



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

Hiponatremia como preditor de mortalidade em pacientes com ICC:
uma revisão de literatura

Gama-DF
2021

**ARTHUR CARLOS EUDES PINTO VALERIO
JOÃO VITOR ROCHA ALVES**

**Hiponatremia como preditor de mortalidade em pacientes com ICC:
uma revisão de literatura**

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. MSc. Denis Carvalho Parry

Gama-DF
2021

**ARTHUR CARLOS EUDES PINTO VALERIO
JOÃO VITOR ROCHA ALVES**

Hiponatremia como preditor de mortalidade em pacientes com ICC: uma revisão de literatura

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 06 de novembro de 2021.

Banca Examinadora

Prof. MSc. Denis Carvalho Parry
Orientador

Prof. MSc. Alessandro R. Caruso da Cunha
Examinador

Prof. MSc. Flávio Dutra de Moura
Examinador

Hiponatremia como preditor de mortalidade em pacientes com ICC:

Uma revisão de literatura

Arthur Carlos Eudes Pinto Valerio¹

João Vitor Rocha Alves²

Resumo:

A hiponatremia é um dos distúrbios eletrolíticos mais frequentes na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e que pode ser resultante tanto da própria evolução e progressão da doença quanto dos efeitos dos medicamentos utilizados para o seu controle, sendo assim, é um importante marcador a ser utilizada como preditor de mortalidade e prognóstico na ICC. Estudos anteriores já mostraram que pacientes com hiponatremia durante a admissão ou hospitalização possuíam um risco aumentado de piores desfechos e aumento no tempo de internação. A proposta desta revisão de literatura é avaliar o impacto que a hiponatremia tem como preditor de mortalidade ou prognóstico em pacientes portadores de ICC por meio de análises de vários artigos sobre o tema. Todos os estudos analisados demonstraram que a hiponatremia é um grande auxiliar na prática e manejo dos pacientes com ICC, dessa forma, foi demonstrado que a hiponatremia pode ser usada como um preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca possuindo, assim, uma grande relevância na prática médica.

Palavras-chave: hiponatremia; insuficiência cardíaca congestiva; mortalidade.

Abstract:

Hyponatremia is one of the most frequent electrolyte disorders in congestive heart failure and can result from both the evolution and progression of the disease and the effects of medications used for its control, thus, it is an important marker to be used as a predictor of mortality and prognosis in heart failure. Previous studies have shown that patients with hyponatremia during admission or hospitalization had an increased risk of worse outcomes and increased length of stay. The purpose of this literature review is to assess the impact of hyponatremia as a predictor of mortality or prognosis in patients with congestive heart failure through the analysis of several articles on the subject. All the analyzed studies demonstrated that hyponatremia is a great help in the practice and management of patients with congestive heart failure, thus, it was shown that hyponatremia can be used as a predictor of mortality in patients with heart failure, thus having a great relevance in the medical practice.

Keywords: hyponatremia; congestive heart failure; mortality.

¹Graduando do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: arthurcarlos.epv@gmail.com.

² Graduando do Curso de Medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.
E-mail: joao.rochalvs@gmail.com.

1 INTRODUÇÃO

1.1 PANORAMA

Dentro do contexto hospitalar, a hiponatremia se mostra como um dos distúrbios hidroeletrolíticos mais comuns na prática diária. É uma condição de origem multifatorial, porém, sem mecanismos fisiopatológicos totalmente compreendidos, podendo estar ou não associada a uma patologia de base. (LOMBARDI et al., 2019)

Como marcador de gravidade a hiponatremia é conhecida em patologias como: insuficiência cardíaca congestiva (ICC), cirrose hepática, cânceres, distúrbios endócrinos e insuficiência renal. Em outras, como fraturas ósseas, a hiponatremia também é comum, todavia, não é definida como um marcador de gravidade. A ativação neuro-humoral é a explicação da hiponatremia em praticamente todas as patologias específicas. (BALLING et al., 2015)

Dentro das patologias específicas, a hiponatremia possui uma relação próxima com a ICC, sendo um importante marcador de prognóstico. Porém, ainda é um problema que é subestimado no manejo dos pacientes portadores da doença. A hiponatremia pode ser resultante tanto da própria evolução e progressão da doença quanto dos efeitos dos medicamentos utilizados para o seu controle, dessa forma, ela é capaz de prever se uma ICC está progredindo para um pior desfecho ou se o tratamento está sendo, de certa forma, deletério ao paciente, sendo necessária uma revisão adequada dos medicamentos. (SAEPUDIN; BALL; MORRISSEY, 2015)

Este estudo tem como objetivo primário avaliar o impacto da hiponatremia como preditor de mortalidade e prognóstico em pacientes portadores de ICC. Temos como objetivos secundários analisar o aumento de eventos adversos, como hospitalizações e piora no quadro clínico, em paciente com ICC e hiponatremia, além disso, o prognóstico com as diferentes apresentações da ICC, sendo elas a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e com fração de ejeção reduzida (ICFER).

1.2 JUSTIFICATIVA

Analisar e explicar a importância da hiponatremia como um marcador de gravidade em pacientes acometidos pela ICC. Ela já é um preditor bem reconhecido de mortalidade em

pacientes com câncer, cirrose hepática e na própria ICC, sendo bastante utilizada no dia a dia.(BALLING et al., 2015)

A pesquisa de sódio sérico é um marcador utilizado recorrentemente na prática médica sendo barato e de fácil utilização, dessa forma, demonstra ser um dos marcadores de mortalidade mais importantes para pacientes com ICC, pois, além de ser economicamente viável, tem a capacidade de demonstrar a evolução do quadro clínico e avaliar alguns medicamentos, como os diuréticos, que estão sendo utilizados para o controle da ICC.(HOLLAND-BILL et al., 2015)

Estudos anteriores já mostraram que pacientes com hiponatremia durante a admissão ou hospitalização possuíam um aumento no risco de eventos adversos e aumento no tempo de internação, demonstrando, assim, que ela possui relação com pior prognóstico nesses pacientes e devendo ser controlada o mais rápido possível.(PARK et al., 2017; SATO et al., 2019)

