

## Possível associação entre distúrbios do sódio e mortalidade hospitalar em pacientes submetidos a hemodiálise aguda: análise de uma coorte retrospectiva peruana

Possible association between dysnatremias and mortality during hospitalization in patients undergoing acute hemodialysis: analysis from a Peruvian retrospective cohort

### Autores

Edward Mezones-Holguin<sup>1,2</sup>

Roberto Niño-García<sup>2,3</sup>

Percy Herrera-Añazco<sup>1,4</sup>

Álvaro Taype-Rondan<sup>1</sup>

Josmel Pacheco-Mendoza<sup>1</sup>

Adrian V. Hernandez<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Universidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Lima, Peru.

<sup>2</sup> Epi-gnosis Solutions. Piura, Peru.

<sup>3</sup> Universidad Nacional de Piura, Facultad de Ciencias de la Salud, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Piura (SOCIEMUNP), Piura, Peru.

<sup>4</sup> Hospital Nacional 2 de mayo, Department of Nephrology, Lima, Peru.

<sup>5</sup> University of Connecticut/ Hartford Hospital Evidence-based Practice Center, Hartford, CT, USA.

Data de submissão: 29/11/2018.

Data de aprovação: 27/05/2019.

### Correspondência para:

Edward Mezones-Holguin

E-mail: emezones@usil.edu.pe  
emezones@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0243

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre distúrbios do sódio ou do cloro e mortalidade hospitalar de pacientes com insuficiência renal aguda (IRA) ou doença renal crônica (DRC) submetidos a hemodiálise aguda. **Métodos:** O presente estudo de coorte retrospectiva incluiu pacientes adultos submetidos a hemodiálise aguda com diagnóstico de IRA ou DRC em um hospital público de Lima, Peru. Os distúrbios do sódio foram classificados como hiponatremia ( $\text{Na} < 135\text{mmol/L}$ ) ou hipernatremia ( $\text{Na} > 145\text{mmol/L}$ ), enquanto os distúrbios do cloro foram classificados como hipocloremia ( $\text{Cl} < 98\text{ mmol/L}$ ) ou hiperclorémia ( $\text{Cl} > 109\text{mmol/L}$ ). O desfecho de interesse foi mortalidade hospitalar. Utilizamos modelos de Poisson da família de modelos lineares generalizados com bootstrap não-paramétrico e correção de viés acelerado para estimar os riscos relativos na análise bruta (RR) e ajustada (RRA) para sexo, idade,  $\text{HCO}_3$  (para todos os pacientes) e escore de Liaño (apenas para IRA) com IC 95%. **Resultados:** Foram incluídos 263 pacientes (idade média 54,3 anos; 43% do sexo feminino), 191 com DRC e 72 com IRA. A mortalidade foi mais elevada nos pacientes com IRA (59,7%) do que nos indivíduos com DRC (14,1%). No geral, os pacientes com hipernatremia tiveram mortalidade hospitalar mais elevada do que os indivíduos com valores normais de sódio (RRA: 1,82; IC 95%: 1,17-2,83). Os pacientes com hiponatremia não apresentaram mortalidade diferente (RRA: 0,19; IC 95%: 0,69-2,04). Também identificamos que hiperclorémia (RRA: 1,35; IC 95%: 0,83-2,18) e hipocloremia (RRA: 0,66; IC 95%: 0,30-14,78) não elevaram a mortalidade em comparação a indivíduos com níveis normais de cloro. Não foi encontrada associação entre distúrbios do sódio ou do cloro e mortalidade hospitalar nos subgrupos com DRC e IRA. **Conclusões:** Em nossa análise exploratória, apenas hipernatremia apresentou associação com mortalidade hospitalar em pacientes com IRA ou DRC submetidos a hemodiálise aguda.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association between dysnatremias or dyschloremias and mortality during hospitalization in patients with acute kidney injury (AKI) or chronic kidney disease (CKD) undergoing acute hemodialysis. **Methods:** We carried out a retrospective cohort study on adult patients undergoing acute hemodialysis with AKI or CKD diagnosis at a public hospital in Lima, Peru. Dysnatremias were categorized as hyponatremia ( $\text{Na} < 135\text{mmol/L}$ ) or hypernatremia ( $\text{Na} > 145\text{mmol/L}$ ), and dyschloremias were defined as hypochloremia ( $\text{Cl} < 98\text{ mmol/L}$ ) or hyperchloremia ( $\text{Cl} > 109\text{mmol/L}$ ). The outcome of interest was mortality during hospitalization. We performed generalized linear Poisson family models with bias-corrected and accelerated non-parametric bootstrap to estimate the risk ratios at crude (RR) and adjusted analysis (aRR) by gender, age,  $\text{HCO}_3$  (for all patients) and Liaño score (only for AKI) with CI95%. **Results:** We included 263 patients (mean age: 54.3 years, females: 43%); 191 with CKD and 72 with AKI. Mortality was higher in patients with AKI (59.7%) than in patients with CKD (14.1%). In overall, patients with hypernatremia had a higher mortality during hospitalization compared to those who had normal sodium values (aRR: 1.82, 95% CI: 1.17-2.83); patients with hyponatremia did not have different mortality (aRR: 0.19, 95% CI: 0.69-2.04). We also found that hyperchloremia (aRR: 1.35, 95% CI: 0.83-2.18) or hypochloremia (aRR: 0.66, 95% CI: 0.30-14.78) did not increase mortality in comparison to normal chloride values. No association between dysnatremias or dyschloremias and mortality during hospitalization was found in CKD and AKI subgroups. **Conclusions:** In our exploratory analysis, only hypernatremia was associated with mortality during hospitalization among patients with AKI or CKD undergoing acute hemodialysis.



