meses: _____ Scr hospital _____ Scr 48 h _____

Capacidade funcional: (0) Independente (1) Necessidade de assistência (2) Restrito/acamado

Variáveis do Primeiro Dia de UTI

Primeiro Dia de Suporte Renal Data: _____/_____/_____ Hora: ____:____

Suporte renal iniciado no mesmo dia do diagnóstico de IRA? () Sim () Não

(S) (N) Vent. Mecânica / VNI (S) (N) Aminas >1h (S) (N) Infecção

=> Caso haja infecção, caracterize: () Comunitária () Nosocomial

Gravidade: | 0 | Sem sepse | 1 | Sepse | 2 | Sepse grave | 3 | Choque séptico

(S) (N) Corrente sanguínea (S) (N) Cateter (S) (N) Pulmonar (S) (N) Urinário

(S) (N) Pele / partes moles (S) (N) Sinusite (S) (N) Abdominal (S) (N) Ferida cirúrgica

(S) (N) Sist. Nervoso (S) (N) Outros Especifique: _____

Fatores de Risco para Insuficiência/disfunção Renal (marque Sim (S) ou Não (N))

(S) (N) Sepse (S) (N) Contraste / Nefrotoxinas (S) (N) Obst. Urinária

(S) (N) Cirurgia (S) (N) Choque / Isquemia / Hipovolemia (S) (N) Hemólise

(S) (N) Rabdomiólise Outras: _____

Creatinina (mg/dL): basal: _____ Int. Hospital: _____ Int. UTI: _____ Início RRT: _____

Diurese (ml): Últimas 24h: _____ Últimas 12h: _____ Últimas 6h: _____

Classificação RIFLE: (1) Risco \uparrow creat $\geq 1.5X$ ou \downarrow GFR $\geq 25\%$ ou diurese $\leq 0,5$ ml/Kg/h por $\geq 6h$

(2) Injúria \uparrow creat $\geq 2X$ ou \downarrow GFR $\geq 50\%$ ou diurese $\leq 0,5$ ml/Kg/h por $\geq 12h$

(3) Insuficiência \uparrow creat $\geq 3X$ ou \downarrow GFR $\geq 75\%$ ou diurese $\leq 0,3$ ml/Kg/h por $\geq 24h$

ou anúria $\geq 12h$

(4) Perda da Função Injúria renal aguda persistente=perda da função renal por >4

semanas

(5) IRCT

Classificações AKIN: (1) Estágio 1 $\uparrow \geq 0,3$ mg/dl ou 1.5-2X valor basal ou diurese $\leq 0,5$ ml/Kg/h por ≥ 6 h

(2) Estágio 2 2-3X valor basal ou diurese $\leq 0,5$ ml/Kg/h por ≥ 12 h

(3) Estágio 3 valor ≥ 3 X valor base ou ≥ 4 mg/dl com aumento $\geq 0,5$ mg/dl ou RRT ou

Anúria ≥ 12 h

Indicação do suporte renal (marcar todas que se aplicam e valores para a indicação)

(S) (N) Acidose

(S) (N) Disnatremia

(S) (N) Anúria / Oligúria

(S) (N) Uremia

(S) (N) Hipercalemia

(S) (N) Overdose

medicamentosa

(S) (N) Hipervolemia

() congestão ao RX () congestão clínica () edema

periférico

(S) (N) SDRA

Outra: _____

Uso de diuréticos: () Não () Sim () Furosemida () Outros: _____

RIOS: () 1a () 1b () 2a () 2b () 3

Método: (1) HDI/D (2) SLED (3) SCUF (4) CVVH (5) CVVHD (6) CVVHDF (7) HVHF

Anticoagulação (0) Nenhuma (1) Heparina NF (2) HBPM (3) Citrato

Assinale o Pior Valor do Primeiro Dia de UTI

PA: ___ x ___ mmHg FC: ___ bpm FR: ___ irpm Temp: ___ °C Glasgow: Total:

