

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCAS WAGNER GORTZ

DISNATREMIAS NA ADMISSÃO HOSPITALAR:
PREVALÊNCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MORBIMORTALIDADE.
UM ESTUDO RETROSPECTIVO E MULTICÊNTRICO EM HOSPITAIS BRASILEIROS

CURITIBA

2021

LUCAS WAGNER GORTZ

DISNATREMIAS NA ADMISSÃO HOSPITALAR:
PREVALÊNCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MORBIMORTALIDADE.
UM ESTUDO RETROSPECTIVO E MULTICÊNTRICO EM HOSPITAIS BRASILEIROS

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre em Medicina
Interna, no Curso de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade Federal do
Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio de Carvalho

Coorientador: Prof. Me. Hugo Manuel Paz
Morales

CURITIBA

2021

G675 Gortz, Lucas Wagner

Disnatremias na admissão hospitalar: prevalência, características clínicas e morbimortalidade : um estudo retrospectivo e multicêntrico em hospitais brasileiros [recurso eletrônico] / Lucas Wagner Gortz. – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Mauricio de Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Hugo Manuel Paz Morales

1. Sódio. 2. Hipernatremia. 3. Hiponatremia. 4. Sinais vitais. 5. Hospitalização. I. Carvalho, Maurício de. II. Morales, Hugo Manuel Paz. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: QV 273

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **LUCAS WAGNER GORTZ** intitulada: **"DISNATREMIAS NA ADMISSÃO HOSPITALAR: PREVALÊNCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E MORBIMORTALIDADE. UM ESTUDO RETROSPECTIVO E MULTICÊNTRICO EM HOSPITAIS BRASILEIROS."**, sob orientação do Prof. Dr. MAURICIO DE CARVALHO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 03 de Setembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

05/09/2021 20:19:49.0

MAURICIO DE CARVALHO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

03/09/2021 11:44:15.0

FELLYPE DE CARVALHO BARRETO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

03/09/2021 19:22:10.0

GUSTAVO LENCI MARQUES

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ- PUCPR)

AGRADECIMENTOS

À minha linda família: ao meu amado filho, pelo incentivo em sua doçura e curiosidade em explorar o mundo; à minha amada esposa, pelo carinho, companheirismo e dedicação no dia a dia de nossa caminhada juntos. Pela superação de tantos obstáculos.

Aos meus queridos familiares, em especial minha mãe e meu pai, pela assistência irretribuível desde minhas primeiras memórias, e por me darem o maior presente que eu poderia receber. À minha irmã e ao meu cunhado, pela compreensão e apoio fornecidos.

À Dra. Camila Fachin e Dr. Andre Bradley, pelo exemplo de profissionalismo e comprometimento absoluto com minha família, e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Mauricio de Carvalho, pela inspiração, amizade e orientação durante todo período de convivência. Pelo exemplo de profissionalismo e de constante aprendizado. Pelas inúmeras oportunidades de crescimento.

Ao Prof. Dr. Odery Ramos Júnior, pelo incentivo desde a graduação, pela amizade e especialmente pelo apoio nos últimos tempos.

Aos colegas do grupo Laura, Dr. Hugo Morales, Leonardo Kume, Prof. Felipe Barletta, Dra. Bruna Fornazari e Prof. Dr. Murilo Guedes: minha sincera gratidão pela generosidade, e admiração pela busca de inovação.

Ao Dr. Giovanni Breda e Dr. Rodrigo Kruger, principalmente pela colaboração durante o enfrentamento à pandemia de COVID-19.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Aos amigos e colegas da área da saúde, médicos, professores, estudantes, residentes e chefias do hospital e da universidade.

Aos pacientes, a quem buscamos constantemente melhor atender.

A new idea must not be judged by its immediate results.

Nikola Tesla

RESUMO

Introdução: Disnatremias são distúrbios eletrolíticos comuns em pacientes hospitalizados e têm sido associadas a piores desfechos clínicos. No entanto, o surgimento das disnatremias em relação à hospitalização é escassamente descrito e poucos estudos abordam a prevalência de disnatremias na admissão hospitalar. Neste estudo, objetivou-se descrever a prevalência de disnatremias adquiridas na comunidade e explorar suas associações com características e desfechos clínicos, incluindo sinais vitais, em uma coorte retrospectiva multicêntrica. **Métodos:** Os dados de registros eletrônicos de saúde de pacientes hospitalizados no Brasil foram fornecidos por Laura® (Curitiba, PR, Brasil). Foram incluídos pacientes com sódio sérico disponível no período de 24h a partir da admissão hospitalar. A prevalência de disnatremias foi definida como sódio sérico <135 mEq/mL (hiponatremia) ou >145 mEq/mL (hipernatremia). As associações entre sinais vitais nas primeiras 24h da admissão hospitalar e disnatremias foram exploradas em modelos logísticos. Desfechos de sobrevivência foram descritos em curvas de Kaplan-Meier. **Resultados:** De janeiro de 2019 a dezembro de 2020, 19.606 pacientes foram selecionados e 3.933 (20,1%) foram admitidos com disnatremias. A prevalência de hipo e hipernatremia foi de 17,2 e 2,9%, respectivamente. Pacientes com disnatremias eram mais idosos, com menor taxa de filtração glomerular, e níveis mais elevados de ureia. A permanência hospitalar, a taxa de transferência para a UTI e a mortalidade foram maiores no grupo com disnatremias ($P<0,0001$). Médias de frequência cardíaca e temperatura nas primeiras 24h de admissão associaram-se à hiponatremia, enquanto médias de frequência cardíaca e respiratória estiveram associadas à hipernatremia. **Conclusão:** Demonstrou-se que as disnatremias são comuns na admissão hospitalar, relacionam-se a desfechos clínicos desfavoráveis, e estão associadas a sinais vitais alterados nas primeiras 24h de hospitalização. Esses resultados sugerem que disnatremias podem ser potenciais preditores de deterioração clínica precoce na admissão hospitalar.

Palavras-chave: Sódio, Hiponatremia, Hipernatremia, Sinais Vitais, Hospitalização.

ABSTRACT

Background: Dysnatremias are common electrolyte disorders among hospitalized patients and have been associated with worse clinical outcomes. However, the timing of dysnatremias development in relation to index hospitalization is poorly described and few studies address the prevalence of dysnatremias at hospital admission. This study sought to describe the prevalence of community-acquired dysnatremias and explore their associations with clinical characteristics and outcomes, including vital signs, in a multicentric retrospective cohort. **Methods:** Data from electronic health records of patients hospitalized in Brazil were provided by Laura® (Curitiba, PR, Brazil). Patients with serum sodium available within 24h of hospital admission were included. Prevalence of dysnatremias was defined as serum sodium <135 mEq/mL (hyponatremia) or >145 mEq/mL (hypernatremia). The associations between vital signs in the first 24h of hospital admission and dysnatremias were explored in logistic models. Survival outcomes were described in Kaplan-Meier curves. **Results:** From January 2019 to December 2020, 19,606 patients were selected and 3,933 (20.1%) were admitted with dysnatremias. Prevalence of hypo and hypernatremia was 17.2 and 2.9%, respectively. Patients with dysnatremias were older, had worse glomerular filtration rate, and increased urea levels. Hospital length of stay, ICU transfer rate, and mortality were higher in the group with dysnatremias ($P<0.0001$). Mean heart rate and temperature in the first 24h of admission were associated with hyponatremia, while mean heart rate and respiratory rate were associated with hypernatremia. **Conclusion:** We demonstrate that dysnatremias are common at hospital admission and are associated with unfavorable clinical outcomes. They are also associated with abnormal vital signs in the first 24h of hospitalization. These results suggest that dysnatremias may be potential predictors of early clinical deterioration at hospital admission.

Keywords: Sodium, Hyponatremia, Hypernatremia, Vital Signs, Hospitalization.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – TEMPO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR DE ACORDO COM SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM ESTUDO POR WOITOK <i>ET AL.</i> (2020).....	18
FIGURA 2 – TAXA DE MORTALIDADE DE ACORDO COM CATEGORIAS DE SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO NUMA POPULAÇÃO NÃO SELECIONADA EM ESTUDO POR CHI <i>ET AL.</i> (2021).	18
FIGURA 3 – TRAJETÓRIAS DE RISCO RELATIVO PARA INSTABILIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA AGREGADAS PARA CASOS (LINHAS SÓLIDAS) E CONTROLES (LINHAS PONTILHADAS) EM ESTUDO POR CHEN <i>ET AL.</i> (2017): A) PRIMEIRAS 4 HORAS DE ADMISSÃO; B) PRIMEIRAS 4 HORAS ANTES DA INSTABILIDADE.....	24
FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE EPISÓDIOS DE TAQUICARDIA POR TAXA, DURAÇÃO E INTERVALO EM ESTUDO POR YOON <i>ET AL.</i> (2019).	25
FIGURA 5 – AVALIAÇÃO DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS EM 90 DIAS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA DE ACORDO COM SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO HOSPITALAR EM ESTUDO POR GAO <i>ET AL.</i> (2019): A) ESTIMATIVAS NÃO PARAMÉTRICAS DE MORTALIDADE, AJUSTADAS PARA IDADE E SEXO; B) CURVA DE KAPLAN-MEIER.....	28
FIGURA 6 – <i>HAZARD RATIOS</i> PARA MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS DE ACORDO COM SÓDIO BASAL DE PACIENTES AMBULATORIAIS EM ESTUDO POR CHIU <i>ET AL.</i> (2016) APÓS AJUSTE PARA FATORES DE CONFUSÃO	29
FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA EXEMPLIFICANDO INFORMAÇÕES DE <i>DASHBOARD</i> AO LADO DO LOGOTIPO DE LAURA®.	35
FIGURA 8 – REPRESENTAÇÃO DA UTILIZAÇÃO AO VIVO DE <i>DASHBOARD</i> FORNECIDO POR LAURA® EM: A) AMBIENTE DE ENFERMARIA HOSPITALAR; B) TELA DE SMARTPHONE EM AMBIENTE DE TRABALHO.....	35
FIGURA 9 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DE PACIENTES NOS GRUPOS.....	39
FIGURA 10 – CURVAS DE KAPLAN-MEIER REPRESENTANDO MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR DE ACORDO COM DOSAGEM DE SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO. A) MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR POR TODAS AS CAUSAS; B) MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR AO CENSURAR EVENTOS DE ÓBITO DE PACIENTES ADMITIDOS/TRANSFERIDOS NA UTI.....	46