**Palavras-chave:** Lesão Renal Aguda; Insuficiência Renal Crônica; Diálise; Cloro; Sódio; Mortalidade.

**Keywords:** Acute renal injury; Renal Insufficiency, Chronic; Dialysis; Chlorine; Sodium; Mortality.

## INTRODUÇÃO

Os eletrólitos e suas alterações trazem importantes repercussões sobre a saúde, além de representarem um importante desafio na prática clínica. Essas moléculas contribuem para a manutenção da homeostase<sup>1</sup>. Cloro (Cl), sódio (Na) e seus respectivos distúrbios foram associados a vários eventos deletérios em situações clínicas agudas e crônicas<sup>2-12</sup>. Pacientes com doenças renais são uma população de especial interesse.

Esses pacientes são mais propensos a sofrer distúrbios de Na e Cl e seus consequentes efeitos deletérios sobre a saúde. Tais efeitos incluem alterações da diluição e concentração urinária em resposta ao hormônio antidiurético e disfunções da reabsorção e excreção da água, Na e Cl<sup>13,14</sup>. Estudos anteriores relataram associações entre distúrbios do sódio e hipocloremia a mortalidade em pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise ou não<sup>15-22</sup>. Portanto, distúrbios do cloro e do sódio têm sido vistos como possíveis indicadores preditivos de mortalidade nessa população<sup>15-22</sup>.

Distúrbios do sódio e do cloro em pacientes com insuficiência renal aguda (IRA) ou DRC submetidos a diálise aguda exigem especial atenção. É razoável imaginar que em pacientes com IRA exista uma associação entre tais distúrbios e mortalidade. Contudo, são poucos os estudos que relataram associações entre hiperclorêmia<sup>13</sup> ou distúrbios do sódio com mortalidade em pacientes com IRA submetidos a hemodiálise<sup>23</sup>. Em nossa análise, não identificamos publicações a respeito da associação entre distúrbios de Na e Cl e mortalidade em pacientes com DRC submetidos a hemodiálise aguda.

Nosso estudo avaliou a associação entre distúrbios do sódio ou cloro e mortalidade hospitalar em pacientes com IRA ou DRC submetidos a hemodiálise aguda. Os achados podem ser úteis para o aprimoramento do manejo clínico desses pacientes.

## MÉTODOS

### DELINEAMENTO E PARTICIPANTES

O presente estudo de coorte retrospectiva incluiu pacientes adultos diagnosticados com IRA ou DRC em hemodiálise aguda entre janeiro de 2015 e julho de 2017 no Serviço de Nefrologia do Hospital Nacional

Dois de Maio, uma instituição pública gerida pelo Ministério da Saúde localizada em Lima, Peru.

O diagnóstico de IRA ou DRC, bem como a indicação para hemodiálise, foram determinados por um nefrologista com base nos critérios clínicos propostos nas diretrizes do KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)<sup>24</sup>. Foram excluídos pacientes sem doença renal submetidos a diálise (intoxicação por metanol etc.) e indivíduos que receberam tratamento dialítico em outros hospitais (para quem não foi possível acessar os resultados laboratoriais e as avaliações clínicas antes do início da hemodiálise). Hemodiálise aguda foi definida como diálise de emergência em pacientes que nunca fizeram diálise antes. Ambos os grupos de pacientes (IRA e DRC) foram submetidos a hemodiálise convencional. Os pacientes realizaram em média três sessões por semana com duração de três horas e meia a quatro horas, utilizando membranas sintéticas biocompatíveis de baixo fluxo (polissulfona).

### EXPOSIÇÃO, DESFECHO E OUTRAS VARIÁVEIS DOS PACIENTES

Distúrbios de sódio e cloro foram eleitas como variáveis de exposição. Os níveis de eletrólitos foram medidos por técnica química a seco na última amostra obtida 24 horas antes do início da hemodiálise. Os distúrbios do sódio foram classificados em função dos níveis séricos de Na como hiponatremia (inferior a 135 mmol/L) ou hipernatremia (superior a 145 mmol/L). Os distúrbios do cloro foram classificados em hipocloremia (inferior a 98 mmol/L) ou hiperclorêmia (superior a 109 mmol/L) em função dos valores séricos de Cl. Nosso desfecho foi mortalidade hospitalar.