O estudo se mostra importante por fazer uma revisão de literatura sobre a hiponatremia como preditor de desfechos ruins com o aumento de complicações ou mortalidade nos pacientes com ICC, além de correlacionar, mediante a avaliação dos artigos, se existe alguma diferença entre os prognósticos entre pacientes com ICFER ou ICFEP que adquiriram hiponatremia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição e Histórico

A hiponatremia, por definição, é um diagnóstico laboratorial, sendo definido como um sódio sérico <135 mEq/l, estando o valor de referência entre 135 mEq/l a 145 mEq/l. A hiponatremia vem sendo analisada e associada com o aumento da mortalidade dos pacientes com doenças de base, sendo uma das principais associações com a ICC, devido a isso, vários estudos vem sendo realizados para confirmar a utilização do sódio plasmático como um importante fator preditivo de prognóstico e seu impacto na tomada de decisões e já vem demonstrando grandes resultados (HOLLAND-BILL et al., 2015).

A hiponatremia é um importante fator para a ICC e possui diferentes manejos dependendo da situação que se apresenta, como nos casos de uma ICC crônica ou descompensada. Nos casos de uma descompensação aguda da ICC, a hiponatremia se apresenta como um desafio terapêutico bastante importante, pois, a simples reposição do íon não é fácil de ser realizada, além de, durante a reposição, ocorrer uma sobrecarga de volume levando a uma piora do quadro. Nas ICCs

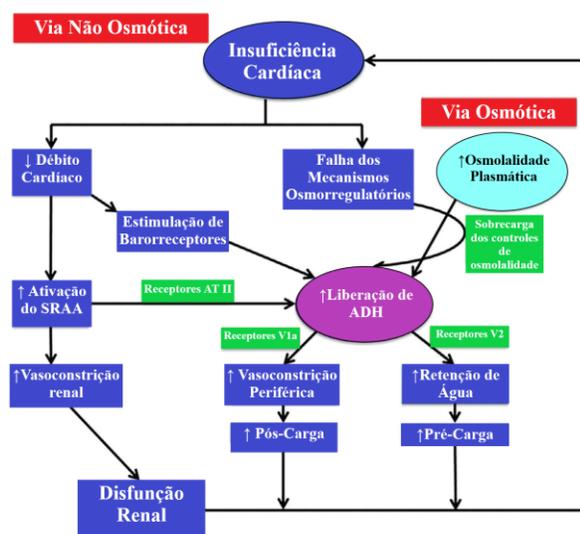
descompensadas a hiponatremia é um importante marcador de prognóstico nos dando sinais da gravidade do paciente e guiando, de certa forma, seu tratamento. (VERBRUGGE et al., 2015)

2.2 Fisiopatologia da Hiponatremia na Insuficiência Cardíaca Congestiva

A hiponatremia na ICC está intrinsecamente ligada a sua fisiopatologia e desenvolvimento da história natural da doença. Um dos mecanismos mais bem estudados para explicar o estado hiponatrêmico dos pacientes com ICC demonstra que com a piora progressiva do estado de funcionamento do coração e redução do bombeamento de sangue para as artérias sistêmicas, o organismo sofre com um estado de hipovolemia relativa o que leva ao acionamento do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) levando a uma reabsorção maior de água desencadeando a hiponatremia. (ABEBE et al., 2018).

As causas da hiponatremia em pacientes portadores de ICC podem ser classificadas em por diluição ou por depleção de sódio. A hiponatremia por diluição é a forma mais comum durante o início da ICC e se deve justamente pelo modelo clássico do estímulo do SRAA e pelos níveis elevados de ADH na presença do quadro de ICC que levam a uma maior expressão de aquaporina-2 nos ductos coletores desencadeando a retenção de água pelos rins diluindo assim o sódio plasmático, em contraponto, a hiponatremia por depleção é resultado do uso desregulado e exagerado de diuréticos tiazídicos e a alimentação com baixo teor de sal, porém, ambos são importantes mecanismos de hiponatremia na ICC. (TEE et al., 2020; VERBRUGGE et al., 2015).

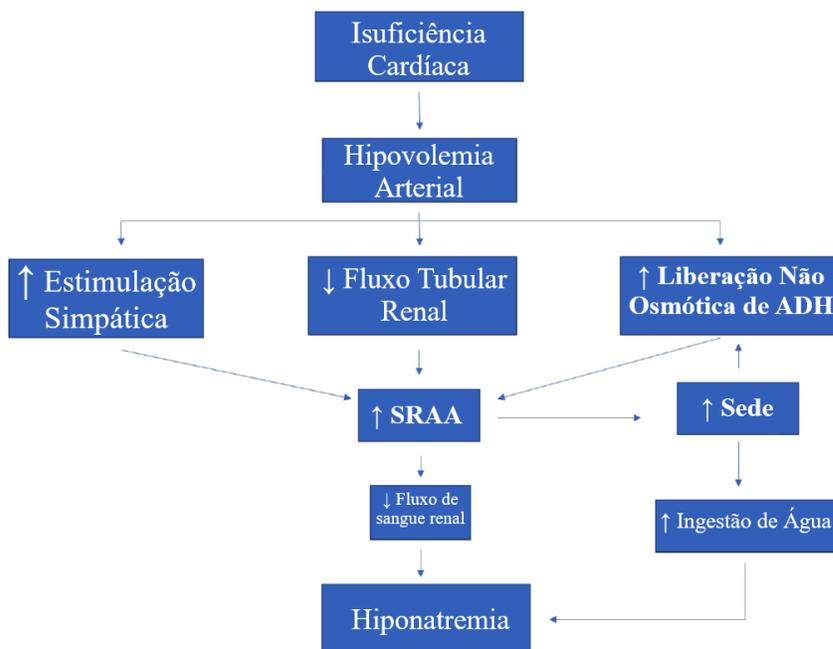
Figura 1 – Vias Osmóticas e Não Osmóticas para liberação de ADH



Fonte: Adaptado de TEE et al., 2020.