FIGURA 11 – *FOREST PLOTS* DE MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DAS MÉDIAS DOS SINAIS VITAIS DE ACORDO COM DOSAGEM DE SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO. A) HIPONATREMIA; B) HIPERNATREMIA. 49

FIGURA 12 – *FOREST PLOTS* DE MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DE ANORMALIDADES DE SINAIS VITAIS DE ACORDO COM DOSAGEM DE SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO. A) HIPONATREMIA; B) HIPERNATREMIA. 50

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – INTERVALO DE REFERÊNCIA DE SINAIS VITAIS, GLICEMIA CAPILAR E SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO.	34
TABELA 2 – AJUSTE EMPÍRICO DE INTERVALOS PARA VALORES <i>OUTLIERS</i> DE RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS.....	36
TABELA 3 – AJUSTE EMPÍRICO DE INTERVALOS PARA VALORES <i>OUTLIERS</i> DE LEITURAS DE SINAIS VITAIS.....	37
TABELA 4 – PERFIL DEMOGRÁFICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS GRUPOS.	40
TABELA 5 – AGRUPAMENTO DE CÓDIGOS CID-10 EM CAPÍTULOS.....	41
TABELA 6 – RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS ADICIONAIS. ...	43
TABELA 7 – ANÁLISE UNIVARIADA ENTRE HIPO OU HIPERNATREMIA COM NORMONATREMIA DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS CLÍNICOS DA COORTE.	45
TABELA 8 – MÉDIAS E PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ANORMALIDADES EM SINAIS VITAIS, GLICEMIA CAPILAR E SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO.....	47
TABELA 9 – MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DAS MÉDIAS E ANORMALIDADES DOS SINAIS VITAIS DE HIPONATREMIA COMPARADA COM NORMONATREMIA.....	51
TABELA 10 – MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DAS MÉDIAS E ANORMALIDADES DOS SINAIS VITAIS DE HIPERNATREMIA COMPARADA COM NORMONATREMIA.....	51

LISTA DE SIGLAS

μL = Microlitro

ALT = Aspartato aminotransferase

AST = Alanina aminotransferase

bpm = Batimentos por Minuto

BUN = *Blood Urea Nitrogen*

dL = Decilitro

DP = Desvio Padrão

DRC = Doença Renal Crônica

FC = Frequência Cardíaca

FR = Frequência Respiratória

g = Grama

h = Hora

I.C. = Insuficiência Cardíaca

IC = Intervalo de Confiança

IQR = Intervalo Interquartil

L = Litro

mEq = Miliequivalente

mg = Miligrama

min = Minuto

mL = Mililitro

mmHg = Milímetros de Mercúrio

mmoL = Milimol

mOsm = Miliosmol

mrpm = Movimentos Respiratórios por Minuto

NYHA = *New York Heart Association*

OR = *Odds Ratio*

PA = Pressão Arterial

PAD = Pressão Arterial Diastólica

PAM = Pressão Arterial Média

PAS = Pressão Arterial Sistólica

RES = Registro Eletrônico de Saúde

SpO₂ = Saturação Periférica de Oxigênio

T = Temperatura

TFG = Taxa de Filtração Glomerular

TFGe = Taxa de Filtração Glomerular estimada

UTI = Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 INTRODUÇÃO	15
1.2 OBJETIVOS	20
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 DISNATREMIAS E SINAIS VITAIS EM POPULAÇÕES SELECIONADAS	21
2.2 DISNATREMIAS E SINAIS VITAIS EM POPULAÇÕES NÃO SELECIONADAS	22
2.3 APLICAÇÃO DE MODELOS BASEADOS EM REGISTRO DE SINAIS VITAIS PARA DETECÇÃO DE PIORA CLÍNICA	23
2.4 DISNATREMIAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS	26
2.5 DISNATREMIAS, TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA E DOENÇA RENAL	27
3 MÉTODOS	30
3.1 DESENHO DO ESTUDO, CENÁRIO, COLETA DE DADOS E PARTICIPANTES	30
3.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão	31
3.2 DEFINIÇÕES, DESFECHOS CLÍNICOS E VARIÁVEIS	32
3.2.1 Definições de Disnatremias, Hiponatremia e Hipernatremia	32
3.2.2 Classificação de Gravidade	32
3.2.3 Desfechos Clínicos	33
3.2.4 Avaliação de Variáveis	33
3.3 FONTE DOS DADOS E MENSURAÇÕES	34
3.4 VARIÁVEIS QUANTITATIVAS E MÉTODOS ESTATÍSTICOS	37
4 RESULTADOS	39
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	39
4.2 PREVALÊNCIA GERAL	42
4.3 PREVALÊNCIA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE	42
4.4 RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS	42
4.5 DESFECHOS CLÍNICOS	44
4.6 ANÁLISE DE MORTALIDADE	45
4.7 ANÁLISE DE SINAIS VITAIS	47
5 DISCUSSÃO	52
6 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	61
APÊNDICES	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

O sódio é o determinante mais importante da osmolalidade plasmática na fisiologia humana. Ao controlar a ingestão e a excreção de água, o sistema osmorregulador impede que a concentração plasmática de sódio saia de sua faixa normal. A dosagem de sódio sérico é um dos exames laboratoriais mais comumente realizados (HOLLAND-BILL *et al.*, 2015) e a detecção de uma anormalidade em suas concentrações é uma das principais ferramentas para a avaliação do balanço hídrico na prática clínica (BUFFINGTON; ABREO, 2016; STERNS, 2015).

A concentração plasmática de sódio afeta o volume celular. As disnatremias, distúrbios em que a concentração de sódio sérico é inferior a 135 mEq/L (hiponatremia) ou superior a 145 mEq/L (hipernatremia), são caracterizadas por alterações na tonicidade plasmática, que produzem extensas repercussões na distribuição de água livre no corpo humano e consequente prejuízo na homeostase (ADROGUÉ; MADIAS, 2000a; ADROGUÉ; MADIAS, 2000b). São alterações eletrolíticas frequentes em pacientes hospitalizados em leitos gerais de enfermaria (HOLLAND-BILL *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2017), com uma incidência ainda maior em unidades de cuidados intensivos (FUNK *et al.*, 2010; SHEN *et al.*, 2017).

Em termos de apresentação, as disnatremias são classificadas como agudas ou crônicas, o que geralmente reflete cenários clínicos e causas distintas (STERNS, 2015). As disnatremias crônicas, particularmente a hiponatremia

crônica, têm sido associadas a piores desfechos clínicos e constituem fator prognóstico importante entre indivíduos com insuficiência cardíaca e cirrose hepática (BUFFINGTON; ABREO, 2016; HU *et al.*, 2017). A extensão em que tais associações são confundidas pela presença de outras comorbidades avançadas é atualmente desconhecida (CHI; PATEL; CHEUNG, 2021).

No entanto, estudos observacionais mais recentes sugerem que a hiponatremia normovolêmica em grau leve ou mesmo alterações *borderline* podem estar associadas a piores desfechos clínicos (THONGPRAYOON *et al.*, 2020). Portanto, uma potencial associação causal entre distúrbios do sódio sérico e piores desfechos clínicos não pode ser descartada (HOLLAND-BILL *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2017).

Além disso, há diferenças nas características clínicas, fatores de risco, desfechos clínicos adversos e impacto econômico em pacientes de acordo com o momento e o cenário clínico do início das disnatremias (LIAMIS *et al.*, 2008; THONGPRAYOON *et al.*, 2020; ZILBERBERG *et al.*, 2008). Embora as disnatremias adquiridas no hospital possam ocorrer a qualquer momento após as primeiras 24 horas de hospitalização (frequentemente definida por uma ou mais dosagens de sódio sérico iniciais dentro da normalidade, as quais são seguidos por alteração subsequente) (HU *et al.*, 2017; WALD *et al.*, 2010), as disnatremias adquiridas na comunidade são definidas por alterações séricas de sódio presentes já na admissão hospitalar (entre 0-24h da entrada) (CHI; PATEL; CHEUNG, 2021; JUNG *et al.*, 2017; SHCHEKOKHIKHIN *et al.*, 2013).