As variáveis demográficas analisadas no estudo foram sexo e idade. Medimos também potássio sérico (K, classificado em: < 3,5 mmol/L; 3,5 mmol/L a 5,5 mmol/L; ou > 5.5 mmol/L) e bicarbonato (HCO<sub>3</sub>, classificado em: 24 mmol/L; 24 mmol/L a 25 mmol/L; e > 25 mmol/L) 24 horas antes do início da diálise. O valor do ânion gap (AG) foi calculado pela fórmula Na - (Cl + HCO<sub>3</sub>) e classificado como alto (> 12) ou normal (< 12). A relação delta AG (12-AG) delta bicarbonato (24-HCO<sub>3</sub>) foi usada para definir distúrbio triplo. Relações < 1 indicaram coexistência de acidose metabólica com AG elevado ou

AG normal, enquanto relações > 2 definiram coexistência de alta acidose metabólica com AG elevado e alcalose metabólica (AM).

Os pacientes com IRA tiveram a gravidade de sua patologia avaliada por meio do índice de Liaño, segundo a equação a seguir:<sup>25</sup>

$$\begin{aligned} \text{Índice de gravidade} = & 0,032^*(\text{idade em décadas}) \\ & - 0,086^*(\text{sexo masculino}) - 0,109^*(\text{nefrotoxicidade}) \\ & + 0,109^*(\text{oligúria}) + 0,116^*(\text{hipotensão}) + \\ & 0,122^*(\text{icterícia}) + 0,15^*(\text{coma}) - 0,154^*(\text{consciência normal}) \\ & + 0,182^*(\text{respiração assistida}) + 0,21. \end{aligned}$$

Utilizamos o limiar de  $\geq 0,74$  em função da associação com elevação da mortalidade relatada em uma coorte peruana<sup>25</sup>. Todas as variáveis foram obtidas a partir dos registros de vigilância epidemiológica do Departamento de Nefrologia.

#### ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis numéricas e categóricas foram expressas em médias e desvios-padrão (DP) e frequências e porcentagens, respectivamente. Nenhum modelo de regressão múltipla atendeu as premissas de nossos dados. Além disso, houve menos observações em certas categorias de variáveis. Em vista disso, substituímos a estimação das medidas de associação e sua incerteza pelo bootstrap não paramétrico, uma técnica de reamostragem que não exige o desenvolvimento ou cumprimento de pressupostos sobre a estrutura probabilística das observações. Para estimar os intervalos de confiança, foram realizadas mil réplicas com modelos de Poisson da família de modelos lineares generalizados com correção de viés acelerado<sup>26</sup>. Estimamos os riscos relativos na análise bruta (RR) e ajustada (RRA) com intervalos de confiança de 95% (IC) como medida de associação entre exposição e desfecho em todos os pacientes e nas populações com IRA e DRC. Outras variáveis foram incluídas nos modelos ajustados com base em critérios epidemiológicos (fator de confusão teórico) com variáveis medidas<sup>27</sup>. Portanto, para todos os pacientes e indivíduos com DRC fizemos o ajuste para sexo, idade e  $\text{HCO}_3^-$ , enquanto para pacientes com IRA ajustes foram feitos para sexo, idade,  $\text{HCO}_3^-$  e escore de Liaño  $\geq 0,74$ .

#### CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo é uma análise de vigilância epidemiológica sem informações confidenciais dos pacientes. O protocolo foi aprovado pelo

Departamento de Pesquisas Institucionais do Hospital Nacional Dois de Maio situado em Lima, Peru.

## RESULTADOS

Doze dos 275 pacientes com diagnóstico de IRA ou IRC internados para realizar hemodiálise aguda foram excluídos por não apresentarem medidas de sódio ou cloro. Foram incluídos 263 pacientes, 72 com IRA e 191 com DRC.

