

Hiponatremia em pacientes idosos com fratura proximal de fêmur por fragilidade: um estudo transversal

Hyponatremia in elderly patients with fragility fractures of the proximal femur: a cross-sectional study

Autores

Aída Fernanda Batista Rocha¹ 

Marcus Villander Barros De Oliveira Sá² 

Ubirace Fernando Elihimas Junior³ 

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brasil.

² Real Hospital Português, Recife, PE, Brasil.

³ Real Hospital Português, Unidade de Nefrologia, Recife, PE, Brasil.

RESUMO

Introdução: Fratura de fêmur proximal tem impacto na mortalidade e morbidade de idosos. Estudos recentes vêm demonstrando associação entre fratura por fragilidade e hiponatremia, um distúrbio hidroeletrólítico comum na prática médica. **Objetivos:** Investigar a ocorrência de hiponatremia em pacientes com fratura proximal de fêmur por fragilidade. **Metodologia:** Foram coletados dados a partir de prontuários de pacientes admitidos na emergência do Real Hospital Português devido à fratura proximal de fêmur por fragilidade, entre 2014 e 2017, e aqueles com natremia disponível no prontuário eletrônico foram incluídos no estudo. **Resultado:** Dentre os 69 pacientes com fratura de fêmur proximal, houve uma ocorrência de 14 pacientes com hiponatremia, o que corresponde a 20,3%. Os principais fatores associados à hiponatremia no estudo foram doença pulmonar, uso de amiodarona e antidepressivos. **Conclusão:** Em idosos, a fratura de fêmur proximal por fragilidade pode estar correlacionada com hiponatremia, principalmente quando estão sob uso de amiodarona ou antidepressivos. **Palavras-chave:** Hiponatremia; Fraturas Ósseas; Fêmur; Idoso.

ABSTRACT

Introduction: Proximal femur fractures affect the mortality and morbidity of elderly individuals. Recent studies have shown an association between fragility fractures and hyponatremia, a common fluid and electrolyte balance disorder. **Objectives:** This study aimed to investigate the occurrence of hyponatremia in patients with fragility fractures of the proximal femur. **Methods:** The authors looked into the data from the medical records of patients admitted to the emergency unit of the Real Hospital Português for fragility fractures of the proximal femur from 2014 to 2017. The study included patients with serum sodium levels recorded in their charts. **Results:** Fourteen of 69 (20.3%) patients with proximal femur fractures had hyponatremia. The main factors linked to hyponatremia were lung disease, and prescription of amiodarone and/or antidepressants. **Conclusion:** In elderly individuals, fragility fractures of the proximal femur may correlate with hyponatremia, particularly among patients on amiodarone or antidepressants. **Keywords:** Hyponatremia; Fractures, Bone; Femur; Aged.

INTRODUÇÃO

A hiponatremia (HNa⁺) é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum na prática clínica.¹ Alguns estudos têm demonstrado a existência de uma correlação da HNa⁺ com fratura proximal de fêmur.^{2,3,4} Pacientes com HNa⁺ assintomática apresentam maior risco de queda por distúrbios da marcha.⁵ Além disso, a HNa⁺ pode ainda resultar em uma diminuição da densidade mineral óssea, através da ativação de osteoclastos.² Em 2011, Barsoni e col. propuseram que a HNa⁺ provocaria um estresse oxidativo nos osteoclastos, conhecida como teoria do estresse oxidativo sobre o canal

transportador de ácido ascórbico.⁶ Já em 2016, Fibbi e col. descrevem a capacidade de a HNa⁺ regular a expressão dos genes MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*) e CXCL-12 (*C-X-C Motif Chemokine Ligand 12*) relacionados à osteoclastogênese - teoria moduladora da osteoclastogênese.⁷

No caso de uma HNa⁺, é necessário definir sua etiologia para que seja possível realizar ou não tratamento clínico específico.⁸ A HNa⁺ pode ser subclassificada de acordo com o conteúdo corporal de água do indivíduo em: hipovolêmica, euvolêmica

Data de submissão: 16/01/2019.

Data de aprovação: 24/04/2019.