As disnatremias incidentes (ou seja, adquiridas no hospital) em pacientes hospitalizados foram associadas à internação prolongada e ao aumento da mortalidade entre indivíduos com um conjunto diverso de condições clínicas

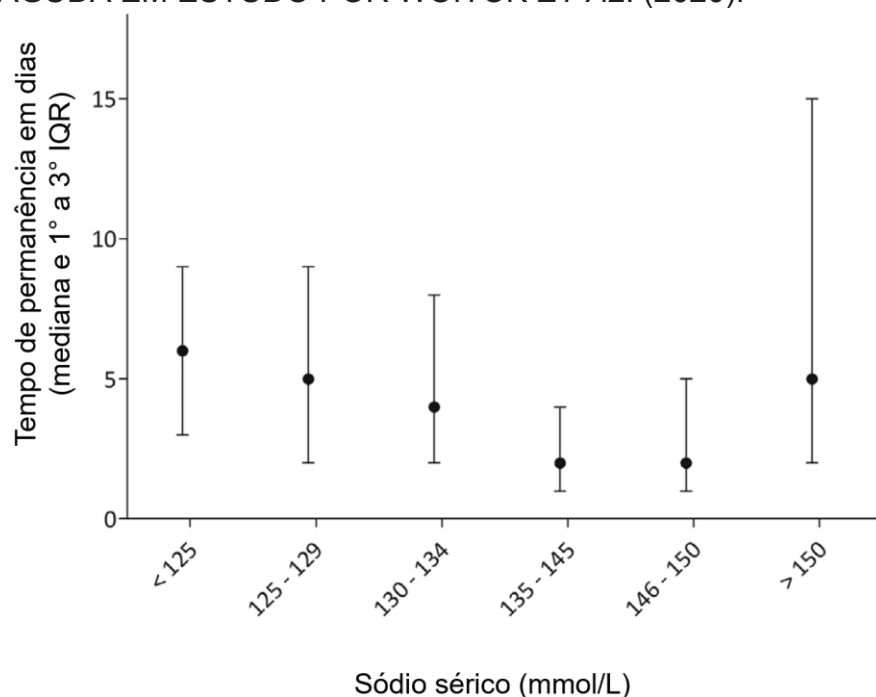
(FUNK *et al.*, 2010; LOMBARDI *et al.*, 2019; NICOLINI *et al.*, 2017) e em diferentes cenários, por exemplo, em departamentos de emergência, em enfermarias clínicas ou cirúrgicas e em unidades de terapia intensiva (ARAMPATZIS *et al.*, 2012; FUNK *et al.*, 2010; WALD *et al.*, 2010).

No entanto, existem poucos estudos que avaliam as disnatremias prevalentes (ou seja, adquiridas na comunidade), com estudos de prevalência variando de 6,9 a 17,7% na admissão hospitalar (AKIROV *et al.*, 2017; ARAMPATZIS *et al.*, 2012; CHI; PATEL; CHEUNG, 2021; HU *et al.*, 2017; JUNG *et al.*, 2017; UPADHYAY; JABER; MADIAS, 2006).

As disnatremias têm sido mais comumente estudadas em pacientes selecionados (ou seja, subpopulações com condições clínicas específicas) (CORREIA *et al.*, 2014; SHCHEKOKHIKHIN *et al.*, 2013; TURGUTALP *et al.*, 2012; VICENT *et al.*, 2021) em vez de em indivíduos não selecionados (ou seja, em população geral com critérios restritivos mínimos) (AKIROV *et al.*, 2017; ARAMPATZIS *et al.*, 2012; CHI; PATEL; CHEUNG, 2021).

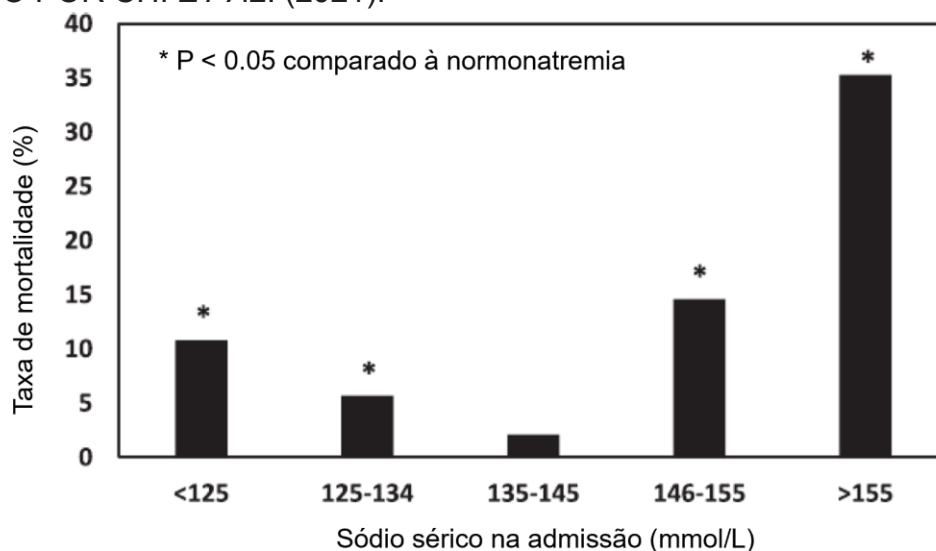
Nesse contexto, a maioria dos estudos aponta para um tempo de internamento mais longo em pacientes com disnatremias (Figura 1), bem como maior mortalidade (Figura 2). Em populações não selecionadas, geralmente nota-se piora mais pronunciada de desfechos clínicos na seguinte distribuição, em ordem decrescente: hipernatremia > hiponatremia > normonatremia (AKIROV *et al.*, 2017; ARAMPATZIS *et al.*, 2012; CHI; PATEL; CHEUNG, 2021). Já em populações selecionadas (por exemplo, insuficiência renal aguda e/ou doença renal crônica), há variância nesse padrão de acordo com a causa base ou desenho do estudo (CHIU *et al.*, 2016; GAO *et al.*, 2019; WOITOK *et al.*, 2020).

FIGURA 1 – TEMPO DE PERMANÊNCIA HOSPITALAR DE ACORDO COM SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM ESTUDO POR WOITOK *ET AL.* (2020).



Fonte: Adaptado de Woitok (2020).

FIGURA 2 – TAXA DE MORTALIDADE DE ACORDO COM CATEGORIAS DE SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO NUMA POPULAÇÃO NÃO SELECIONADA EM ESTUDO POR CHI *ET AL.* (2021).



Número de pacientes	65	883	5393	89	17
Número de óbitos	7	50	114	13	6
Taxa de mortalidade (%)	10.8	5.7	2.1	14.6	35.3

Fonte: Adaptado de Chi (2021).

Embora alguns modelos preditivos, escores ou sistemas de alerta precoce (CHURPEK *et al.*, 2014; GERRY *et al.*, 2017; KOBYLARZ RIBEIRO *et al.*, 2020) que avaliam histórico médico, resultados de exames laboratoriais e de leitura de sinais vitais (VISTISEN; JOHNSON; SCHEEREN, 2019; YOON *et al.*, 2019) tenham sido propostos para detectar pacientes em deterioração em diferentes cenários hospitalares, poucos consideraram a contribuição do sódio sérico nas 24 horas da admissão hospitalar ou em UTI como um índice ou variável de interesse (BLANCO *et al.*, 2019; QIN; XIA; CAO, 2017). Escassos estudos avaliaram o efeito de alterações de sódio sérico em desfechos clínicos ou modelos preditivos, os quais foram realizados dentro de conjuntos específicos de fatores de risco e cenários hospitalares em sua maioria (GAO *et al.*, 2019; NICOLINI *et al.*, 2017; YAGHOUBIAN *et al.*, 2007), não permitindo conclusões sobre o impacto dos distúrbios de sódio adquiridos na comunidade em desfechos clínicos.

De fato, há carência de estudos descritivos detalhados que abordam características clínicas e associações no subgrupo de indivíduos com disnatremias adquiridas na comunidade no momento da admissão hospitalar. Estes estudos, se realizados, poderiam promover estratégias que indiquem como otimizar o manejo desses pacientes. No presente trabalho, objetivou-se descrever as características e os desfechos clínicos, incluindo a análise dos sinais vitais, em indivíduos com disnatremias na admissão hospitalar, em uma coorte retrospectiva multicêntrica.

1.2 OBJETIVOS

Primários:

1. Determinar a prevalência geral de disnatremias adquiridas na comunidade, ou seja, na admissão hospitalar, de pacientes adultos em hospitais brasileiros;
2. Determinar a prevalência de disnatremias de acordo com a classificação de gravidade;
3. Descrever as características clínicas e laboratoriais dessa população;
4. Avaliar os seguintes desfechos clínicos nas disnatremias:
 - tempo de permanência hospitalar;
 - taxa de transferência para UTI;
 - mortalidade durante a hospitalização em 30 dias.