As idades médias dos pacientes com IRA e DRC foram  $54,7 \pm 17,6$  e  $54,3 \pm 15,3$  anos, respectivamente. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (57%). Os valores médios de sódio foram  $140,1 \pm 10,4$  mmol/L e  $137,8 \pm 7,3$  mmol/L nos pacientes com IRA e DRC, respectivamente ( $p = 0,049$ ). Hiponatremia (< 135 mmol/L) foi mais observada em pacientes com IRA (31,9%) do que em indivíduos com DRC (28,3%). Hipernatremia (> 145 mmol/L) foi mais frequente em pacientes com IRA (30,6%) do que em pacientes com DRC (11,0%) ( $p < 0,001$ ). Os valores médios de cloro foram  $109,0 \pm 9,5$  mmol/L e  $104,4 \pm 8,9$  mmol/L em pacientes com IRA e DRC, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Hipocloremia (< 98 mmol/L) foi menos frequente em pacientes com IRA (9,7%) do que em pacientes com DRC (22,0%). Por outro lado, hiperclorémia (> 109 mmol/L) foi mais frequente em pacientes com IRA (47,2%) do que em pacientes com DRC (29,3%) ( $p = 0,009$ ). Os valores médios de potássio foram  $5,1 \pm 1,2$  mmol/L e  $5,4 \pm 1,2$  mmol/L em pacientes com IRA e DRC, respectivamente ( $p = 0,025$ ). Os valores médios de ânion gap foram  $18,2 \pm 7,1$  mmol/L e  $20,7 \pm 6,5$  mmol/L em pacientes com IRA e DRC, respectivamente ( $p = 0,001$ ). A mortalidade hospitalar foi maior em pacientes com IRA (59,7%) do que em indivíduos com DRC (14,1%) ( $p < 0,001$ ). A Tabela 1 exhibe as características demográficas e clínicas da amostra total, dos pacientes com IRA e dos indivíduos com DRC. A Figura 1 compara a mortalidade entre os grupos em função dos níveis de cloro e sódio. As frequências foram relatadas com um intervalo de confiança de 95%.

Ao avaliar a associação entre distúrbios do sódio, distúrbios do cloro e mortalidade hospitalar, os modelos brutos e ajustados revelaram diferenças na mortalidade entre os pacientes que apresentaram hipernatremia (RRA: 1,82; IC 95% 1,17-2,83), mas não nos indivíduos com hiponatremia (RRA: 1,19; IC 95% 0,69-2,04) em relação àqueles com valores normais de sódio. Não identificamos diferenças na mortalidade hospitalar entre os pacientes com hiperclorémia (RRA: 1,35; IC 95% 0,83-2,18) ou

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA TOTAL E DOS PACIENTES COM IRA E DRC

Variável	Amostra Total	Pacientes IRA	Pacientes DRC	p valor*
	N = 263	N = 72	N = 191	
Idade (média ± DP)	54,4 ± 15,9	54,7 ± 17,6	54,3 ± 15,3	0,89
Sexo feminino, n (%)	112 (42,6)	33 (45,8)	79 (41,36)	0,513
Sódio (mmol/L) (média ± DP)	138,5 ± 8,3	140,1 ± 10,4	137,8 ± 7,3	<b>0,049</b>
Normal (135 - 145), n (%)	143 (54,4)	27 (37,5)	116 (60,7)	
Baixo (< 135), n (%)	77 (28,3)	23 (31,9)	54 (28,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Elevado (> 145), n (%)	43 (16,4)	22 (30,6)	21 (11,0)	
Cloro (mmol/L) (média ± DP)	105,6 ± 9,3	109,0 ± 9,5	104,4 ± 8,9	<b>&lt; 0,001</b>
Normal (98 - 109), n (%)	124 (47,2)	31 (43,1)	93 (48,7)	
Baixo (< 98), n (%)	49 (18,6)	7 (9,7)	42 (22,0)	<b>0,009</b>
Elevado (> 109), n (%)	90 (34,2)	34 (47,2)	56 (29,3)	
Potássio (mmol/L) (média ± DP)	5,3 ± 1,2	5,1 ± 1,2	5,4 ± 1,2	<b>0,025</b>
Normal (3,5-5,5), n (%)	151 (57,4)	48 (66,6)	103 (53,9)	
Baixo (< 3,5), n (%)	9 (3,4)	3 (4,2)	6 (3,2)	0,124
Elevado (> 5,5), n (%)	103 (39,2)	21 (29,2)	82 (42,9)	
HCO <sub>3</sub> (mmol/L) (média ± DP) †	13,2 ± 4,7	13,4 ± 4,9	13,1 ± 4,7	0,694
Normal (24-25)	3(1,2)	0 (0,0)	3 (1,7)	
Baixo (< 24)	245 (98,0)	70 (100,0)	175 (97,2)	0,371
Elevado (> 25)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,1)	
pH (média ± DP) †	7,2 ± 0,5	7,1 ± 0,9	7,2 ± 0,2	0,116
Normal (7,4 - 7,5), n (%)	24 (9,6)	9 (12,9)	15 (8,3)	0,276
Baixo (< 7,4), n (%)	226 (90,4)	61 (87,1)	165 (91,7)	
Ânion Gap †	20,0 ± 6,8	18,2 ± 7,1	20,7 ± 6,5	<b>0,001</b>
< 8	7 (2,9)	3 (4,4)	4 (2,3)	
8 a 12	23 (9,4)	11 (15,9)	12 (6,9)	0,056
> 12	214 (87,7)	55 (79,7)	159 (90,8)	
Escore de Liaño (≥ 0,74), n (%) <sup>‡</sup>	NA	35 (48,6)	NA	NA
Mortalidade, Yes, n (%)	70 (26,6)	43 (59,7)	27 (14,1)	<b>&lt; 0,001</b>

Obs.: DP: desvio padrão; NA: não se aplica; IRA: insuficiência renal aguda; DRC: doença renal crônica

†: n = 264; ‡: n = 244; §: n = 72

\* Valor estimado para a comparação entre pacientes com IRA e DRC

hipocloremia (RRA: 0,66; IC 95%: 0,30-14,78) em relação aos que tinham valores normais de cloro. Não foi identificada associação com subgrupos de IRA e DRC separadamente, conforme mostrado na Tabela 2.