Os diuréticos tiazídicos são utilizados no tratamento da ICC descompensada e possui como mecanismo terapêutico a inibição da reabsorção de sódio no túbulo distal, sendo assim, perdido na urina, porém, ao ser utilizado de forma exacerbada ou indevida leva a uma maior depleção de sódio e associado ao aumento da ingestão de água estimulada pelo ADH leva a uma hiponatremia pelos dois mecanismos citados, dilucional e por depleção, demonstrando, assim, que esses mecanismos são inter-relacionados no dia a dia. (RODRIGUEZ et al., 2019)

Figura 2 – Fisiopatologia da Hiponatremia dilucional na ICC



Fonte: Adaptado de RODRIGUEZ, et al. 2019.

2.3 Tipos de Insuficiência Cardíaca Congestiva e sua relação com Hiponatremia

A ICC possui diferentes classificações com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, sendo assim, podendo ser dividida em fração de ejeção reduzida (ICFER) quando seu cálculo está abaixo de 40% e Fração de ejeção preservada (ICFEP) quando está acima de 50%, com isso, alguns estudos estão sendo realizados para tentar correlacionar a hiponatremia com os diferentes tipos de ICC analisando se as ICFER e ICFEP possuem diferentes prognósticos e desfechos possíveis dependendo do sódio plasmático e a própria incidência da hiponatremia nos dois tipos de ICC. (VICENT et al., 2021)

Devido ao mecanismo de evolução, as ICFEPs são mais insidiosas em um primeiro momento por demonstrarem poucos sinais clínicos. Esses sinais apresentam uma dificuldade de diagnóstico devido a sua anatomia e diferentes graus de ativação neuro-humoral de ADH. Um número pequeno de estudos foram realizados investigando sobre a concentração sérica de sódio em pacientes com fração de ejeção preservada e seu prognóstico nos casos de hiponatremia, que se mostraram relevantes. (RUSINARU et al., 2012)

Ademais, os poucos estudos que foram realizados somente com pacientes com ICFEP demonstraram que a hiponatremia nos pacientes com fração de ejeção preservada é um fator independente e importante de prognóstico, evolução da doença e mortalidade. Sendo assim, a hiponatremia, mesmo com poucos estudos, é um fator a ser considerado no momento de tomada de decisões nos pacientes portadores de ICFEP. (KUSAKA et al., 2016; PARK et al., 2017)

Já nos pacientes portadores de ICFER, a utilização da hiponatremia como preditor de mortalidade e prognóstico já está bem consolidada e é utilizada como uma importante ferramenta nestes casos de ICCs. Estudos já demonstram que a hiponatremia é um fator que demonstra piores desfechos dos pacientes na ICFER (OR 1,52; IC95%, 1,24-1,86), possuindo assim, um valor de prognóstico interessante e de grande valor a ser considerado no manejo do paciente, além disso, a taxa de mortalidade ao longo de 3 anos para pacientes com ICFER e hiponatremia é quase o dobro em comparação com pacientes com ICFEP e hiponatrêmicos. (PARK et al., 2017; RUSINARU et al., 2012)

Vários artigos demonstram a importância da hiponatremia como fator preditor de mortalidade dos pacientes, principalmente, quando estes são admitidos com a presença de sódio plasmático reduzido em comparação com os pacientes admitidos com normonatremia, pois, a hiponatremia no primeiro caso está mais associado com a evolução da ICC e não com a utilização de diuréticos utilizados de forma exagerada no tratamento, porém, não se deve levar como uma verdade incondicional que toda hiponatremia após a admissão hospitalar é causada por uma iatrogenia, visto que, a utilização de baixas doses de drogas terapêuticas e a evolução da doença pode levar a uma maior retenção de água levando a hiponatremia dilucional. (OMAR; CHARNIGO; GUGLIN, 2017)

Um estudo mostrou que a prevalência da hiponatremia em pacientes ambulatoriais com ICFER e ICFEP é semelhante e é um marcador independente de prognóstico em ambos, porém, é

somente um preditor de hospitalização para os pacientes com ICFER, mas não em pacientes com ICFEP. (ROSA et al., 2019)

Desse modo, como a hiponatremia é uma consequência da evolução natural da doença, diversos estudos estão sendo realizados para identificar as possíveis correlações entre os graus de sódio plasmático com prognóstico, indicador de gravidade, preditor de mortalidade a curto e longo prazo e evolução do tratamento. Muitos dos pacientes com hiponatremia possuem altas taxas de readmissão e mortalidade. Assim, a análise de sódio sérico está sendo de suma importância para a avaliação e da tomada de decisão para um melhor desfecho, além de avaliar se as medidas terapêuticas estão sendo bem utilizadas (MATSUE et al., 2017; ROSA et al., 2019; SCHRIER; SHARMA; SHCHEKOKHIKHIN, 2013; TASDEMIR et al., 2015).

3 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto que a hiponatremia tem como preditor de mortalidade ou prognóstico em pacientes portadores de ICC, tendo como objetivos específicos avaliar a evolução de pacientes com hiponatremia e ICC, identificar o perfil de pacientes com ICC que evoluem com um péssimo prognóstico devido à hiponatremia, identificar as possíveis diferenças de prognóstico e desfecho entre os pacientes com ICFER ou ICFEP e hiponatremia.

4 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

O seguinte estudo é uma revisão narrativa da literatura envolvendo paciente com ICC, sendo ela ICFER ou ICFEP, com hiponatremia. O método de pesquisa definido foi o PICO (*Population, Intervention, Comparison e Outcome*), pois este se mostrou o mais adequado para a nossa pesquisa. Utilizamos como população de estudo os pacientes portadores de hiponatremia com ICC e analisamos a mortalidade, prognóstico e tempo de internação.

Os critérios de inclusão e exclusão utilizados foram: estudos primários do tipo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais nos últimos 10 anos sobre pacientes que adquiriram ou se apresentaram com hiponatremia durante a hospitalização ou admissão e excluímos os artigos que relatam sobre outros distúrbios hidroeletrólíticos associados ou não abordaram sobre ICC e hiponatremia juntos e não avaliaram os desfechos estabelecidos. Além disso, desconsideramos os trabalhos que apresentaram viés metodológico e de bioestatística.