Secundários:

1. Analisar associações entre disnatremias e sinais vitais durante as primeiras 24 horas de admissão hospitalar, por meio de:
 - médias de todas as leituras de sinais vitais disponíveis durante as primeiras 24 horas de admissão (variáveis contínuas);
 - ausência ou presença de anormalidades de sinais vitais (variáveis categóricas).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DISNATREMIAS E SINAIS VITAIS EM POPULAÇÕES SELECIONADAS

A avaliação de sinais vitais em conjunto com alterações do sódio sérico tem sido estudada dentro de parâmetros específicos e em populações selecionadas.

Yaghoubian *et al.* (2007) reportaram que, em pacientes com infecções necrosantes de tecidos moles, um histórico de câncer, presença de menor pressão arterial sistólica e diastólica na admissão, déficit de base, entre outros fatores, estiveram associadas à mortalidade em análise univariada. Na análise multivariada com árvore de classificação e regressão, níveis séricos de lactato e de sódio na admissão, nomeadamente hiponatremia, foram preditores de morte.

Num estudo que avaliou a mortalidade por todas as causas, 12 meses após a alta, de pacientes com insuficiência cardíaca (I.C.) com fibrilação atrial em comparação com pacientes com I.C. em ritmo sinusal, Ozierański *et al.* (2016) descreveram que uma classe NYHA mais alta na hospitalização, frequência cardíaca mais alta na admissão, concentração sérica de sódio mais baixa na admissão e frequência cardíaca elevada na alta hospitalar foram preditores independentes de morte em pacientes com I.C. em fibrilação atrial. Notou-se também que idade avançada, menor concentração sérica de sódio na admissão e maior frequência cardíaca na alta hospitalar foram preditores independentes de morte em pacientes com I.C. em ritmo sinusal.

Ao comparar pacientes que faleceram com aqueles que receberam alta após internação em uma unidade de casos agudos de cuidados paliativos,

Elsayem *et al.* (2010) descreveram que transferência intra-hospitalar de outra unidade de oncologia, hiponatremia, hipernatremia, níveis séricos elevados de escórias nitrogenadas, frequência cardíaca aumentada, frequência respiratória elevada, e uso de oxigênio suplementar foram preditores de mortalidade.

Ao relatar hiponatremia como um preditor independente de mortalidade em 30 dias no infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST, Goldberg *et al.* (2004) descreveram uma frequência cardíaca média mais elevada (86 vs 76 bpm na normonatremia) e pressão arterial sistólica média semelhante (130 vs 131 mmHg) na comparação entre os grupos normo e hiponatrêmicos. A hipotensão (definida por pressão arterial sistólica <100 mmHg) foi descrita como preditora de mortalidade após o ajuste das covariáveis.

2.2 DISNATREMIAS E SINAIS VITAIS EM POPULAÇÕES NÃO SELECIONADAS

Poucos autores descrevem sinais vitais na admissão ou hospitalização em pacientes não selecionados, ou seja, representativos de uma população geral, sendo todos estudos até o momento realizados em coortes pequenas unicêntricas.

Felizardo Lopes *et al.* (2015), ao comparar hipernatremia adquirida na comunidade e no hospital ($\text{Na} > 150 \text{ mEq/L}$) versus controles com sódio sérico normal (ambos $n = 49$), descreveram que, na admissão, a frequência cardíaca média foi de 90 vs 79 bpm, que a pressão arterial sistólica mediana foi de 127 mmHg vs 139 mmHg e que o percentual de temperatura $> 38^\circ\text{C}$ foi de 24 vs 9%.

Em avaliação de hipernatremia adquirida na comunidade ($n = 148$ pacientes com $\text{Na} > 147 \text{ mEq/L}$), Jung *et al.* (2017) compararam grupo com alteração moderada e grave versus grupo com alteração leve do sódio sérico, e concluíram que a pressão arterial média e a frequência respiratória na apresentação inicial estavam independentemente associadas à mortalidade hospitalar.

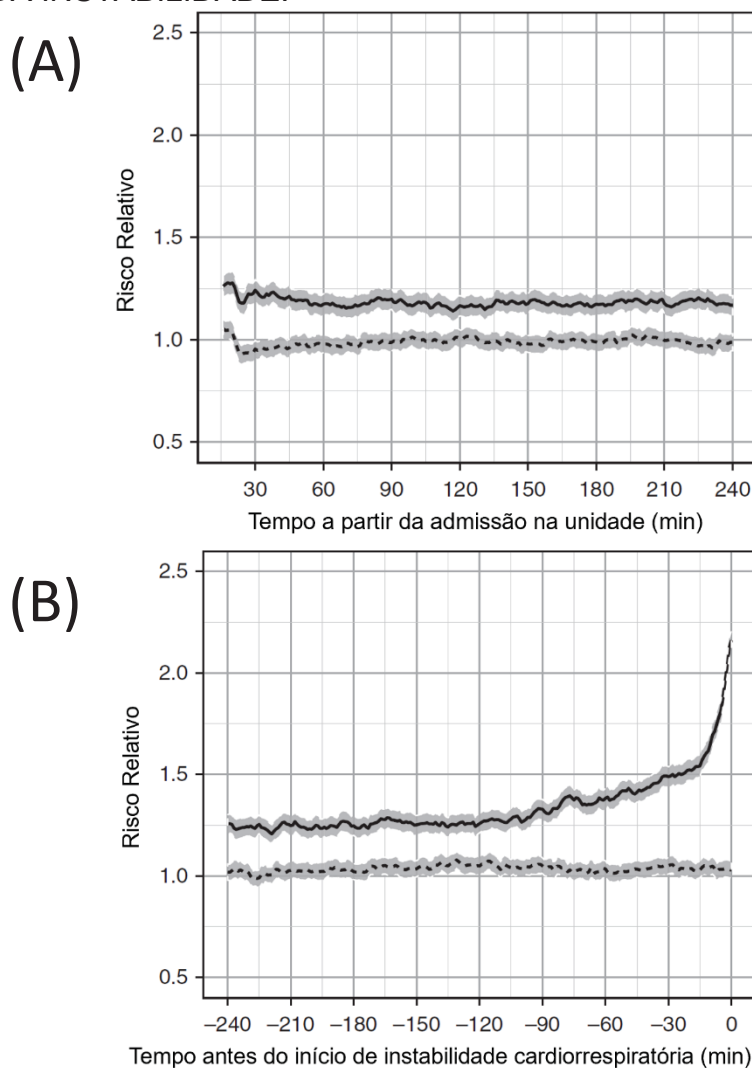
Bataille *et al.* (2014) identificaram que pressão arterial média mais baixa no departamento de emergência foi um preditor de mortalidade hospitalar em pacientes com hipernatremia ($n = 85$ pacientes com $\text{Na} > 150 \text{ mEq/L}$).

2.3 APLICAÇÃO DE MODELOS BASEADOS EM REGISTRO DE SINAIS VITAIS PARA DETECÇÃO DE PIORA CLÍNICA

Alguns estudos têm relatado o emprego de modelos baseados em informações de sinais vitais para tentar prever o risco de certos desfechos, por exemplo, de instabilidade cardiorrespiratória. Em avaliação retrospectiva de 1.971 admissões, correspondentes a 1.880 pacientes únicos, em uma unidade semi-intensiva com 24 leitos cirúrgicos e de trauma, Chen *et al.* (2017) compararam tendências de risco de sinais vitais em pacientes com presença (casos) ou ausência (controles) de instabilidade cardiorrespiratória. Avaliaram-se frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio, e pressão arterial sistólica e diastólica, utilizando-se limiares de acionamento da equipe médica daquele hospital. Os sinais vitais foram extraídos para comparação por modelo de *machine learning* de dois subgrupos: um bloco das

primeiras 4 horas de admissão (definido como período estável), e outro de um bloco de 4 horas imediatamente antes da instabilidade (período do evento). Dentre os resultados encontrados (sumarizados na Figura 3), o risco estimado foi significativamente maior durante o bloco das 4 horas iniciais (período estável, Figura 3A) no grupo casos vs controles, além de também haver uma tendência de risco entre 90 minutos e duas horas antes da instabilidade cardiorrespiratória, com significância, no bloco das 4 horas finais (período do evento, Figura 3B).