Correspondência para:

Aída Fernanda Batista Rocha
E-mail: aida.nandabr@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0019



e hipervolêmica.⁹ A SSIADH (síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético) constitui uma das principais causas de HNa⁺ euvolêmica.⁸ A SSIADH pode ser secundária à presença de neoplasias malignas, como cânceres de pulmão, mediastino, gastrointestinal e geniturinário. SSIADH pode ser decorrente de asma, fibrose cística, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças pulmonares infecciosas, como pneumonias virais e bacterianas, tuberculose, aspergilose e abscessos pulmonares. Há também causas neurológicas de SSIADH, como máis-formações vasculares, lesões de massa, acidente vascular encefálico, traumatismo craniano, infecções como encefalites, meningites, abscessos cerebrais, malária e da síndrome da imunodeficiência adquirida. A SSIADH pode ser ainda associada ao uso de medicamentos, como análogos da vasopressina, antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, anti-neoplásicos, opioides, inibidores de bomba de prótons, amiodarona, anti-inflamatórios não hormonais.¹⁰

A queda constitui um evento frequente entre os idosos, com impacto na morbidade e mortalidade. Estima-se que 30% das pessoas maiores de 65 anos caem por ano (Yale health Project 1988),¹¹ um evento responsável por cerca de 5% das hospitalizações nessa população.¹² Uma das mais graves consequências decorrentes de queda é a fatura de quadril, cuja taxa de mortalidade é de 26 a 33% ao ano.¹³ Diversos instrumentos vêm sendo desenvolvidos para identificar o risco de fraturas, como o Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde em 2008,¹⁴ e o QFracture, desenvolvida para a população britânica. Como fraturas em idosos têm um forte impacto na qualidade de vida, além de gerar ônus para o sistema de saúde, torna-se apropriado reconhecer, prevenir e corrigir seus fatores de risco como a HNa⁺. O presente estudo tem por objetivo investigar a ocorrência de HNa⁺ em pacientes com fratura de fêmur proximal por fragilidade.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal em hospital terciário na cidade do Recife para investigar a ocorrência de HNa⁺ em pacientes com fratura de fêmur proximal.

Foram selecionados pacientes idosos ≥ 60 anos, conforme classificação do Ministério da Saúde do Brasil,¹⁵ admitidos com diagnóstico de fratura proximal de fêmur (de colo de fêmur, transtrocantérica ou subtrocantérica)¹⁶ decorrentes de queda da própria altura ou menor e que não causariam uma fratura na maioria dos indivíduos saudáveis (fratura por fragilidade também denominadas de fraturas de baixa energia).¹⁴ Somando-se a esses dois

critérios anteriores, os indivíduos deveriam ter sódio sérico registrado em prontuário (independentemente do valor) no momento da admissão na emergência ou algum valor de sódio sérico aferido em até três meses anteriores ao evento que o conduziu à emergência.

Foram analisadas as seguintes variáveis: idade, gênero, níveis séricos de sódio (leve < 135 mmol/L, moderada < 130 mmol/L ou grave < 125 mmol/L),¹⁷ medicamentos em uso (amiodarona, benzodiazepínicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, diuréticos, inibidores de bomba de prótons) e algumas comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doenças pulmonares, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, osteoporose, passado de acidente vascular encefálico, síndrome demencial, histórico de fratura prévia).

O estudo foi realizado pela coleta de informações a partir de prontuários eletrônicos. Foram analisados dados dos pacientes atendidos na emergência do Real Hospital Português no período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2017. Os sujeitos incluídos no estudo foram divididos em dois grupos quanto ao conteúdo de sódio sérico. Grupo 1: os hiponatrêmicos (sódio sérico < 135 mmol/L) e grupo 2: os não hiponatrêmicos (sódio sérico ≥ 135 mmol/L). Os dados foram analisados através da utilização do software R-project 3.4.2. O teste de Bartlett foi utilizado para analisar homocedasticidade da curva. A normalidade da distribuição dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram expressas por meio de suas frequências e porcentagens. Para análise da associação entre variáveis categorizadas e a HNa⁺, utilizou-se o teste exato de Fisher, considerando significante o p -valor $< 0,05$. As variáveis numéricas foram expressas por média \pm desvio-padrão (DP). Utilizou-se o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para avaliar presença de diferença estatisticamente significativa (p -valor $< 0,05$) entre os grupos com HNa⁺ e sem HNa⁺.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de Pernambuco, sob o CAE 94620518.7.0000.5207, em 6 de novembro de 2018.