A pesquisa bibliográfica iniciou com um total de 511 artigos não duplicados em relação a base de dados. Foram excluídos 356 artigos em que nem o resumo relatava sobre hiponatremia e ICC, artigos que não abordavam em seu título hiponatremia e ICC, não analisaram desfecho primário focado no paciente. A partir disso, foi realizada a leitura completa dos 167 artigos. Desses artigos, 41 estudos foram excluídos por viés de seleção, 12 foram excluídos por viés de informação e 53 foram excluídos por viés de observação e 9 foram excluídos por erro bioestatística. Por fim, 40 artigos foram incluídos para nossa revisão.

Os bancos de dados utilizados em nossa pesquisa foram Pubmed, Cochrane e Lilacs. Os descritores utilizados foram [hyponatremia], [heart failure], [heart failure, diastolic], [heart failure, systolic], [cardiac dysfunction], [cardiac failure], [mortality], [prognosis], [survival], [survival analysis] pesquisados no Mesh.

O objetivo do presente estudo foi analisar os desfechos primário e secundário (mortalidade, sobrevida do paciente, internações, agravamento e correlacionar os prognósticos da ICFER e ICFEP com a hiponatremia).

5 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

O estudo de SAEPUDIN (2015) analisou 404 pacientes entre os anos 2011 a 2013 e demonstrou que as mortes intra-hospitalares foram mais presentes ($p < 0.001$) nos pacientes com hiponatremia. Cerca de 29,1% dos pacientes tiveram um péssimo desfecho, em comparação com os pacientes do grupo sem hiponatremia, onde 7,7% tiveram esse desfecho. Além disso, o estudo identificou em sua análise que a presença de hiponatremia durante a admissão não possuiu uma associação com a mortalidade intra-hospitalar, porém, quando ela continua durante a hospitalização uma relação começa a se apresentar (ODDS RATIO 3.473). As limitações do estudo foram que apenas os pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca do tipo congestiva, com CID10: I50.0, foram incluídos no estudo, portanto, outros tipos de insuficiência cardíaca não foram incluídos. Além disso, a hiponatremia foi avaliada somente pelo sódio sérico, não sendo assim possível a diferenciação em euvolêmico, hipovolêmico e hipervolêmico.

O estudo PARK (2017) tem como objetivo a avaliação do prognóstico e comparação entre os paciente com hiponatremia com ICFEP e ICFER, com isso, analisou cerca de 5103 pacientes com ICC durante os anos de 2011 a 2014 em 10 hospitais universitários da Coreia, sendo 3086 com ICFER e 1,284 com ICFEP e o restante sendo classificado como *borderline*, entre 40-50%

de fração de ejeção. O estudo mostrou que pacientes com hiponatremia tiveram mais desfechos ruins em ambiente intra-hospitalar em comparação daqueles sem hiponatremia (11,3% vs 4,5%, $p < 0.001$), além disso, também compara dentro dos subgrupos da ICFEP e ICEFER aqueles que tiveram hiponatremia e não tiveram (ICFEP 6,0% vs 1,9%, $p < 0.001$ e ICEFER 13,1% vs 4,9%, $p < 0.001$). O estudo possui algumas limitações por ser um estudo do tipo observacional, podendo sofrer alguns vieses e fatores de confusão, como a relação entre o nível sérico de sódio e desfechos clínicos, além disso, não foram medidos os parâmetros de atividade neuro-humorais como renina, aldosterona e norepinefrina, que poderiam fornecer mais informações. Além disso, o estudo de PARK et al. (2017) concluiu que a hiponatremia é um fator de risco para péssimos desfechos intra-hospitalares, porém, seu valor como prognóstico a longo prazo é limitado aos pacientes com ICEFER e não sendo útil para os pacientes com ICFEP.

Devido a essa conclusão, o estudo SATO (2019) foi elaborado apenas com pacientes com ICFEP e hiponatremia. Sendo realizado como um estudo observacional e retrospectivo por meio da análise dos dados de 500 pacientes, sendo eles divididos em controle (450 pacientes) e hiponatremia (50 pacientes), não possuindo grandes diferenças entre si, além da hiponatremia. No final do estudo, foi demonstrado que a hiponatremia na admissão dos pacientes com ICFEP era um preditor de mortalidade intra-hospitalar, porém, não possuía relação de prognóstico após a alta, concordando assim com os achado de PARK (2017). O estudo possui como limitações a utilização de um banco de dados onde não é possível a avaliação do sódio sérico após a alta, pequeno grupo de pesquisa e todos os fatores de vieses de um estudo observacional.

O estudo de WANG (2019) é uma meta análise com 8 estudos de coortes, totalizando 5714 pacientes. No estudo, os grupos não tiveram diferença estatística. Constatou-se que pacientes com a correção ou aumento da hiponatremia em até 2 mmol/L em pacientes com disfunção aguda do miocárdio tiveram um risco de mortalidade geral menor que o grupo controle que não teve melhora da hiponatremia. (RR = 0.65, 95% CI 0.53 - 0.80, $p < 0.001$).

O estudo AVCI (2017) foi realizado com 487 pacientes, sendo 143 pacientes com hiponatremia e 344 com normonatremia, portadores de ICEFER durante o ano de 2012 com o objetivo de analisar as causas de mortalidade e re-hospitalização dos pacientes durante 1 ano de acompanhamento e analisar como a hiponatremia durante a admissão ou adquirida durante a hospitalização interfere no prognóstico após a alta médica. Durante as análises, com acompanhamento de aproximadamente 330 dias, verificou-se que 29 pacientes (6%) morreram

durante esse período, além disso, a hiponatremia se associou com uma maior mortalidade durante 1 ano comparado com aqueles pacientes sem hiponatremia (14% vs 2,6%, $p < 0.001$), somando-se a isso, o tempo de internação hospitalar foi muito maior em pacientes com hiponatremia ($12,8 \pm 24,9$ dias vs $9,3 \pm 24,7$ dias, $p = 0.017$) e a taxa de reinternação por causa da ICC foi de 46,9% nos pacientes com hiponatremia e 33,7% nos pacientes classificados com normonatremia ($p = 0.005$). O estudo teve como algumas limitações a falta de coleta sobre dados das doses de medicamentos como diuréticos e tratamentos não farmacológicos como terapias de cardioversão, dessa forma, não é possível afirmar se houve alguma correlação dos dados e tratamentos utilizados nos pacientes.