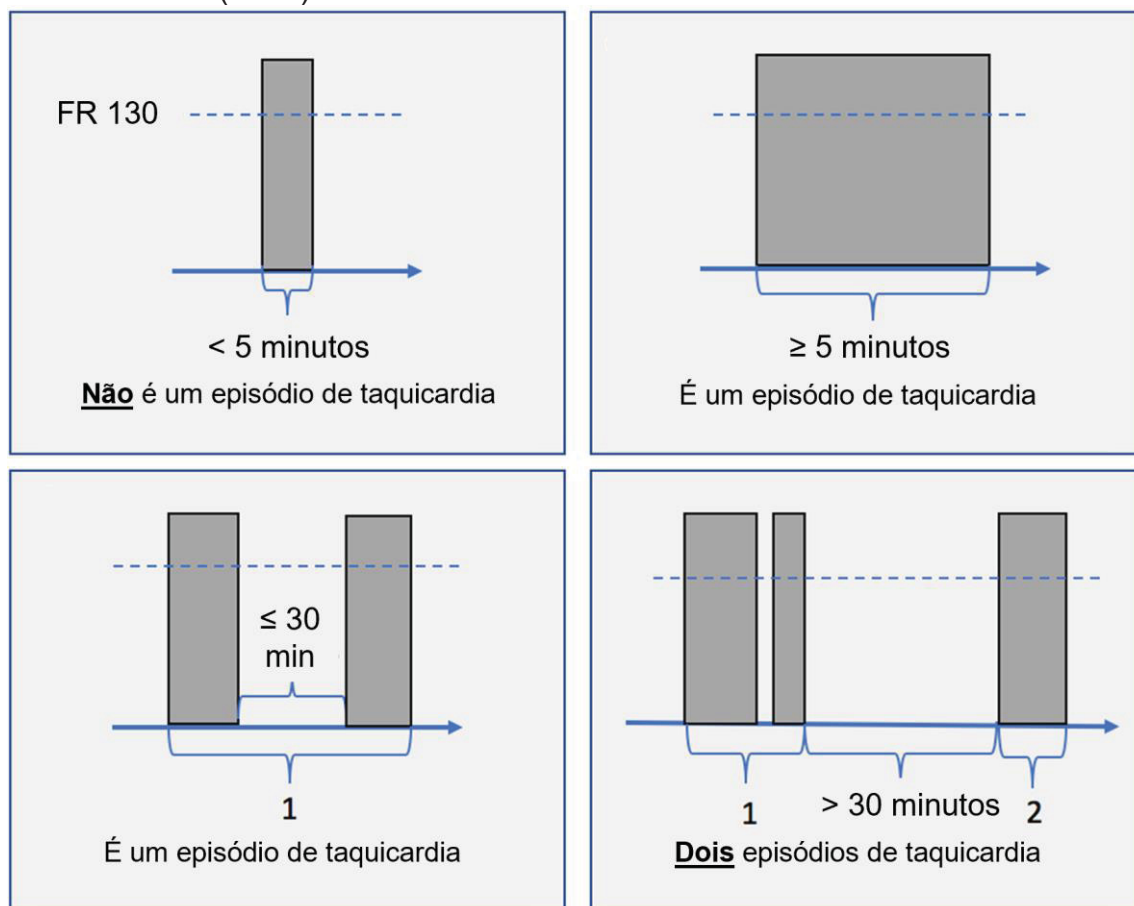
FIGURA 3 – TRAJETÓRIAS DE RISCO RELATIVO PARA INSTABILIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA AGREGADAS PARA CASOS (LINHAS SÓLIDAS) E CONTROLES (LINHAS PONTILHADAS) EM ESTUDO POR CHEN *ET AL.* (2017): A) PRIMEIRAS 4 HORAS DE ADMISSÃO; B) PRIMEIRAS 4 HORAS ANTES DA INSTABILIDADE.



Fonte: Adaptado de Chen (2017).

Yoon *et al.* (2019) utilizaram taquicardia como parâmetro para estudar um modelo preditivo ao utilizar dados multigranulares de UTI do banco de dados *Multiparameter Intelligent Monitoring in Intensive Care II* (MIMIC II), criando-se escores de risco e trajetória dinâmica. Um episódio de taquicardia foi definido (Figura 4) como frequência cardíaca ≥ 130 bpm com duração ≥ 5 min e densidade $\geq 10\%$ (tempo entre eventos ≤ 30 min foi combinado para formar um episódio).

FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE EPISÓDIOS DE TAQUICARDIA POR TAXA, DURAÇÃO E INTERVALO EM ESTUDO POR YOON *ET AL.* (2019).



Fonte: Adaptado de Yoon (2019).

Foi realizada comparação de episódios de 240 indivíduos no grupo com taquicardia ($n = 787$ episódios) vs 240 controles sem taquicardia ($n = 707$) a partir de 2.809 indivíduos com dados elegíveis. Pacientes com taquicardia tiveram

maior uso de drogas vasopressoras, maior mortalidade, e tempo de permanência na UTI mais prolongado do que os controles. Entre diferentes modelos de risco avaliados, demonstrou-se risco de trajetória até aproximadamente 75 minutos antes do episódio de taquicardia. Eles concluíram que episódios de taquicardia clinicamente relevantes podem ser previstos a partir de séries temporais de sinais vitais usando algoritmos de *machine learning* (YOON *et al.*, 2019)

2.4 DISNATREMIAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Shen *et al.* (2017), encontraram uma curva em forma de 'U' na relação entre osmolaridade e mortalidade (ponto de inflexão de 300 mmol/L) em pacientes sob cuidados intensivos divididos em seis subgrupos de doenças, com base no diagnóstico na admissão. Em casos de extrema hiperosmolaridade (≥ 340 mmol/L), também descreveram que alterações de sódio, glicose e ureia tiveram um impacto substancial na sobrevida, independente da osmolaridade.

Em avaliação de pacientes com hipernatremia, Bataille *et al.* (2014) relataram uma osmolaridade plasmática calculada média de 356 ± 26 mOsm/L associada a óbito em análise univariada, mas não em análise multivariada. No entanto, tratava-se de uma coorte pequena, com vários fatores de confusão e pouco poder estatístico.

Liamis *et al.* (2008) relataram níveis elevados de cloreto sérico ($117,2 \pm 12$ mEq/L) em pacientes com hipernatremia. Ademais, quase metade dos pacientes hipernatrêmicos apresentava ao menos um distúrbio eletrolítico

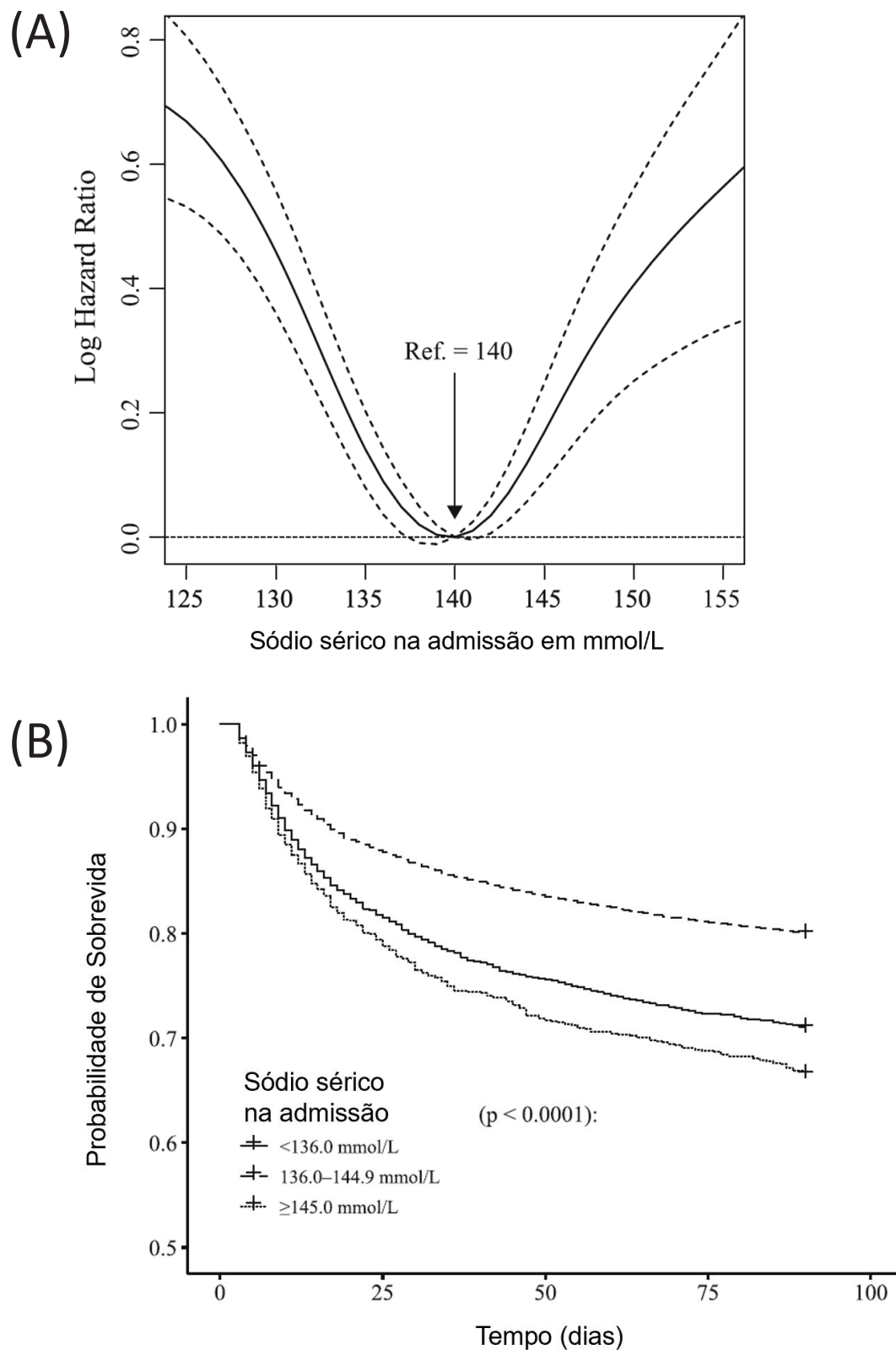
adicional. Outras anormalidades laboratoriais também são relatadas na hipernatremia, como hipoalbuminemia (FELIZARDO LOPES *et al.*, 2015).