RESULTADOS

No período de 1º de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2017, 212 pacientes foram admitidos no setor de Emergência do Real Hospital Português por fratura de fêmur proximal. Foram excluídas 42 pessoas com idade inferior a 60 anos. Dois idosos foram eliminados por fratura devido a atropelamento e 99 por não constar o registro da natremia admissional ou algum valor de sódio sérico aferido em até três meses anteriores ao evento que

ocasionou a fratura de fêmur. Assim, a população final deste estudo foi de 69 pacientes (Figura 1).

Dos 69 pacientes avaliados, 79,7% não apresentaram HNa^+ e 20,3% eram hiponatrêmicos. Dentre os pacientes hiponatrêmicos, 78,6% apresentavam HNa^+ leve; 14,3%, HNa^+ moderada; e 7,1%, HNa^+ grave.

Ao analisar a Tabela 1, pode-se verificar que não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição do gênero entre os dois grupos (p -valor = 0,527), nem houve diferença significativa na média de idade (p -valor = 0,317).

O valor da natremia foi de $131,1 \pm 3,7$ DP no grupo 1 e $141,3 \pm 4,3$ DP no grupo 2. Ao se comparar

as médias do nível sérico de sódio, houve diferença estatística entre os dois grupos (p -valor = 0,001).

Ao avaliar a relação das comorbidades entre os grupos na Tabela 2, o grupo 1 com os níveis mais baixos de sódio sérico apresentou aumento estatisticamente significativo de doença pulmonar ($p = 0,034$). Entre os pacientes do grupo 1 com pneumopatias: 75% apresentavam DPOC e 25%, fibrose pulmonar intersticial. Já entre os pacientes pneumopatas do grupo 2: 33,3% apresentavam asma; 33,3%, DPOC; e 33,3%, bronquiectasia.

Ao avaliar a relação das medicações com a HNa^+ , o teste estatístico aceitou a hipótese de que existe

Figura 1. Fluxograma com a seleção de pacientes.