O estudo PRICE (2016), realizado com a análise retrospectiva de 141 pacientes no hospital pediátrico do Texas entre os anos de 2007 a 2012, demonstrou que os pacientes com sódio sérico baixo apresentaram piores desfechos do que aqueles com sódio normal. Além disso, os pacientes que desenvolveram a hiponatremia no ambiente hospitalar tiveram maiores chances de desenvolverem os desfechos propostos pelo estudo, sendo eles a morte, transplante cardíaco ou suporte de circulação mecânica, em comparação com aqueles que não desenvolveram (41% vs 8%, $p = 0.002$). O estudo também mostrou que ao se tratar os pacientes com hiponatremia durante a admissão e elevar 1 mmol/L de sódio em comparação com o sódio sérico anterior as chances de desfecho diminuem em 9,9% (OR 0.901, 95% CI 0.830 - 0.979, $p = 0.014$).

O estudo de ALEM (2020) foi observacional realizado com 241 pacientes com idade 60.61 ± 12.63 (95% CI; 59.01, 62.22). Pacientes tinham prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (70.9%) junto com insuficiência cardíaca de causa isquêmica. Numa análise de subgrupo, o estudo constatou que pacientes com hiponatremia e insuficiência cardíaca NYHA 3-4 tiveram o pior prognóstico, tendo uma curva de sobrevida significativamente menor que os outros subgrupos. As limitações do estudo foram a dificuldade de corrigir o sódio de acordo com a glicose, a falta de peptídeo natriurético, falta de eletrocardiogramas para diagnosticar possíveis causas fatais e estudar a hiponatremia como um subgrupo.

O estudo de MA (2018) é uma metanálise com estudos de coortes abordando a hiponatremia e doença coronariana aguda em curto prazo e longo prazo. Os resultados foram de um maior risco de desenvolver insuficiência cardíaca de pacientes com hiponatremia e doença coronariana aguda em relação ao grupo controle. Além disso, os pacientes com hiponatremia e doença coronariana tiveram mortalidade aumentada em relação ao controle tanto no curto prazo

(RR: 2.18 [95% CI: 1.96 - 2.42]; $P < 0.001$) e no longo prazo (HR: 1.74; 95%CI: 1.56–1.942; $P < 0.001$).

O estudo de GIVI (2018) é um estudo observacional coorte prospectivo com 1223 pacientes com insuficiência cardíaca hospitalizados. O estudo mostrou possíveis preditores de mortalidade intra-hospitalar, como a hiponatremia (HR 1.57, $p < 0.001$). A hiponatremia foi considerada um dos preditores medidos com maior relevância para o desfecho do paciente.

O estudo de OMAR (2016) demonstrou que, por meios das estimativas de Kaplan-Meier e com um período de acompanhamento de 6 meses que a hiponatremia identificada na admissão possui uma maior frequência de desfechos ruins como morte e re-hospitalizações (Breslow chi-quadrado 4.239, $p = 0,04$) no início, no meio (Tarone chi-quadrado 4.379, $p = 0,036$) e no final (Log-rank chi-quadrado 4.849, $p = 0,034$) do acompanhamento comparado com pacientes com hiponatremia adquirida no hospital.

O estudo de MWITA (2017) é um estudo observacional com 231 592 pacientes. Os pacientes admitidos no estudo tinham o diagnóstico de Insuficiência Cardíaca ou foram diagnosticados no hospital pelos critérios da *European Society of Cardiology* (ESC). Na admissão foram usados a classificação da *New York Heart Association* (NYHA). O estudo mostrou que a hiponatremia estava relacionada à mortalidade intra-hospitalar em 10,9% dos pacientes ($p = 0.023$) e a hiponatremia foi significativamente associada com a mortalidade após 180 dias da admissão ($p = 0.010$).

O estudo de ELFAR (2017) é uma revisão integrativa sobre a insuficiência cardíaca (IC). Foi constatado que a hiponatremia tem o um valor prognóstico menor que peptídeo natriurético tipo B (BNP). Todavia, pacientes que tinham uma insuficiência cardíaca grave tiveram a hiponatremia mais associada a um prognóstico pior, sendo teorizado se pacientes mais graves teriam a ativação neuro-humoral como último recurso. Portanto, a hiponatremia teria maior valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca grave.

O estudo de SATO (2013) é um estudo do tipo coorte multicêntrico que incluiu pacientes com IC segundo o critério de Framingham e pacientes maiores ou iguais a 20 anos usando 4837 pacientes. A hiponatremia (< 135 mEq/L) foi observada em 11,6% dos pacientes ($n=561$). Pacientes com hiponatremia e IC foram relacionados a 76,2% das mortes por causa cardíaca, comparado a 68% dos pacientes com normonatremia com IC. Achados secundários foram a

pressão arterial dos pacientes com hiponatremia e IC mais baixa comparado ao grupo com normonatremia, junto com aumento significativo do BNP nas coletas de sangue.

O estudo de FILIPPATOS (2013) é uma revisão integrativa que relatou a associação de 5-50% de chance de mortalidade em pacientes com hiponatremia e IC. Além disso, foi relatado que houve um aumento no tempo de hospitalização, aumento no número de complicações e aumento do número de re-hospitalizações. Portanto, pacientes com hiponatremia e IC tiveram pior prognóstico. Além disso, foi visto que o tratamento da hiponatremia em pacientes com IC não teve diferença nos prognósticos.

O estudo de SHAH (2019) é uma revisão sistemática que demonstrou aumento da mortalidade em pacientes com hiponatremia e IC tanto no curto prazo quanto no longo prazo, além do aumento de re-hospitalizações. Portanto, houve a conclusão que pacientes com IC e hiponatremia desenvolviam piores prognósticos.

O estudo de TEE (2020) é uma revisão integrativa sobre a hiponatremia e IC. Esse estudo faz uma revisão, mostrando que a hiponatremia foi maior fator de risco para mortalidade do que a normonatremia. Os pacientes com hiponatremia e IC tiveram piora tanto no curto prazo como no longo prazo, além de piora nos desfechos clínicos secundários, como re-hospitalizações e aumento no tempo de internação.