2.5 DISNATREMIAS, TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA E DOENÇA RENAL

Em estudos que avaliaram populações não selecionadas, a TFG foi semelhante entre hiponatremia (média de 83,6 mL/min) e normonatremia (média de 82,3 mL/min) (BALLING *et al.*, 2015), porém diminuída significativamente na hipernatremia (média de 45 mL/min) (BATAILLE *et al.*, 2014). Na hipernatremia adquirida na comunidade ou no ambiente intra-hospitalar, também foi menor (mediana 55 mL/min) quando comparada aos controles normonatremicos (mediana 77 mL/min) (FELIZARDO LOPES *et al.*, 2015).

As disnatremias são comuns em pacientes com lesão renal aguda no departamento de emergência e são consideradas como fator de risco para óbito (WOITOK *et al.*, 2020). O nível de sódio sérico na admissão pode prever a taxa de sobrevida na lesão renal aguda, com curva em forma de 'U' (Figura 5A), e sobrevida pior na faixa de hipernatremia (Figura 5B), apresentando *hazard ratio* para mortalidade de 1,56 (IC 95% 1,36-1,79), superior à hiponatremia de 1,38 (1,27-1,50), à hipocalemia de 1,12 (1,02-1,24) e à hipercalemia de 1,25 (1,14-1,36). (GAO *et al.*, 2019).

FIGURA 5 – AVALIAÇÃO DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS EM 90 DIAS DE PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA DE ACORDO COM SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO HOSPITALAR EM ESTUDO POR GAO *ET AL.* (2019): A) ESTIMATIVAS NÃO PARAMÉTRICAS DE MORTALIDADE, AJUSTADAS PARA IDADE E SEXO; B) CURVA DE KAPLAN-MEIER.

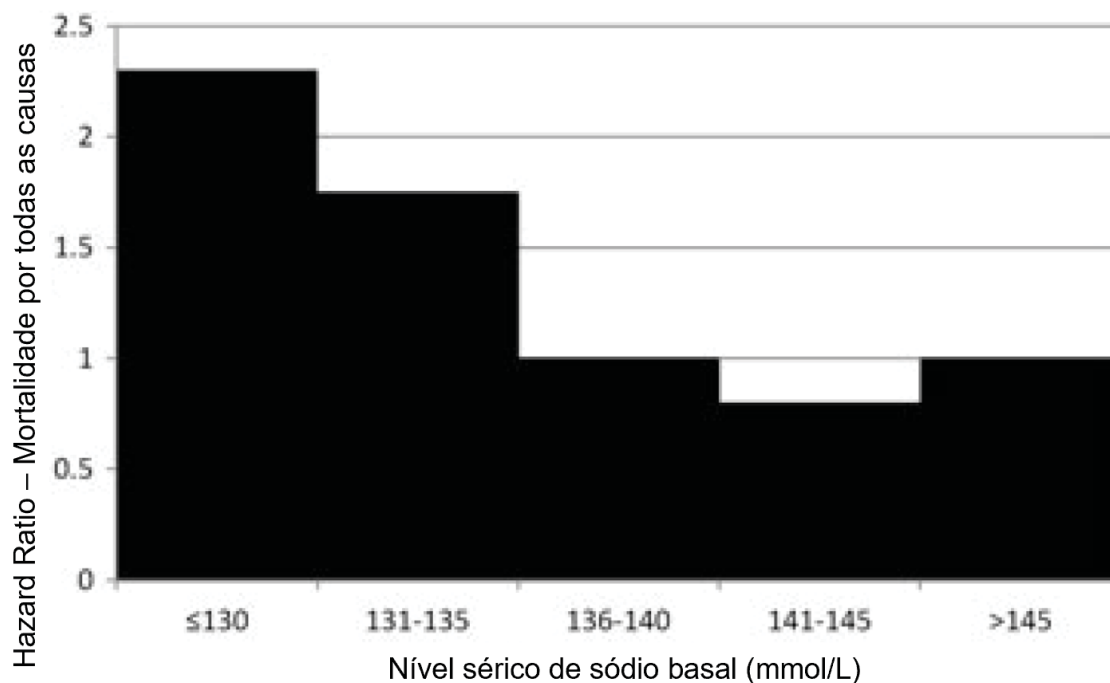


Fonte: Adaptado de Gao (2019).

Embora hiponatremia apresente prevalência significativa entre pacientes com diagnóstico prévio de doença renal crônica que são hospitalizados agudamente (HOLLAND-BILL *et al.*, 2015), esta tem sido descrita como mais frequentemente associada à hipernatremia do que à hiponatremia na admissão hospitalar (AKIROV *et al.*, 2017).

Já em pacientes ambulatoriais com doença renal crônica, tanto a hipo quanto a hipernatremia foram associadas a um aumento no risco de óbito, porém com mortalidade maior associada à hiponatremia neste cenário (Figura 6) (CHIU *et al.*, 2016; HUANG *et al.*, 2016; KOVESDY *et al.*, 2012).

FIGURA 6 – HAZARD RATIOS PARA MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS DE ACORDO COM SÓDIO BASAL DE PACIENTES AMBULATORIAIS EM ESTUDO POR CHIU *ET AL.* (2016) APÓS AJUSTE PARA FATORES DE CONFUSÃO.



Fonte: Adaptado de Chiu (2016).

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO, CENÁRIO, COLETA DE DADOS E PARTICIPANTES

Trata-se de uma coorte longitudinal, retrospectiva e multicêntrica. Os dados para este estudo foram fornecidos por Laura® (Curitiba, PR, Brasil), uma empresa brasileira de tecnologia em saúde que possui um banco de dados conectado às plataformas de Registro Eletrônico de Saúde (RES) de mais de 30 hospitais (<http://www.laura-br.com/>). Selecionou-se retrospectivamente as informações de todos os pacientes admitidos consecutivamente entre 1º de janeiro de 2019 e 31 de dezembro de 2020 em 12 hospitais que concordaram em participar do estudo. Esses hospitais representam regiões geográficas distintas do Brasil, sejam de saúde pública ou privada, ou ambas. Todos os dados foram desidentificados e anonimizados.

As informações foram descritas de acordo com as diretrizes para redação de artigos *STrengthening the Reporting of OBservational Studies in Epidemiology* (STROBE) (VON ELM *et al.*, 2007). O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa local (Apêndice).

Coletaram-se dados demográficos, informações clínicas, resultados de exames laboratoriais e leituras de sinais vitais dos pacientes. Os códigos de registros de doenças foram avaliados usando o CID-10 (Classificação Internacional de Doenças, décima revisão), sendo obtidos todos os códigos/entradas disponíveis para cada paciente, que foram tabulados de

acordo com os principais capítulos. Também foram avaliados exames laboratoriais comuns na prática médica hospitalar.

Determinou-se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) por meio da equação CKD-EPI (INKER *et al.*, 2012; LEVEY *et al.*, 2009), calculou-se a osmolalidade plasmática (PURSSELL *et al.*, 2001), e aplicou-se fórmula (SESSO *et al.*, 2000) para obtenção de Pressão Arterial Média (PAM) a partir de valores de Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD) (Apêndice). Também se calculou o Índice de Comorbidade de Charlson ponderado (CHARLSON *et al.*, 1987).

3.1.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- Pacientes adultos com 18 anos ou mais;
- Pacientes com pelo menos uma dosagem de sódio sérico no primeiro dia de admissão hospitalar com duração ≥ 24 h;
- Pacientes com um desfecho registrado no RES;
- A primeira admissão hospitalar para pacientes com múltiplas admissões.

Os critérios de exclusão no estudo foram:

- Pacientes transferidos para outras instituições ou com saída contra orientação médica (por exemplo: alta a pedido ou evasão);
- Gestantes ou puérperas.

3.2 DEFINIÇÕES, DESFECHOS CLÍNICOS E VARIÁVEIS

3.2.1 Definições de Disnatremias, Hiponatremia e Hipernatremia

Utilizou-se intervalo de referência comumente encontrado na literatura como limite da normalidade para as seguintes definições, e categorizou-se os pacientes em um desses três grupos:

- 1) Normonatremia: dosagem de sódio sérico entre 135-145 mEq/L;
- Disnatremias consistiram em:
 - 2) Hiponatremia: dosagem de sódio sérico < 135 mEq/L;
 - 3) Hipernatremia: dosagem de sódio sérico > 145 mEq/L.

3.2.2 Classificação de Gravidade

Hiponatremia foi categorizada em:

- Leve: dosagem de sódio sérico entre 130-134,9 mEq/L;
- Moderada: dosagem de sódio sérico entre 120-129,9 mEq/L;
- Grave: dosagem de sódio sérico < 120 mEq/L.