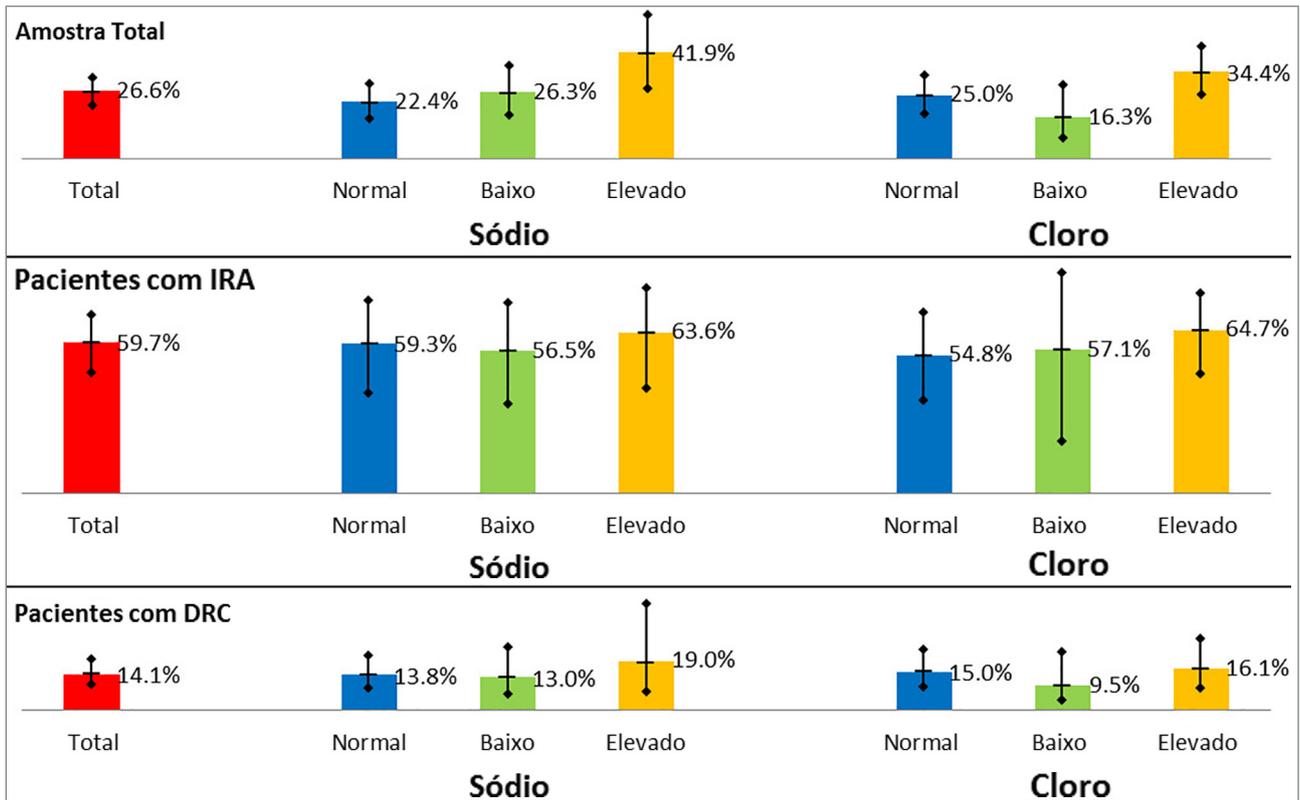
## DISCUSSÃO

Nossos achados revelaram que em um único hospital geral no Peru houve associação entre hipernatremia e mortalidade hospitalar de pacientes com IRA ou DRC submetidos a hemodiálise aguda. Contudo, não houve associação em cada grupo separadamente. Além disso, não encontramos associação entre distúrbios do cloro e mortalidade nesses pacientes. Nossa análise representa uma das primeiras casuísticas publicadas sobre esse assunto em um país em desenvolvimento.

A fisiopatologia da associação entre distúrbios do sódio e mortalidade é limitada e inconclusiva. Embora os distúrbios do sódio possam estar associadas a alterações

cerebrais, o que pode explicar sua associação com mortalidade em pacientes críticos<sup>12,28,29</sup>, ainda não foi determinado se tal mortalidade é devida a distúrbios de sódio ou patologia de base<sup>9</sup>. No tocante aos pacientes com IRA em hemodiálise, apenas um estudo encontrou associação entre hipernatremia (definida como Na > 156 mmol/L) e mortalidade<sup>23</sup>. Um estudo americano relatou associação entre nível sérico de sódio e mortalidade em pacientes com DRC em hemodiálise para valores de sódio < 138 mmol/L e ≥ 140 mmol/L, com associação mais forte para valores inferiores a 138 mmol/L<sup>17</sup>. Isso significa que a associação com mortalidade ocorre nos extremos dos valores de sódio<sup>17</sup>. Até onde sabemos, a presente investigação representa o primeiro relato de correlação positiva entre distúrbio do sódio e mortalidade em pacientes em hemodiálise, em que foram incluídos indivíduos com IRA e DRC.