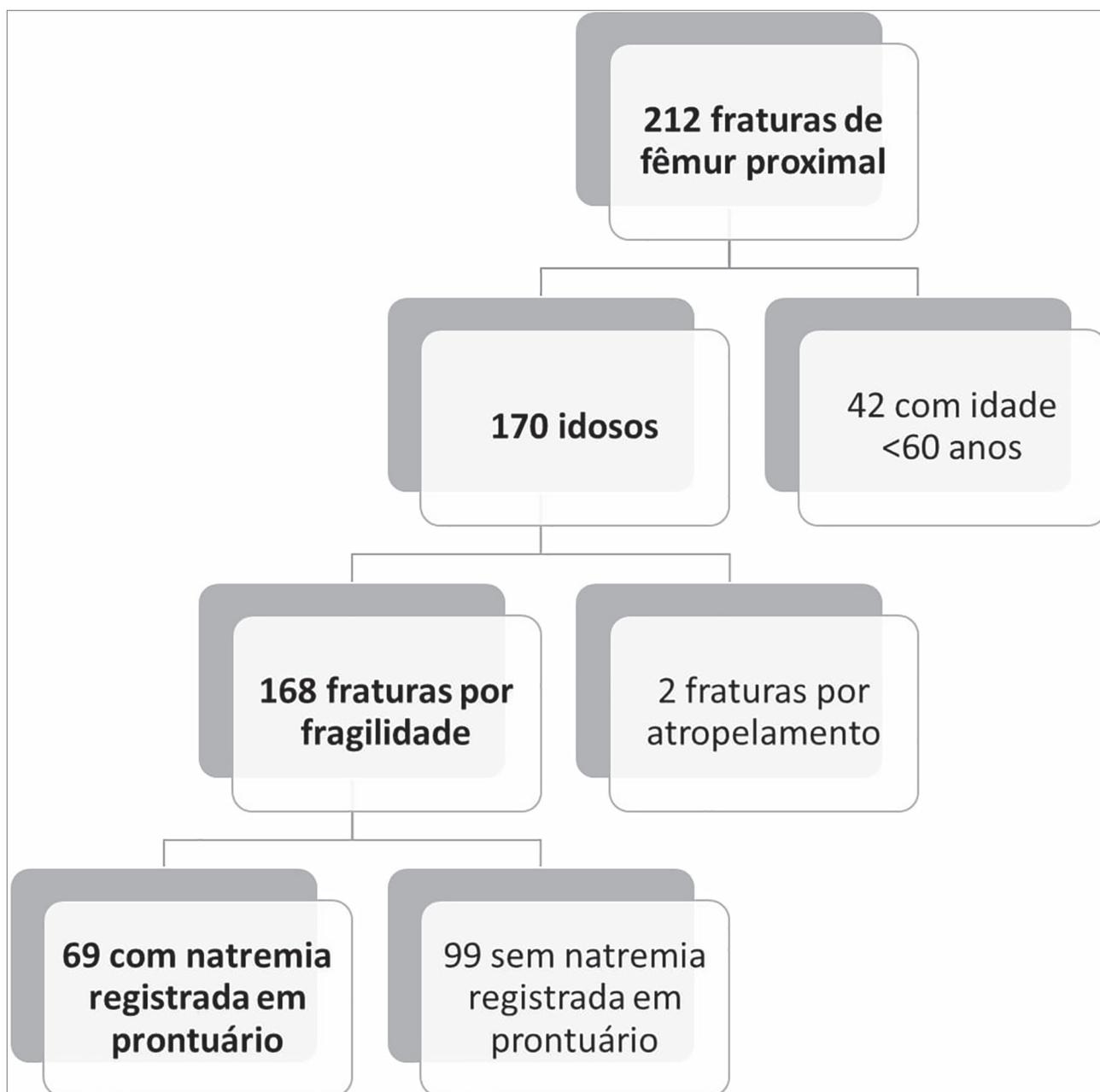


TABELA 1 RELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS ENTRE O GRUPO 1 (COM HIPONATREMIA - Na < 135 mmol/L) E O GRUPO 2 (SEM HIPONATREMIA - Na ≥ 135 mmol/L) DE PACIENTES COM FRATURA PROXIMAL DE FÊMUR POR FRAGILIDADE ADMITIDOS NA EMERGÊNCIA DO REAL HOSPITAL PORTUGUÊS: 1/01/2014 A 31/12/2017

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
	< 135 mmol/L (N = 14)	≥ 135 mmol/L (N = 55)	
Valor da natremia	131,1 ± 3,7 DP (120 - 134)	141,3 ± 4,3 DP (136 - 161)	< 0,001
Gênero			0,527
Feminino	57,1%	69,1%	
Masculino	42,9%	30,9%	
Idade	83,9 ± 7 DP (67 - 95)	82 ± 7,8 DP (63 - 100)	0,317

Nota: Natremia considerada: último sódio sérico do paciente dos últimos três meses ao evento.

TABELA 2 ANÁLISE DAS COMORBIDADES ENTRE GRUPO 1 *VERSUS* GRUPO 2 EM IDOSOS COM FRATURA PROXIMAL DE FÊMUR POR FRAGILIDADE ADMITIDOS NA EMERGÊNCIA DO REAL HOSPITAL PORTUGUÊS: 1/01/2014 A 31/12/2017

Comorbidades	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
	Na < 135 mmol/L (N = 14)	Na ≥ 135mmol/L (N = 51)*	
Hipotireoidismo	21,40%	3,90%	0,063
Hipertensão arterial sistêmica	71,40%	68,60%	1
Coronariopatia	0,00%	2,00%	1
Osteoporose	21,40%	21,60%	1
Diabetes mellitus	21,40%	33,30%	0,521
Síndrome demencial	28,60%	21,60%	0,721
Doença pulmonar	28,60%	5,90%	0,034
Fratura prévia por fragilidade	0,00%	5,90%	1
Neoplasia	0,00%	9,80%	0,576
Sem metástase óssea	0,00%	60,00%	
Com metástase óssea	0,00%	40,00%	
Insuficiência cardíaca	21,40%	15,7%	0,691
Passado de acidente vascular encefálico	0,00%	11,80%	0,327

* Nota: 4 pacientes foram excluídos devido a dados incompletos.

relação de dependência da HNa⁺ com a amiodarona (*p*-valor = 0,007) e com o uso de antidepressivos (*p*-valor = 0,042) conforme Tabela 3. Os antidepressivos em uso pelos pacientes foram: escitalopram (25,00%), mirtazapina (20,83%), sertralina (12,50%), desvenlafaxina (8,33%), trazodona (8,33%), duloxetine (8,33%), fluoxetina (4,17%), paroxetina (4,17%), fluvoxamina (4,17%), citalopram (4,17%) e venlafaxina (4,17%), conforme Figura 2.

DISCUSSÃO

O presente estudo propôs investigar a ocorrência de HNa⁺ em pacientes com fratura proximal de fêmur.