HT: ___ % Hb (g/dL): _____ Plaq: _____ x103/mm3 Leucóc.: _____

TAP: ___ s _____ INR PTT: ___ s Glicose: ___ mg% Ureia: ___ mg%

Na+: ___ mEq/l K+: ___ mEq/l P+++ : _____ Mg++: ___ md/dL Cálcio: ___ mg/dL

Proteínas: ___ g/dL Alb: ___ g/dL Bil. Total: ___ mg/dL PCR-t: _

pH: _____ pO2: _____ mmHg pCO2: _____ mmHg HCO3-: ___ mEq/l

BE: _____ SaO2: _____ % FiO2: _____ % Lactato: ___ mmol/l

Aminas (Assinale a maior dose nas primeiras 24h) (_____ cg/Kg/min):

Dopa: _____ Dobuta: _____ Noradr.: _____ Vasopressina: _____

Durante o período que recebeu Suporte Renal no UTI**Suporte Renal – 3º Dia** **Data:** ____/____/____

(S) (N) Aminas >1h (Dose mcg/Kg/min) Dopa: ____ Dobuta: ____ Noradr.: ____

(S) (N) Vent. Mecânica PaO2: ____ FiO2: ____ PCR-t:____

Plaquetas: ____ Bil: ____ Ureia: ____ Creat: ____ Diurese: ____

Glasgow:____

Suporte Renal – 5º Dia **Data:** ____/____/____

(S) (N) Aminas >1h (Dose mcg/Kg/min) Dopa: ____ Dobuta: ____ Noradr.: ____

(S) (N) Vent. Mecânica PaO2: ____ FiO2: ____ PCR-t:____

Plaquetas: ____ Bil: ____ Ureia: ____ Creat: ____ Diurese: ____ Glasgow: ____

Suporte Renal – 7º Dia **Data:** ____/____/____

(S) (N) Aminas >1h (Dose mcg/Kg/min) Dopa: ____ Dobuta: ____ Noradr.:____

(S) (N) Vent. Mecânica PaO2: ____ FiO2: ____ PCR-t:____

Plaquetas: ____ Bil: ____ Ureia: ____ Creat: ____ Diurese: ____ Glasgow: ____

ANEXO B - Índice de Charlson

Grau da comorbidade	índice de comorbidade
0	0
1	1-2
2	3-4
3	>5

O índice de comorbidade é determinado pela soma dos valores totais de todas as condições do paciente.

Valores	Comorbidades
1	Infarto Agudo do Miocárdio Doença pulmonar obstrutiva crônica Insuficiência Cardíaca Congestiva Úlcera Doença Vascular Periférica Doença Hepática leve Acidente Cerebrovascular Diabetes Demência
2	Hemiplegia Moderada a severa doença renal Diabetes com alteração em órgão-alvo Tumor Leucemia Linfoma
3	Moderada a severa doença hepática
6	Tumor sólido metastático AIDS

ANEXO C - SOFA: The Sequential Organ Failure Assessment (78)

* Drogas adrenérgicas administradas por um período maior do que 1 hora (doses em $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)

Pontos	0	1	2	3	4
Respiratório PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 com suporte ventilatório	≤ 100 com suporte ventilatório
Coagulação Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Hepático Bilirrubinas (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12
Cardiovascular * Hipotensão	Sem Hipotensão	PAM 70mmHg	< 5 ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina > 5 ou Adrenalina ≤ 0,1 ou Noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou Adrenalina > 0,1 ou Noradrenalina > 0,1
Neurológico <i>Escala de Coma de Glasgow</i>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) ou Débito Urinário	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 ou <500mL/dia	≥ 5,0 ou <200ml/dia

ANEXO D Carta de aprovação de projeto de pesquisa

**CARTA DE APROVAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA****Título do Projeto****ANÁLISE DO PROGNÓSTICO DOS PACIENTES
COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM CTI****PROTOCOLO Nº
098/04**

Prezado Pesquisador

Comunicamos que o CEP **avaliou e aprovou** seu projeto de pesquisa.

Lembramos ao pesquisador que qualquer modificação no projeto deverá ser aprovada pelo CEP. Lembramos ainda a necessidade da apresentação de relatório de acompanhamento pelo menos a cada seis meses.

Rio de Janeiro, 26 de outubro de 2004.

Dr. Antônio L. S. Brasileiro
Coordenador do CEP da Rede D'Or

ASSINATURA E CARIMBO DO COORDENADOR DO CEP
DA REDE D'OR