Hipernatremia foi categorizada em:

- Leve: dosagem de sódio sérico entre 145,1-149,9 mEq/L;
- Moderada: dosagem de sódio sérico entre 150-159,9 mEq/L;
- Grave: dosagem de sódio sérico > 160 mEq/L.

3.2.3 Desfechos Clínicos

Reportou-se o tempo de permanência no hospital (medido em dias); a taxa de transferência intra-hospitalar para UTI; e o desfecho hospitalar, o qual foi definido por óbito ou alta.

3.2.4 Avaliação de Variáveis

Os resultados dos exames laboratoriais consistiram em dosagem de nível ou contagem sérica de: albumina; AST; ALT; bicarbonato; bilirrubinas; cálcio ionizado e total; cloreto; creatinina; fósforo; glicose; hemoglobina; leucócitos; magnésio; pH; plaquetas; potássio; sódio; ureia; e ácido úrico.

Em relação aos dados de monitoramento do paciente, foram avaliados os sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica, frequência respiratória e temperatura), glicemia capilar e saturação de oxigênio. Para cada parâmetro, calculou-se a média de todas as leituras disponíveis durante as primeiras 24 horas de admissão. Excluíram-se dados coletados após 24 horas de internação.

Ausência ou presença de anormalidades (bradi ou taquipneia; hipo ou hipertensão; bradi ou taquipneia; hipotermia ou pirexia; hipoglicemia ou hiperglicemia; e dessaturação de oxigênio) foram atribuídas a essas médias, de acordo com limites inferiores e superiores da normalidade comumente encontrados na literatura (Tabela 1), os quais foram categorizadas como variáveis dicotômicas.

TABELA 1 – INTERVALO DE REFERÊNCIA DE SINAIS VITAIS, GLICEMIA CAPILAR E SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO.

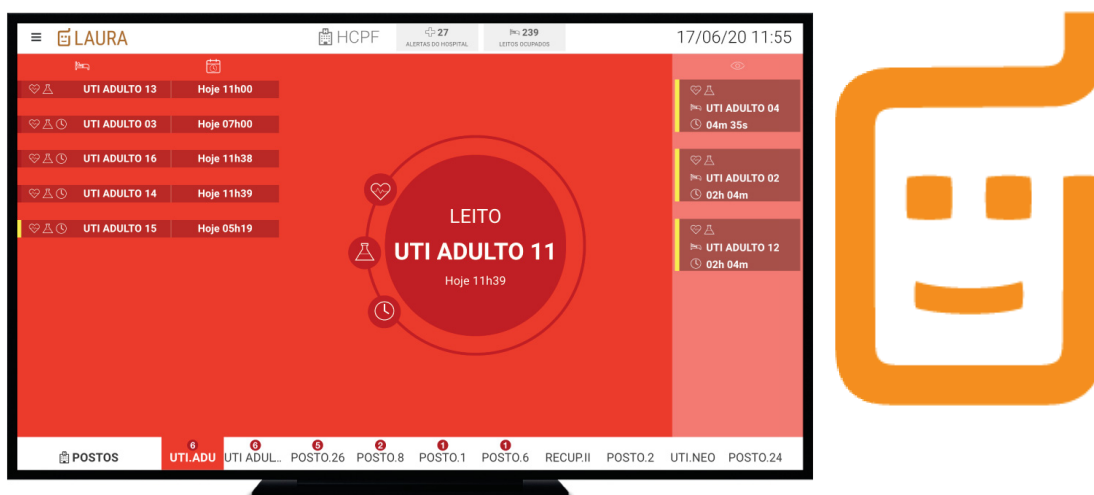
Anormalidade	Limiar
Bradicardia	FC < 60 bpm
Taquicardia	FC > 100 bpm
Hipotensão	PAS ≤ 100 mmHg
Hipertensão	PAS ≥ 180 mmHg
Bradipneia	FR < 12 mrpm
Taquipneia	FR > 21 mrpm
Hipotermia	T < 35°C
Pirexia	T > 37,8°C
Hipoglicemia	Glicemia capilar ≤ 70 mg/dL
Hiperglicemia	Glicemia capilar ≥ 200 mg/dL
Dessaturação	SpO ₂ < 92%

Fonte: Autoria própria (2021).

3.3 FONTE DOS DADOS E MENSURAÇÕES

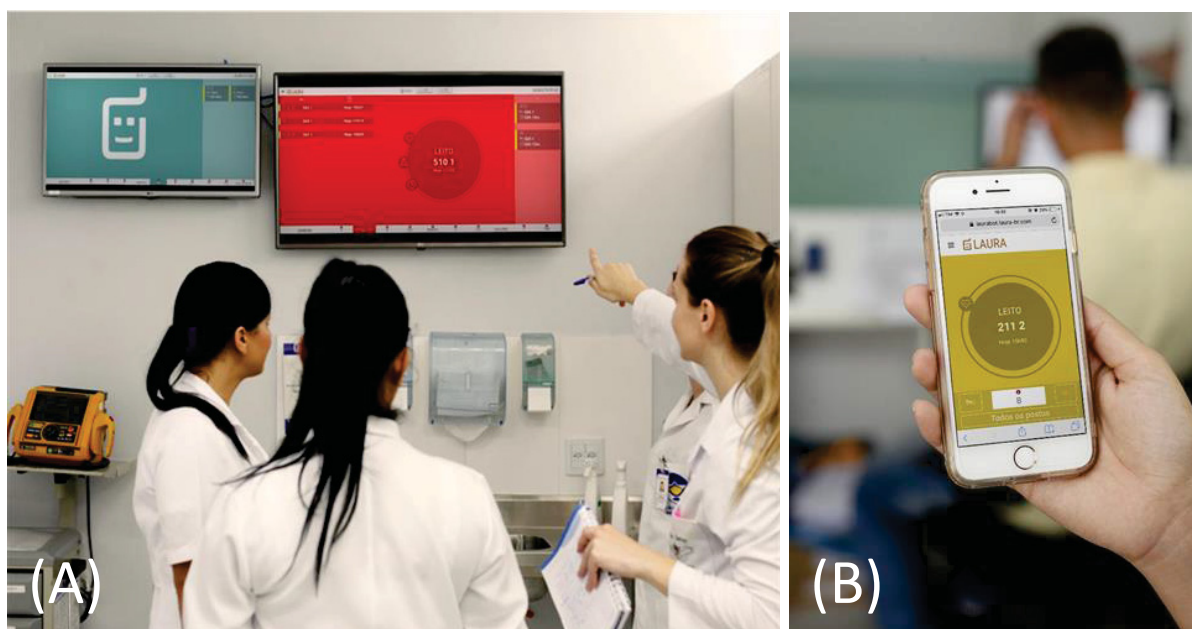
Coletaram-se os dados de diferentes plataformas de RES através do banco de dados da solução Laura Inteligência Clínica® (LIC), desenvolvido pela *healthtech* Laura® (Curitiba, PR, Brasil). Este é um produto que se conecta com o prontuário eletrônico do paciente e fornece alertas alimentados por Inteligência Artificial por meio de um *dashboard* ao vivo (Figuras 7 e 8). Sua infraestrutura capta, de forma estruturada, dados de prontuários, de sinais vitais, de transferências, de prescrições e de dispensação de farmácia. Todas essas informações são armazenadas em um banco de dados unificado de todos os clientes de Laura®. Os dados dos hospitais participantes foram coletados desse banco de dados.

FIGURA 7 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA EXEMPLIFICANDO INFORMAÇÕES DE *DASHBOARD* AO LADO DO LOGOTIPO DE LAURA®.



Fonte: Autoria própria (2021).

FIGURA 8 – REPRESENTAÇÃO DA UTILIZAÇÃO AO VIVO DE *DASHBOARD* FORNECIDO POR LAURA® EM: A) AMBIENTE DE ENFERMARIA HOSPITALAR; B) TELA DE SMARTPHONE EM AMBIENTE DE TRABALHO.



Fonte: Autoria própria (2021).

Considerando-se que alguns dados podem ser inseridos manualmente por profissionais de saúde, é possível que valores irreais tenham sido inicialmente capturados para o banco de dados. Até o momento, não se encontra na literatura atual nenhum consenso ou recomendação sobre o ajuste de leituras ou mensurações de valores *outliers* ou discrepantes, isto é, em intervalos sem plausibilidade laboratorial ou clínica. Portanto, para a fase de extração das informações do banco de dados, optou-se pelo ajuste empírico de intervalos para valores *outliers* de exames laboratoriais (Tabela 2) e de sinais vitais (Tabela 3).

TABELA 2 – AJUSTE EMPÍRICO DE INTERVALOS PARA VALORES OUTLIERS DE RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS.