O mecanismo fisiopatológico da associação entre distúrbios do cloro e mortalidade é complexo e não foi exaustivamente explicado. A hipocloremia

**Figura 1.** Distribuição da mortalidade de acordo com níveis de sódio e cloro em pacientes com insuficiência renal aguda, doença renal crônica e em toda a amostra.**TABELA 2** RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CLORO E SÓDIO E MORTALIDADE EM PACIENTES COM IRA E DRC (BOOTSTRAP NÃO PARAMÉTRICO COM CORREÇÃO DE VIÉS ACELERADO)

Variável	Óbito n (%)		RR Bruta n = 263	RR Ajustada n = 251*
Todos	Sim (n = 70)	Não (n = 193)		
<b>Sódio</b>				
Normal (135-145 mmol/L), n (%)	32 (22,4)	111 (77,6)	Ref	Ref
Baixo (<135 mmol/L), n (%)	20 (26,3)	57 (74,0)	1,16 (0,67 - 1,99)	1,19 (0,69 - 2,04)
Elevado (>145 mmol/L), n (%)	18 (41,9)	25 (58,1)	<b>1,87 (1,15 - 3,05)</b>	<b>1,82 (1,17 - 2,83)</b>
<b>Cloro</b>				
Normal (98-109 mmol/L), n (%)	31 (25,0)	93 (75,0)	Ref	Ref
Baixo (<98 mmol/L), n (%)	8 (16,3)	41 (83,7)	0,65 (0,30 - 1,42)	0,66 (0,30 - 14,78)
Elevado (>109 mmol/L), n (%)	31 (34,4)	59 (65,6)	1,38 (0,89 - 2,12)	1,35 (0,83 - 2,18)
<b>Pacientes com DRC</b>				
	Sim (n = 27)	Não (n = 164)	n = 191	n = 180**
<b>Sódio</b>				
Normal (135-145 mmol/L), n (%)	16 (13,8)	100 (86,2)	Ref	Ref
Baixo (<135 mmol/L), n (%)	7 (13,0)	47 (87,0)	0,94 (0,37 - 2,37)	0,93 (0,34 - 2,59)
Elevado (>145 mmol/L), n (%)	4 (19,0)	17 (81,0)	1,38 (0,00 - 2560,93)	1,61 (0,73 - 35,42)
<b>Cloro</b>				
Normal (98-109 mmol/L), n (%)	14 (15,0)	79 (85,0)	Ref	Ref
Baixo (< 98 mmol/L), n (%)	4 (9,5)	38 (90,5)	0,63 (0,03 - 14,53)	0,66 (0,02 - 21,22)
Elevado (> 109 mmol/L), n (%)	9 (16,1)	47 (83,9)	1,07 (0,47 - 2,42)	1,14 (0,48 - 2,66)
<b>Pacientes com IRA</b>				
	Sim (n = 43)	Não (n = 29)	n = 72	n = 71***
<b>Sódio</b>				
Normal (135-145 mmol/L), n (%)	16 (59,3)	11 (40,7)	Ref	Ref
Baixo (< 135 mmol/L), n (%)	13 (56,5)	10 (43,5)	0,95 (0,58 - 1,58)	1,01 (0,59 - 1,71)
Elevado (> 145 mmol/L), n (%)	14 (63,6)	8 (36,4)	1,07 (0,67 - 1,72)	1,00 (0,66 - 1,52)

## CONTINUAÇÃO TABELA 1.

Cloro				
Normal (98-109 mmol/L), n (%)	17 (54,8)	14 (45,2)	Ref	Ref
Baixo (< 98 mmol/L), n (%)	4 (57,1)	3 (42,9)	1,04 (0,05 - 22,88)	1,03 (0,51 - 2,05)
Elevado (> 109 mmol/L), n (%)	22 (64,7)	12 (35,3)	1,18 (0,78 - 1,78)	1,12 (0,70 - 1,80)

\* Ajustado para sexo, idade, HCO<sub>3</sub>.