Dos 69 pacientes com fratura proximal de fêmur analisados, 14 eram hiponatremicos, o que corresponde a uma taxa de ocorrência de 20,3%. Conforme esperado pelos dados da literatura.^{2-4,18-22} Foram encontrados ainda como principais fatores associados à hiponatremia: doença pulmonar, uso de amiodarona e antidepressivos.

A HNa⁺ pode ser avaliada de acordo com o tempo de instalação: aguda (< 48 horas) ou crônica (> 48 horas).²³ Na forma crônica, o cérebro se adapta ao ambiente hipotônico, assim as manifestações clínicas não são tão exuberantes.¹⁷ Em geral, os pacientes com HNa⁺ crônica são assintomáticos ou apresentam discretas anormalidades clínicas, como déficits

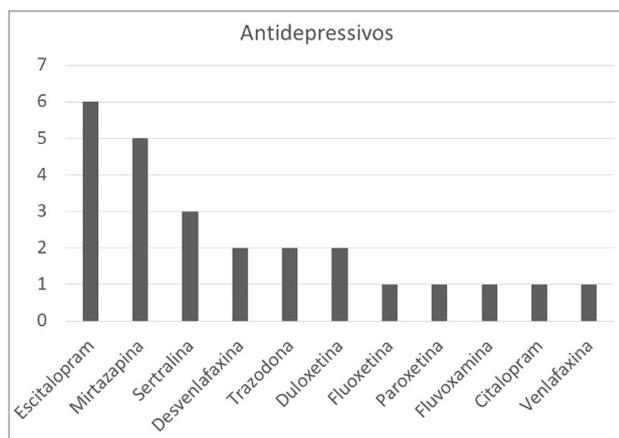
TABELA 3

COMPARATIVO DE MEDICAMENTOS EM USO ENTRE O GRUPO 1 (COM HIPONATREMIA - $Na < 135$) E O GRUPO 2 (SEM HIPONATREMIA - $Na \geq 135$) DE PACIENTES COM FRATURA PROXIMAL DE FÊMUR POR FRAGILIDADE ADMITIDOS NA EMERGÊNCIA DO REAL HOSPITAL PORTUGUÊS: 1/01/2014 A 31/12/2017

Medication	Grupo 1	Grupo 2	<i>p</i> -valor
	Na < 135 mmol/L (N = 14)	Na ≥ 135 mmol/L (N = 50)**	
Amiodarona	28,6%	2,0%	0,007
Diurético	21,4%	26,0%	1,000
Benzodiazepínico	28,6%	28,0%	1,000
Antidepressivo	14,3%	44,0%	0,042
Anticonvulsivante	7,1%	14,0%	0,673
Inibidor da bomba de prótons	21,4%	22,0%	1,000
Antipsicótico	7,1%	16,0%	0,670

** Nota: cinco pacientes foram excluídos devido a dados incompletos.

Figura 2. Relação do número de pacientes que faziam uso de cada antidepressivo encontrado no estudo.



de atenção, distúrbio da marcha, quedas e maior dificuldade de recuperação de fraturas ósseas.^{24,25}

Upala e Sanguankeo realizaram uma metanálise com 12 estudos e verificaram a existência de uma significativa associação entre fratura e osteoporose em pacientes com HNa^+ com odds ratio (OR) de fratura = 1,99 [intervalo de confiança (IC) 95%; 1,50 - 2,63; $p < 0,001$] para estudos que informaram o OR, e aumento do risco relativo (RR) de fratura com RR = 1,62 (IC 95%; 1,28 - 2,05; $p < 0,001$) para estudos que reportaram medidas de risco.²

Ayus et al., em uma coorte retrospectiva com 31.527 pacientes, dos quais apenas 0,9% apresentaram HNa^+ crônica, verificaram que o risco absoluto de fratura de quadril foi de 3,07% em pacientes com HNa^+ crônica e de 1,31% em normonatremicos. Os pacientes hiponatremicos tiveram uma taxa substancialmente elevada de fratura de quadril RR ajustado 4,52 (IC 95% 2,14-9,6), que foi ainda maior naqueles

com HNa^+ moderada (< 130 mmol/L) RR ajustado 7,61 (IC 95% 2,8-20,5).³

Gankam Kengne et al. avaliaram a prevalência de HNa^+ (sódio sérico < 135 mmol/L) em 513 pacientes idosos com fratura óssea e compararam um grupo controle de pacientes sem fraturas pareados por gênero e idade. Pacientes com fratura óssea tiveram uma prevalência significativamente maior de HNa^+ em relação aos controles (13% versus 3,9%), com OR ajustado de 4,16 (95% IC 2,24 - 7,71). As principais causas de HNa^+ neste estudo foram medicamentosas: 36% diuréticos e 17% inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS) e SSIADH (37%).¹⁸