O estudo de HAUPTMAN (2012) é uma revisão que descreve o prognóstico de pacientes com hiponatremia e IC. É relatado que a hiponatremia é um preditor de prognóstico, tanto para mortalidade quanto para qualidade de vida, pois a hiponatremia foi vista com riscos de re-hospitalização. Além disso, a creatinina foi vista também como um fator de prognóstico. Assim, o valor de prognóstico do sódio é maior quando usado de forma contínua.

O estudo de BAVISHI (2014) é um estudo retrospectivo do tipo coorte com 8862 pacientes com IC. No estudo geral, 13,5% dos pacientes eram hiponatrêmicos. Em ambos os grupos de IC de fração reduzida e IC de fração preservada, pacientes hiponatrêmicos eram mais jovens e com mais comorbidades que o grupo sem hiponatremia. Além disso, os pacientes com hiponatremia e IC de fração reduzida com HR de 1.18 (95% CI 1.07 - 1.31, $p < 0.001$) tinham maior histórico de re-hospitalizações nos últimos 2 anos; e apresentavam uma IC com o estado de pior prognóstico. Os pacientes com hiponatremia estiveram associados com a mortalidade tanto IC de Fração Reduzida (HR 1.26, 95% CI 1.11 - 1.44, $p < 0.001$) e IC de Fração preservada. (HR 1.40, 95% CI 1.12 - 1.75, $p = 0.004$).

O estudo de LEE (2018) é um estudo de caso-controle com 116 pacientes no grupo caso, os quais apresentavam IC e hiponatremia grave ($<130\text{mmol/L}$), e 232 pacientes no grupo controle, os quais apresentavam apenas IC. Pacientes com hiponatremia e com Disfunção do Ventrículo Direito exibiu maior valor prognóstico para morte (HR 2.20, 95% CI 1.53 - 3.15, $p < 0.001$). Portanto, hiponatremia persistente e Disfunção do Ventrículo Direito tiveram o pior prognóstico.

O estudo de YOO (2015) é um estudo retrospectivo com 1,470 pacientes com IC com fração sistólica de ejeção menor que 45%. Nível de Sódio da admissão foi de $138 \pm 4.7\text{ mmol/L}$. 247 pacientes (16.8%) tinham hiponatremia definida como $\text{Na}^+ < 135\text{ mmol/L}$. A mortalidade em 12 meses de observação foi maior nos pacientes hiponatrêmicos (27.9% vs. 14.6%, $p < 0.001$), e a hiponatremia foi um preditor independente de mortalidade em 12 meses (HR, 1.72; 95% CI, 1.12 - 2.65).

O estudo de SHCHEKOKHIKHIN (2013) é um estudo prospectivo do tipo coorte com um total de 5347 pacientes com o diagnóstico de IC no período de 7 anos. Hiponatremia foi definida como valor sérico de Sódio de $\leq 135\text{ mEq/L}$ na admissão e durante a internação. Foram identificados em 2341 pacientes de 5347 pacientes admitidos. A hiponatremia com ICC foi associada com aumento da mortalidade, tempo de internação em curto e longo prazo e piora da perda renal {[Hiponatremia na Admissão – OR 1.7 (95% CI, 1.3–2.3)] e [Hiponatremia Hospitalar - OR 1.6 (95% CI, 1.3–2.1)]}.

O estudo de ARÉVALO LORIDO (2013) é um estudo prospectivo do tipo coorte multicêntrico com acompanhamento de 1 ano. Foram incluídos 973 pacientes com ICC, dos quais 15,1% dos pacientes apresentavam hiponatremia concomitante. A mortalidade ocorreu em 73 (11.4%) pacientes com sódio normal e em 24 (20.7%) com hiponatremia ($p < 0.006$). Portanto, depois dos ajustes de variabilidade, não foi visto associação da hiponatremia e mortalidade.

O estudo de HIKI (2018) é um estudo prospectivo de 584 pacientes com IC, 208 pacientes (35.6%) foram identificados tendo nível de sódio sérico $135\text{ mas} < 140\text{ mmol/L}$ e 99 pacientes (16.9%) foram identificados como tendo nível de sódio sérico $< 135\text{ mmol/L}$. Na análise multivariável, os pacientes com nível de sódio sérico $< 135\text{ mmol/L}$ tiveram risco aumentado para desfechos clínicos, como mortalidade e re-hospitalização, comparados com o grupo de nível do sódio sérico 140 mmol/L (HR 1.91; 95% CI, 1.42-2.57; $P < 0.001$). Além disso, os valores constantes de sódio sérico foram significativamente relacionados ao risco de desfechos clínicos (HR, 0.95; 95% CI, 0.93-0.97; $P < 0.001$), teorizando uma possível associação dose-dependente.

O estudo de BURKHARDT (2015) é um estudo prospectivo de 3558 pacientes, idade 25–74 anos, 2000–2008, todos com quadro de IC. Hiponatremia foi definida como nível de sódio sérico abaixo de 136 mmol/l, foi presente em 658 (18.5%). Durante o acompanhamento no período de 6 anos (4.0–8.2 anos), 526 pacientes (14.8%) morreram. Hiponatremia foi significativamente associada com mortalidade ao longo prazo por 83% maior de risco. Após o ajuste, a hiponatremia se manteve como um forte preditor de mortalidade no longo prazo (HR 1.61; 95% CI 1.32–1.97).

O estudo de LEE (2012) é um estudo coorte prospectivo com 2888 pacientes internados com insuficiência cardíaca com 575 pacientes apresentando hiponatremia. Foi demonstrado que os pacientes com hiponatremia persistente apresentavam piores desfechos, como a morte (HR 1.866, $p < 0.001$ comparando com normonatremia), em comparação com os pacientes que apresentavam uma melhora do quadro de hiponatremia (HR 1.385, $p = 0.032$ comparando com normonatremia).