\*\* Ajustado para sexo, idade e HCO<sub>3</sub>

\*\*\* Ajustado para sexo, idade, HCO<sub>3</sub> e escore de Liaño  $\geq$  0,74

está possivelmente associada a função neutrofílica anormal<sup>30,31</sup>. A acidose metabólica hiperclorêmica (AG normal) eleva a resposta pró-inflamatória, com níveis aumentados de óxido nítrico e interleucinas 6 e 10 ou fator de necrose tumoral (TNF)<sup>32,33</sup>. Contudo, nem todos os estudos encontraram associação entre distúrbios do cloro e mortalidade<sup>35</sup>, possivelmente em função de diferenças entre os pacientes incluídos. Estudos que identificaram associação entre hiperclorêmia e mortalidade foram frequentemente realizados em pacientes com maior carga de Cl devido ao uso de soro fisiológico (0,9% NaCl)<sup>2,4</sup>. O uso de NaCl a 0,9% também foi associado a mortalidade em alguns estudos em pacientes cirúrgicos<sup>34,35</sup>. Em nosso estudo, não foi possível determinar a frequência do uso de NaCl a 0,9% e da carga de Cl. Da mesma forma, nossos pacientes com hiperclorêmia não apresentaram acidose metabólica com AG normal concomitante. Tal fato pode explicar o motivo de não termos encontrado associação entre hiperclorêmia e mortalidade, ao contrário de outros estudos<sup>36,37</sup>.

Alguns estudos em pacientes críticos sem IRA sugeriram que a associação entre hiperclorêmia e mortalidade ocorre apenas quando a análise de Cl é realizada 72 horas após a internação<sup>4</sup>, situação diferente do nosso estudo, em que o Cl foi medido no primeiro dia de internação. É possível que a associação entre distúrbios do cloro e mortalidade em pacientes submetidos a hemodiálise aguda não seja se manifeste de forma independente em relação a fatores confundentes como comorbidades e condição crítica<sup>5</sup>. Em nosso estudo, entre os pacientes com IRA, os resultados não variaram quando foi feito ajuste para nível de severidade da doença segundo o escore de Liaño.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, não pudemos avaliar objetivamente o nível de severidade, causa da internação, comorbidades e outras condições clínicas dos pacientes submetidos a hemodiálise aguda, o que pode introduzir fatores confundentes nas associações de interesse. No entanto,

definimos nossa análise como exploratória, assim nossas exposições foram catalogadas como marcadores de uma possível associação com mortalidade. Em segundo lugar, não conseguimos medir alguns fatores que podem afetar os valores de Cl e Na dos pacientes antes do início da hemodiálise, como o uso de soro fisiológico com NaCl 0,9% e outras soluções para hidratação parenteral, diuréticos e o estado de volume sanguíneo ou a nutrição do paciente, entre outros. Em terceiro lugar, a extrapolação dos nossos resultados deve ser realizada com cautela, uma vez que protocolos e condições clínicas podem diferir de outros centros no tocante aos pacientes que necessitam de hemodiálise aguda. Em quarto lugar, a nossa amostra não é representativa da população com IRA/DRC, o que poder afetar a validade externa dos resultados. Contudo, o objetivo principal foi avaliar a existência de uma associação e, nesse sentido, consideramos que isso pode ser feito em populações não representativas<sup>38</sup>. Em quinto lugar, problemas de poder estatístico (o tamanho da amostra é relativamente pequeno) podem ter ocorrido especialmente quando avaliamos a associação entre hipernatremia em cada um dos grupos (IRA ou DRC). E por fim, na ausência de uma distribuição populacional conhecida, decidimos pelo bootstrap não paramétrico<sup>26</sup>.

Sugerimos a realização de novos estudos com amostras maiores que avaliem o efeito causal dos distúrbios de sódio e cloro na mortalidade de pacientes com IRA e DRC incluindo a mensuração de outras variáveis clínicas potencialmente confundentes.

## CONCLUSÃO

Em nossa coorte unicêntrica, identificamos a existência de associação entre hipernatremia e mortalidade hospitalar em pacientes em hemodiálise aguda. Não verificamos associação entre distúrbios do cloro e mortalidade. Nenhuma associação foi encontrada para as populações com IRA ou DRC separadamente. Tal informação é uma relevante evidência primária

que pode ser utilizada para subsidiar a tomada de decisões clínicas para as populações em questão. Estudos observacionais prospectivos de maior porte são necessários para confirmar nossos achados.