Em um estudo semelhante, Sandhu et al. determinaram a incidência de HNa^+ em 364 pacientes idosos que se apresentaram em um departamento de emergência com fratura óssea (quadril/pelve/fêmur) e os compararam com os de outro grupo de 364 idosos sem fratura que também se apresentaram neste serviço durante o mesmo período. A incidência de HNa^+ foi significativamente maior no grupo com fratura (9,1% versus 4,1%). A natremia média no grupo de fratura foi de 131 ± 2 mEq/L. No grupo de fratura, 75,3% eram do sexo feminino. Dos pacientes com fratura com HNa^+ , 24,2% tomavam antidepressivos, 75% dos quais foram ISRS, enquanto ninguém fazia uso desses medicamentos no grupo sem fratura.¹⁹

Jamal et al. conduziram uma análise de dados do estudo Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) para determinar a relação entre HNa^+ e fratura entre 5.122 homens com idade superior ou igual a 65 anos. O resultado em relação à fratura de quadril foi RR = 3,48 (IC 95%: 1,76-6,87).²⁰ Kinsella et al. analisaram

dados de 1.408 mulheres submetidas a densitometria óssea, e dessas, 18% apresentaram fraturas. A incidência de HNa^+ foi maior no grupo com fraturas (8,7%) em relação ao grupo sem fraturas (3,2%).²¹

Rittenhouse et al. analisaram 2.370 traumas em idosos e encontraram uma prevalência de HNa^+ de 12,4% (OR: 1,81; 95% IC: 1,26-2,60; $p = 0,001$).²² No estudo de Aicale et al., foi encontrada uma prevalência de HNa^+ de 19% em uma população de 334 idosos com fratura de quadril.⁴

A HNa^+ induzida por amiodarona é uma complicação rara, com apenas 17 casos descritos na literatura.²⁶ O primeiro caso foi relatado em 1996.²⁷ O mecanismo pelo qual a amiodarona induz SSIADH ainda não está claro.²⁸ Iovino et al. sugerem que a amiodarona cause SSIADH por meio da estimulação da liberação de hormônio antidiurético pelos neurônios magnocelulares dos núcleos supraópticos e paraventricular hipotalâmicos ou através da expressão do canal de água da aquaporina-2 (AQP2) nos ductos coletores.²⁹

No presente estudo, 28,6% dos indivíduos com HNa^+ faziam uso de amiodarona, o que levanta a possibilidade de que talvez não seja tão rara SSIADH secundária à amiodarona.

O uso de antidepressivos tem sido associado a maior risco de quedas e fraturas.³⁰ Sugere-se que os antidepressivos tricíclicos e a mirtazapina aumentariam o risco de quedas devido a seus efeitos na capacidade de concentração e equilíbrio, hipotensão ortostática e efeitos sedativos.³¹ Já os ISRS provocariam tontura, além de aumentarem o risco de fraturas pela diminuição da densidade mineral óssea.³²

Macri et al. mostraram que o uso de antidepressivos aumentava o risco de quedas quando comparado com o grupo que não havia recebido antidepressivos 5,2% *versus* 2,8%; OR ajustado: 1,9, (IC 95%: 1,7-2,2). A pesquisa também não encontrou diferença estatística significativa entre as classes de antidepressivos: ISRS, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN) e trazodona.³³

Os antidepressivos aumentam o risco de quedas e fraturas por vários mecanismos,³⁰ além disso são considerados causas de SSIADH.¹⁷ Os resultados do presente estudo parecem demonstrar uma associação entre o uso de antidepressivos e fratura proximal de fêmur ($p = 0,042$). Entretanto, encontramos maior uso de tais medicações no grupo de fraturas sem hiponatremia (44% do grupo 2 usavam algum antidepressivo

versus 14,3% do grupo 1). Dos 69 pacientes incluídos, 33,33% faziam uso de algum antidepressivo. As classes presentes no estudo foram: ISRS (54,17%), IRSN (20,83%), mirtazapina (20,83%) e trazodona (8,33%).