O estudo de OMAR (2018) utilizou os dados do ensaio ESCAPE para estudar se o aumento do sódio sérico durante o acompanhamento de 3 dias está associada a desfechos favoráveis em comparação com pacientes com hiponatremia na admissão, ambos sendo admitidos com ICC, e assim ao final do 3 dia foi relatado que o grupo que não apresentou mudanças ou apresentou uma redução comparando ao valor inicial apresentaram uma maior frequência de reinternação devido a ICC (60,9% vs. 41,9%, $p = 0.073$) e uma maior frequência de desfechos compostos de morte, reinternação e transplante cardíaco (89,1% vs. 67,4%, OR 1.779, $p = 0.017$).

Baseado nos resultados dos estudos, a hiponatremia foi significativamente associada com mortalidade de curto prazo e de longo prazo nos pacientes com Insuficiência Cardíaca. Os estudos mostram que outros desfechos clínicos foram mais presentes no grupo de pacientes com hiponatremia em relação aos grupos sem hiponatremia. Esses outros desfechos foram, principalmente, o número de re-hospitalizações, aumento no tempo de internação e qualidade de vida. Pacientes com ICC de fração reduzida, comparado a ICC de fração preservada tinham um pior prognóstico em mortalidade e re-hospitalização quando associados a hiponatremia.

Vários mecanismos contribuem para o nível baixo de sódio nesses pacientes como ativação neuro-humoral causada pelo baixo volume sistólico, secreção não osmótica de vasopressina com retenção de água, causando hiponatremia dilucional. O nível de sódio sérico

pode afetar os potenciais de membrana das células cardíacas, que altera a formação de proteínas, enzimas e excitação muscular. Essa alteração pode afetar permanentemente o organismo, justificando a não melhora dos pacientes com a normalização ou melhora da hiponatremia.

Portanto, a hiponatremia (<135 mmol) é um preditor de mortalidade e prognóstico para pacientes com ICC, principalmente de fração reduzida. A hiponatremia quando avaliada de forma contínua tem um valor significativo maior para o prognóstico. Todavia, a hiponatremia não pode ser usada de forma única para definir o prognóstico dos pacientes com ICC. Assim, a hiponatremia quando presente em pacientes com ICC devem ser monitorados frequentemente e com mais cuidado, pois, como mostrado acima, a hiponatremia foi associada a piores desfechos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sódio sérico é um dos exames mais básicos quando se pede os eletrólitos plasmáticos, dessa forma, seu uso como preditor de prognóstico e mortalidade é de grande valia, pois, não exige exames mais complexos e caros, além de ser possível sua medição em praticamente todos os hospitais bem preparados. Dessa forma, a identificação da hiponatremia em pacientes com ICC se mostra de grande importância devido a sua rapidez e economicamente viável. A hiponatremia na ICC é cada vez mais abordada em pesquisas e todas elas vêm demonstrando sua grande importância na evolução do paciente a curta e longo prazo.

Dessa forma, fica-se evidente que pacientes com hiponatremia na admissão possuem uma pior taxa de desfechos em comparação com os pacientes com hiponatremia adquirida no hospital, porém, deve-se sempre lembrar que pacientes que apresentam hiponatremia após a admissão podem estar sofrendo de um uso exagerado de diuréticos tiazídicos, porém, jamais devemos descartar a hipótese de uma piora do quadro do paciente. Dessa forma, deve-se sempre olhar toda a clínica do paciente, evolução e a utilização de doses exageradas ou subdoses.

Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi alcançado uma vez que nos diversos trabalhos avaliados, mesmo considerando-se os ocasionais vieses, foi demonstrado que a hiponatremia pode ser usada como um preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca possuindo, assim, uma grande relevância na prática médica.

REFERÊNCIAS

- ABEBE, T. B. et al. The prognosis of heart failure patients: Does sodium level play a significant role? **PLoS ONE**, v. 13, n. 11, p. e0207242, 8 nov. 2018.
- ALEM, M. M. Predictors of Mortality in Patients with Chronic Heart Failure: Is Hyponatremia a Useful Clinical Biomarker? **International Journal of General Medicine**, v. 13, p. 407–417, 20 jul. 2020.
- ARÉVALO LORIDO, J. C. et al. Hyponatremia as predictor of worse outcome in real world patients admitted with acute heart failure. **Cardiology Journal**, v. 20, n. 5, p. 506–512, 2013.
- AVCI, B. K. et al. Relation between serum sodium levels and clinical outcomes in Turkish patients hospitalized for heart failure: a multi-center retrospective observational study. **Anatolian Journal of Cardiology**, v. 17, n. 1, p. 2–7, jan. 2017.
- BALLING, L. et al. Hyponatraemia at hospital admission is a predictor of overall mortality. **Internal Medicine Journal**, v. 45, n. 2, p. 195–202, 2015.
- BAVISHI, C. et al. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. **The American Journal of Cardiology**, v. 113, n. 11, p. 1834–1838, 1 jun. 2014.
- BURKHARDT, K. et al. Hyponatraemia on admission to hospital is associated with increased long-term risk of mortality in survivors of myocardial infarction. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 22, n. 11, p. 1419–1426, nov. 2015.
- ELFAR, A.; SAMBANDAM, K. K. The Basic Metabolic Profile in Heart Failure-Marker and Modifier. **Current Heart Failure Reports**, v. 14, n. 4, p. 311–320, ago. 2017.
- FILIPPATOS, T. D.; ELISAF, M. S. Hyponatremia in patients with heart failure. **World Journal of Cardiology**, v. 5, n. 9, p. 317–328, 26 set. 2013.
- GIVI, M. et al. Survival rate and predictors of mortality in patients hospitalised with heart failure: a cohort study on the data of Persian registry of cardiovascular disease (PROVE). **Postgraduate Medical Journal**, v. 94, n. 1112, p. 318–324, jun. 2018.
- HAUPTMAN, P. J. Clinical challenge of hyponatremia in heart failure. **Journal of Hospital Medicine**, v. 7 Suppl 4, p. S6-10, abr. 2012.
- HIKI, M. et al. Relationship Between Serum Sodium Level Within the Low-Normal Range on Admission and Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. **International Heart Journal**, v. 59, n. 5, p. 1052–1058, 26 set. 2018.
- HOLLAND-BILL, L. et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279508 acutely hospitalized patients. **European Journal of Endocrinology**, v. 173, n. 1, p. 71–81, jul. 2015.