## REFERÊNCIAS

- Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006. p. 348-82.
- Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Cheng Z, Qian Q. Chloride alterations in hospitalized patients: Prevalence and outcome significance. *PLoS One* 2017;12:e0174430. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174430>
- Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care* 2011;26:175-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.04.013>
- Neyra JA, Canepa-Escaró F, Li X, Manllo J, Adams-Huet B, Yee J, et al. Association of Hyperchloremia With Hospital Mortality in Critically Ill Septic Patients. *Crit Care Med* 2015;43:1938-44. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001161>
- Tani M, Morimatsu H, Takatsu F, Morita K. The incidence and prognostic value of hypochloremia in critically ill patients. *ScientificWorld Journal* 2012;2012:474185. DOI: <https://doi.org/10.1100/2012/474185>
- McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013;117:412-21. PMID: 23757473 DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318293d81e>
- McCallum L, Jeemon P, Hastie CE, Patel RK, Williamson C, Redzuan AM, et al. Serum chloride is an independent predictor of mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2013;62:836-43. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01793>
- Bei HZ, You SJ, Zheng D, Zhong CK, Du HP, Zhang Y, et al. Prognostic role of hypochloremia in acute ischemic stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2017;136:672-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/ane.12785>
- Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013;62:139-49. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.09.019>
- Hu J, Wang Y, Geng X, Chen R, Zhang P, Lin J, et al. Dysnatremia is an Independent Indicator of Mortality in Hospitalized Patients. *Med Sci Monit* 2017;23:2408-25. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.902032>
- Neithercut WD, Spooner RJ. Nosocomial dysnatremia. *Clin Chem* 1988;34:2239-40. PMID: 3180415
- Sakr Y, Rother S, Ferreira AMP, Ewald C, Dünisch P, Riedemann N, et al. Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med* 2013;41:133-42. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318265f576>
- Nagami GT. Hyperchloremia - Why and how. *Nefrologia* 2016;36:347-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.001>
- Zhang R, Wang S, Zhang M, Cui L. Hyponatremia in patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2017;21:3-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/hdi.12447>
- Chiu DY, Kalra PA, Sinha S, Green D. Association of serum sodium levels with all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: Results from a prospective observational study. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:476-82. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.12634>
- Han SW, Tilea A, Gillespie BW, Finkelstein FO, Kiser MA, Eisele G, et al. Serum sodium levels and patient outcomes in an ambulatory clinic-based chronic kidney disease cohort. *Am J Nephrol* 2015;41:200-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000381193>
- Rhee CM, Ravel VA, Ayus JC, Sim JJ, Streja E, Mehrotra R, et al. Pre-dialysis serum sodium and mortality in a national incident hemodialysis cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:992-1001. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv341>
- Chang TI, Kim YL, Kim H, Ryu GW, Kang EW, Park JT, et al. Hyponatremia as a predictor of mortality in peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2014;9:e111373. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111373>
- Ravel VA, Streja E, Mehrotra R, Sim JJ, Harley K, Ayus JC, et al. Serum sodium and mortality in a national peritoneal dialysis cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1224-33.
- Al-Chidadi A, Nitsch D, Davenport A. The Effect of Serum Sodium on Survival in Patients Treated by Peritoneal Dialysis in the United Kingdom. *Perit Dial Int* 2017;37:70-7. DOI: <https://doi.org/10.3747/pdi.2015.00305>
- Dimitriadis C, Sekercioglu N, Pipili C, Oreopoulos D, Bargman JM. Hyponatremia in peritoneal dialysis: epidemiology in a single center and correlation with clinical and biochemical parameters. *Perit Dial Int* 2014;34:260-70. DOI: <https://doi.org/10.3747/pdi.2012.00095>
- Mandai S, Kanda E, Iimori S, Naito S, Noda Y, Kikuchi H, et al. Association of serum chloride level with mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease: the CKD-ROUTE study. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:104-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1261-0>
- Mendes RS, Soares M, Valente C, Suassuna JH, Rocha E, Maccariello ER. Predialysis hypernatremia is a prognostic marker in acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *J Crit Care* 2015;30:982-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.023>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- Soto A, Rodríguez V, Escudero E, Hurtado A. Evaluation of individual risk and mortality related factors in acute renal failure. *Nefrologia* 2004;24:239-45.
- Chernick MR. Bootstrap Methods: A Guide for Practitioners and Researchers. Hoboken: Wiley; 2008. 400 p.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 776 p.
- 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;17:R12. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc11937>
- 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;12:R162. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc7162>
- Akong-Moore K, Chow OA, von Köckritz-Blickwede M, Nizet V. Influences of chloride and hypochlorite on neutrophil extracellular trap formation. *PLoS One* 2012;7:e42984. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042984>
- Aiken ML, Painter RG, Zhou Y, Wang G. Chloride transport in functionally active phagosomes isolated from Human neutrophils. *Free Radic Biol Med* 2012;53:2308-17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.542>
- Sun YT, Shieh CC, Delpire E, Shen MR. K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransport mediates the bactericidal activity of neutrophils by regulating NADPH oxidase activation. *J Physiol* 2012;590:3231-43. PMID: 22526882 DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.225300>
- Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004;32:1120-4. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000125517.28517.74>
- Li H, Sun S, Yap JQ, Chen J, Qian Q. 0.9% saline is neither normal nor physiological. *J Zhejiang Univ Sci B* 2016;17:181-7. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500201>

35. Kellum JA, Song M, Li J. Lactic and hydrochloric acids induce different patterns of inflammatory response in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286:R686-92. PMID: 14695114 DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00564.2003>
36. Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2006;130:962-7. PMID: 17035425 DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.130.4.962>
37. 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 Med* 2010;36:304-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1692-0>
38. Rothman KJ, Gallacher JE, Hatch EE. Why representativeness should be avoided. *Int J Epidemiol* 2013;42:1012-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dys223>