Parece existir uma relação entre HNa^+ em pacientes idosos com fratura proximal por fragilidade do fêmur. A despeito de os estudos mais recentes²⁻⁴ demonstrarem uma nova informação quanto ao distúrbio desse íon, tanto com as quedas⁵ quanto com as fraturas.⁶ A solicitação da dosagem de sódio sérico parece ser desprezada na admissão dos idosos vítimas de queda. No período de análise do estudo, dentre os 168 idosos admitidos no serviço por fratura proximal de fêmur por fragilidade, apenas 69 tinham sódio sérico registrado em prontuário (e destes, só 45 tiveram sódio sérico medido na admissão).

A pesquisa demonstrou que o uso de amiodarona pode estar relacionado com HNa^+ . Entretanto essa inferência científica só pode ser melhor analisada com estudos prospectivos delineados para avaliar a causalidade.

Doenças pulmonares como DPOC e asma ou de causas infecciosas como tuberculose, aspergilose e pneumonia bacteriana são descritas como possíveis causas de SSIADH.³⁴ Alguns estudos demonstraram a presença de HNa^+ em exacerbações de DPOC.^{35,36} Apesar de ainda não estar estabelecido o exato mecanismo pelo qual ocorre HNa^+ na DPOC, sugere-se que a hipercapnia tenha o efeito de reduzir o fluxo sanguíneo renal e, consequentemente, aumentar a retenção de água e sódio, com efeito final de edema e HNa^+ .³⁷

Em nosso estudo foi encontrada uma relação significativa entre pacientes hiponatremicos e a presença de doença pulmonar. As doenças pulmonares presentes nos pacientes analisados foram DPOC, asma, fibrose pulmonar intersticial e bronquiectasia. Poucos trabalhos descrevem a relação entre DPOC e asma com HNa^+ . Mais estudos e com um espaço amostral maior seriam necessários para verificar a presença de associação entre HNa^+ e as pneumopatias analisadas aqui.

É possível que a SSIADH secundária à amiodarona esteja subdiagnosticada nos serviços de emergência e trauma. Acreditamos ser necessário não apenas a dosagem do sódio admissional, mas também a de sódio sérico nas consultas regulares dos pacientes idosos em uso de amiodarona e antidepressivos. Faz-se necessário atentar para as tríades: queda de idoso, HNa^+ , amiodarona ou queda de idoso, HNa^+ e antidepressivos. Na

presença desses conjuntos, sugerimos aprofundar a investigação da SSIADH pelo médico assistente ou por uma equipe auxiliar com domínio no tema.

É importante destacar as limitações da pesquisa. O espaço amostral foi bastante reduzido, principalmente pelo fato de o estudo ser transversal e por falta de dados, dos 168 pacientes com fraturas por fragilidade em idosos admitidos no período, apenas 69 pacientes foram incluídos. Além disso, o estudo foi realizado em apenas um hospital terciário do setor privado da região.

Podemos concluir que, em idosos com fratura proximal de fêmur por fragilidade, pode existir uma correlação com HNa^+ , sendo necessários novos estudos para avaliar a causalidade. O estudo encontrou associações com algumas comorbidades e uso de alguns medicamentos investigados. Dos medicamentos analisados, amiodarona e antidepressivos (ISRS, IRSN, mirtazapina e trazodona) mostraram associação significativa. Já entre as comorbidades, as doenças pulmonares de forma geral (asma, DPOC e fibrose pulmonar intersticial e bronquiectasia) foram relevantes.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Aída Fernanda Batista Rocha, Marcus Villander Barros De Oliveira Sá, Ubirace Fernando Elihimas Junior contribuíram substancialmente na concepção ou desenho do trabalho; coleta, análise ou interpretação dos dados; redação do trabalho ou na sua revisão crítica; aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERENCES

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227-38.
2. Upala S, Sanguankeo A. Association Between Hyponatremia, Osteoporosis, and Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1880-6.
3. Ayus JC, Fuentes NA, Negri AL, Moritz ML, Giunta DH, Kalantar-Zadeh K, et al. Mild prolonged chronic hyponatremia and risk of hip fracture in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1662-9.
4. Aicale R, Tarantino D, Maffulli N. Prevalence of Hyponatremia in Elderly Patients with Hip Fractures: A Two-Year Study. *Med Princ Pract* 2017;26:451-5.
5. Grundmann F. Electrolyte disturbances in geriatric patients with focus on hyponatremia. *Z Gerontol Geriatr* 2016;49:477-82.
6. Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem* 2011;286:10864-75.