- KUSAKA, H. et al. Low-Normal Serum Sodium and Heart Failure-Related Events in Patients With Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 80, n. 2, p. 411–417, 2016.
- LEE, H. et al. Hyponatraemia and its prognosis in acute heart failure is related to right ventricular dysfunction. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 104, n. 20, p. 1670–1677, out. 2018.
- LEE, S. E. et al. Improvement of hyponatraemia during hospitalisation for acute heart failure is not associated with improvement of prognosis: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) registry. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 98, n. 24, p. 1798–1804, dez. 2012.
- LOMBARDI, G. et al. Sodium Fluctuations and Mortality in a General Hospitalized Population. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 44, n. 4, p. 604–614, 2019.
- MA, Q.-Q. et al. Short- and long-term prognostic value of hyponatremia in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 13, n. 3, p. e0193857, 2 mar. 2018.
- MATSUE, Y. et al. Prognostic importance of sodium level trajectory in acute heart failure. **Heart and Vessels**, v. 32, n. 12, p. 1498–1505, dez. 2017.
- MWITA, J. C. et al. Presentation and mortality of patients hospitalised with acute heart failure in Botswana. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 28, n. 2, p. 112–117, 23 abr. 2017.
- OMAR, H. R.; CHARNIGO, R.; GUGLIN, M. Prognostic Significance of Discharge Hyponatremia in Heart Failure Patients With Normal Admission Sodium (from the ESCAPE Trial). **The American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 4, p. 607–615, 15 ago. 2017.
- OMAR, H. R.; GUGLIN, M. Community acquired versus hospital acquired hyponatremia in acute heart failure: Association with clinical characteristics and outcomes. **International Journal of Cardiology**, v. 225, p. 247–249, 15 dez. 2016.
- OMAR, H. R.; GUGLIN, M. Rise of first follow-up sodium in patients hospitalized with acute heart failure is associated with better outcomes. **International Journal of Cardiology**, v. 269, p. 201–206, 15 out. 2018.
- PARK, J. J. et al. Short and long-term prognostic value of hyponatremia in heart failure with preserved ejection fraction versus reduced ejection fraction: An analysis of the Korean Acute Heart Failure registry. **International Journal of Cardiology**, v. 248, p. 239–245, 1 dez. 2017.
- PRICE, J. F. et al. Incidence, Severity, and Association With Adverse Outcome of Hyponatremia in Children Hospitalized With Heart Failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 118, n. 7, p. 1006–1010, 1 out. 2016.
- RODRIGUEZ, M. et al. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. **Current Cardiology Reviews**, v. 15, n. 4, p. 252–261, 2019.

ROSA, G. M. et al. Predictors of cardiovascular outcome and rehospitalization in elderly patients with heart failure. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 49, n. 2, p. e13044, fev. 2019.

RUSINARU, D. et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis(†): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). **European Journal of Heart Failure**, v. 14, n. 10, p. 1139–1146, out. 2012.

SAEPUDIN, S.; BALL, P. A.; MORRISSEY, H. Hyponatremia during hospitalization and in-hospital mortality in patients hospitalized from heart failure. **BMC cardiovascular disorders**, v. 15, p. 88, 14 ago. 2015.

SATO, N. et al. Hyponatremia and in-hospital mortality in patients admitted for heart failure (from the ATTEND registry). **The American Journal of Cardiology**, v. 111, n. 7, p. 1019–1025, 1 abr. 2013.

SATO, Y. et al. Hyponatremia at discharge is associated with adverse prognosis in acute heart failure syndromes with preserved ejection fraction: a report from the JASPER registry. **European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care**, v. 8, n. 7, p. 623–633, out. 2019.

SCHRIER, R. W.; SHARMA, S.; SHCHEKOKHIKHIN, D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? **Nature Reviews. Nephrology**, v. 9, n. 1, p. 37–50, jan. 2013.

SHAH, V.; JAHAN, N. Prognostic Significance of Hyponatremia in ST-elevation Myocardial Infarction/Heart Failure Patients. **Cureus**, v. 11, n. 9, p. e5673, 16 set. 2019.

SHCHEKOKHIKHIN, D. Y. et al. Outcome differences in community- versus hospital-acquired hyponatremia in patients with a diagnosis of heart failure. **Circulation. Heart Failure**, v. 6, n. 3, p. 379–386, maio 2013.

TASDEMIR, V. et al. Hyponatremia in the outpatient setting: clinical characteristics, risk factors, and outcome. **International Urology and Nephrology**, v. 47, n. 12, p. 1977–1983, dez. 2015.

TEE, S. L. et al. Hyponatraemia in heart failure. **Internal Medicine Journal**, v. 50, n. 6, p. 659–666, jun. 2020.

VERBRUGGE, F. H. et al. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 5, p. 480–492, 10 fev. 2015.

VICENT, L. et al. Prognostic impact of hyponatraemia and hypernatraemia at admission and discharge in heart failure patients with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. **Internal Medicine Journal**, v. 51, n. 6, p. 930–938, 2021.

WANG, J.; ZHOU, W.; YIN, X. Improvement of hyponatremia is associated with lower mortality risk in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of cohort studies. **Heart Failure Reviews**, v. 24, n. 2, p. 209–217, mar. 2019.

YOO, B.-S. et al. Prognostic value of hyponatremia in heart failure patients: an analysis of the Clinical Characteristics and Outcomes in the Relation with Serum Sodium Level in Asian Patients Hospitalized for Heart Failure (COAST) study. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 30, n. 4, p. 460–470, jul. 2015.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaríamos de agradecer imensamente e dedicar essa dissertação as seguintes pessoas:

As nossas famílias, Marco Tulio, Solange Maria, Pedro Henrique, João Eudes, Carla Carlos, Henrique Carlos e Felipe Carlos.

E aos nossos amigos que nos ajudaram nessa jornada.

Agradecemos especialmente ao Dr. Denis Parry, pela paciência, pela dedicação e por não ter desistido do nosso trabalho e sempre disponível a qualquer momento para nos ajudar.