7. Fibbi B, Benvenuti S, Giuliani C, Deledda C, Luciani P, Monici M, et al. Low extracellular sodium promotes adipogenic commitment of human mesenchymal stromal cells: a novel mechanism for chronic hyponatremia-induced bone loss. *Endocrine* 2016;52:73-85.
8. Janic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hyposmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:459-81.
9. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
10. Martins HS, Hernandez PRB, Santos RA. Hyponatremia. In: Martins HS, Brandão Neto RA, Velasco IT. *Medicina de Emergência - Abordagem Prática*. 12a ed. Barueri: Manole; 2017. p. 1330-49.
11. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-7.
12. Alexander BH, Rivara FP, Wolf ME. The cost and frequency of hospitalization for fall-related injuries in older adults. *Am J Public Health* 1992;82:1020-3.
13. Sanz-Reig J, Salvador Marín J, Ferrández Martínez J, Orozco Beltrán D, Martínez López JF, Quesada Rico JA. Prognostic factors and predictive model for in-hospital mortality following hip fractures in the elderly. *Chin J Traumatol* 2018;21:163-9.
14. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton JC, Nicholson WK, et al. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality/U.S. Department of Health and Human Services; 2017. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFileByID/3427>
15. Brazil. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde da Pessoa Idosa e Envelhecimento. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
16. Daniachi D, Netto AS, Ono NK, Guimarães RP, Polesello GC, Honda EK. Epidemiologia das fraturas do terço proximal do fêmur em pacientes idosos. *Rev Bras Ortop* 2015;50:371-7.
17. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al.; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1-39.
18. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-8.
19. Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV, Panagopoulos G, Michelis MF. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2009;41:733-7.
20. Jamal SA, Arampatzis S, Harrison SL, Bucur RC, Ensrud K, Orwoll ES, et al. Hyponatremia and fractures: Findings from the MrOS study. *J Bone Miner Res* 2015;30:970-5.
21. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:275-80.
22. Rittenhouse KJ, To T, Rogers A, Wu D, Horst M, Edavettal M, et al. Hyponatremia as a fall predictor in a geriatric trauma population. *Injury* 2015;46:119-23.
23. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352:220-8.
24. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.e1-8.
25. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1822-8.
26. Barham W, Zeayter SA, Safadi A, Thakur RK. Amiodarone-induced Hyponatremia: A Case Report and a Review of the Literature. *J Innov Card Rhythm Manag* 2018;9:3071-6.
27. Nakamura M, Sunagawa O, Kugai T, Kinugawa K. Amiodarone-Induced Hyponatremia Masked by Tolvaptan in a Patient with an Implantable Left Ventricular Assist Device. *Int Heart J* 2017;58:1004-7.

28. Dutta P, Parthan G, Aggarwal A, Kumar S, Kakkar N, Bhansali A, et al. Amiodarone Induced Hyponatremia Masquerading as Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion by Anaplastic Carcinoma of Prostate. *Case Rep Urol* 2014;2014:136984.
29. Iovino M, Iovine N, Petrosino A, Licchelli B, Giagulli V, Iacoviello M, et al. Amiodarone-induced SIADH: two cases report. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:123-5.
30. Marcum ZA, Perera S, Thorpe JM, Switzer GE, Castle NG, Strotmeyer ES, et al.; Health ABC Study. Antidepressant Use and Recurrent Falls in Community-Dwelling Older Adults: Findings From the Health ABC Study. *Ann Pharmacother* 2016;50:525-33.
31. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46.
32. Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. *BMJ* 2016;352:i1350.
33. Macri JC, Iaboni A, Kirkham JG, Maxwell C, Gill SS, Vasudev A, et al. Association between Antidepressants and Fall-Related Injuries among Long-Term Care Residents. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25:1326-36.
34. Henry DA. In *The Clinic: Hyponatremia*. *Ann Intern Med* 2015;163:ITC1-19.
35. Goli G, Mukka R, Sairi S. Study of serum electrolytes in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Res Med Sci* 2016;4:3324-7.
36. Winther JA, Brynildsen J, Høiseith AD, Følling I, Brekke PH, Christensen G, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Hyponatremia in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 Study. *PLoS One* 2016;11:e0161232.
37. Valli G, Fedeli A, Antonucci R, Paoletti P, Palange P. Water and sodium imbalance in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004;61:112-6.