Exame (dosagem sérica)	Limite inferior	Limite superior
Albumina	0,9 g/dL	5,7 g/dL
Bicarbonato	2,1 mEq/L	75 mEq/L
Bilirrubinas	0,09 mg/dL	73 mg/dL
Cálcio ionizado	0,25 mmol/L	2 mmol/L
Cálcio total	3,4 mg/dL	20 mg/dL
Cloreto	74 mEq/L	144 mEq/L
Creatinina	0,1 mg/dL	25 mg/dL
Glicose	1 mg/dL	2600 mg/dL
Hemoglobina	2,25 g/dL	23,5 g/dL
Leucócitos	0 / μ L	850000 / μ L
Magnésio	0,29 mg/dL	6,2 mg/dL
pH	6,4	7,85
Fósforo	0,4 mg/dL	21 mg/dL
Plaquetas	0 / μ L	2080000 / μ L
Potássio	1,1 mEq/L	12 mEq/L
Sódio	102 mEq/L	183 mEq/L
ALT / AST	2 U/L	18000 U/L
Ureia	3 mg/dL	600 mg/dL
Ácido úrico	0,5 mg/dL	33 mg/dL

Fonte: Autoria própria (2021).

TABELA 3 – AJUSTE EMPÍRICO DE INTERVALOS PARA VALORES *OUTLIERS* DE LEITURAS DE SINAIS VITAIS.

Sinal Vital	Limite inferior	Limite superior
Frequência Cardíaca	10 bpm	480 bpm
PA Sistólica	20 mmHg	370 mmHg
PA Diastólica	10 mmHg	360 mmHg
Frequência Respiratória	1 mrpm	70 mrpm
Saturação de Oxigênio	50%	100%
Glicemia capilar	1 mg/dL	2600 mg/dL
Temperatura corporal	24 °C	46 °C

Fonte: Autoria própria (2021).

3.4 VARIÁVEIS QUANTITATIVAS E MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Realizou-se análise univariada de principais características de interesse para avaliar a diferença estatística entre os três grupos. O teste qui-quadrado foi realizado para variáveis categóricas e *one-way* ANOVA para variáveis contínuas, as quais são reportadas como média com desvio padrão (DP) e como mediana com intervalo interquartil (IQR). A frequência foi reportada como contagem (frequência absoluta) e porcentagem (frequência relativa). Quando aplicável, descreveu-se o total de dados presentes em cada variável.

Desfechos de sobrevivência foram descritos em curvas de Kaplan-Meier. O início do risco para análise se iniciou a partir de 24 horas completas da admissão hospitalar. Utilizou-se duas definições de censura distintas: na primeira, os eventos de óbito foram censurados apenas se os pacientes perdessem o acompanhamento (ou seja, fossem transferidos para outro serviço) ou recebessem alta; na segunda situação, os eventos de óbito foram censurados adicionalmente caso os pacientes tenham sido admitidos na UTI. Os pacientes hospitalizados por mais de 30 dias foram truncados dessa análise.

Realizou-se regressão logística para avaliar a associação entre os sinais vitais mensurados na admissão e as disnatremias. Apresenta-se no presente trabalho o desenvolvimento de dois modelos: um comparando normonatremia com hiponatremia; e outro comparando normonatremia com hipernatremia. Os resultados foram relatados como *Odds Ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% no formato de *forest plots*.

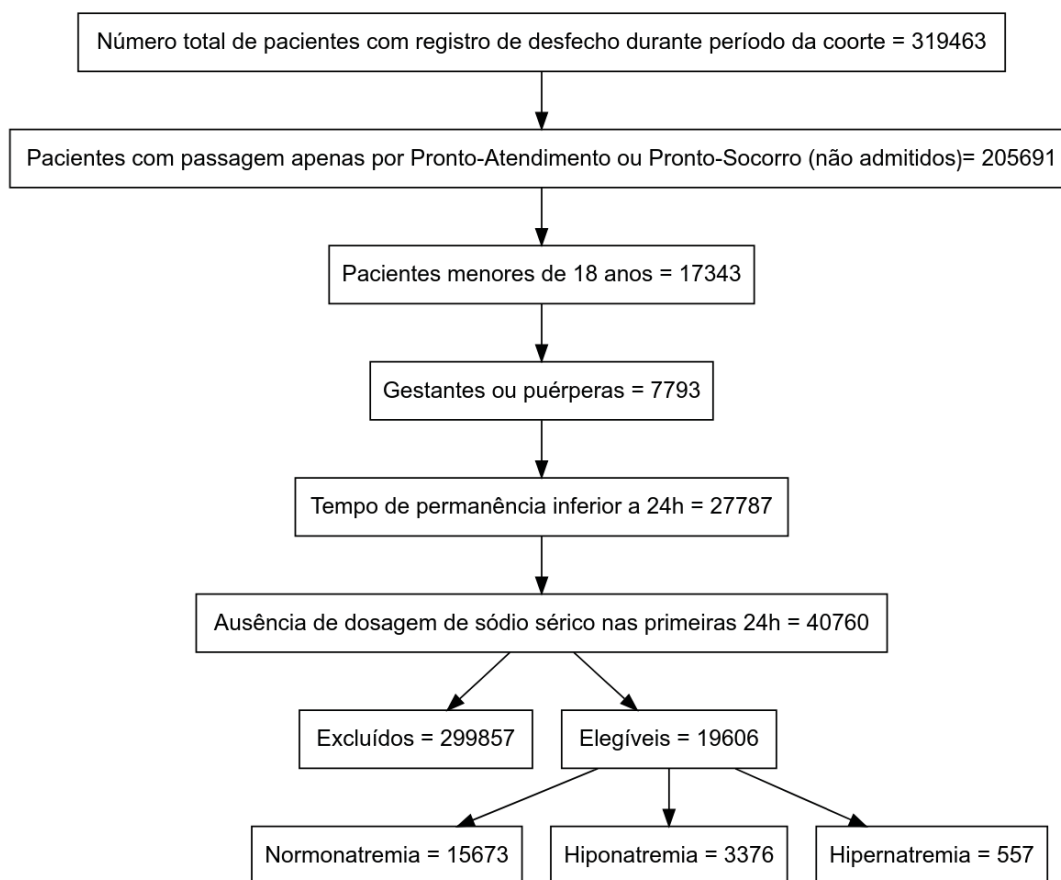
Todas as análises foram realizadas com o software R (R Core Team, 2021) versão 4.0.3.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Dados de registros eletrônicos de saúde de 319.463 indivíduos foram inicialmente extraídos do banco de dados fornecido por Laura®. De acordo com os critérios de elegibilidade, identificaram-se 19.606 primeiras hospitalizações correspondentes a pacientes únicos durante o período de dois anos da presente coorte. O fluxograma do estudo que descreve a triagem de elegibilidade dos pacientes e a seleção em grupos de acordo com dosagem de sódio sérico é apresentado na Figura 9.

FIGURA 9 – FLUXOGRAMA DE TRIAGEM DE ELEGIBILIDADE E SELEÇÃO DE PACIENTES NOS GRUPOS.



Fonte: Autoria própria (2021).

Um resumo das características dos participantes está descrito na Tabela 4. A média geral de idade da coorte foi de $61,8 \pm 16,9$ anos, sendo maior para ambos os grupos com disnatremias: $66,0 \pm 18,0$ anos em hipernatremia e $64,5 \pm 16,0$ anos em hiponatremia, enquanto foi de $61,1 \pm 17,0$ anos em normonatremia. O sexo masculino foi representado por 10.199 (52%) dos pacientes, sendo 10.775 (54,9%) identificados como de etnia branca. A maioria dos pacientes (56,2%) foi internada em especialidades clínicas. A admissão geral em oncologia foi de 6,8%, com maior proporção em hiponatremia (12,5%) do que em hipernatremia (4,7%) ou normonatremia (5,6%). O agrupamento de códigos CID-10 em capítulos é apresentado na Tabela 5.

TABELA 4 – PERFIL DEMOGRÁFICO, CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS GRUPOS.

(continua)

	Normonatremia (N=15673)	Hiponatremia (N=3376)	Hipernatremia (N=557)
Idade			
Média (DP)	61,1 (17,0)	64,5 (16,0)	66,0 (18,0)
Mediana [IQR]	63,0 [51,0-73,0]	66,0 [56,0-76,0]	68,0 [56,0-80,0]
Sexo			
Feminino	7585 (48,4%)	1570 (46,5%)	252 (45,2%)
Masculino	8088 (51,6%)	1806 (53,5%)	305 (54,8%)
Etnia			
Branca	8753 (55,8%)	1719 (50,9%)	303 (54,4%)
Parda	4372 (27,9%)	1176 (34,8%)	132 (23,7%)
Negra/Preta	411 (2,6%)	57 (1,7%)	13 (2,3%)
Outros	151 (1,0%)	43 (1,3%)	3 (0,5%)
Não informado	1986 (12,7%)	381 (11,3%)	106 (19,0%)
Tipo de Unidade			
Clínica	8707 (55,6%)	1986 (58,8%)	323 (58,0%)
Cirúrgica	5804 (37,0%)	918 (27,2%)	202 (36,3%)
Oncológica	881 (5,6%)	422 (12,5%)	26 (4,7%)
Outras	281 (1,8%)	50 (1,5%)	6 (1,1%)
Índ. de Charlson Ponderado			
	N=14891	N=3126	N=513
0	7527 (48,0%)	1331 (39,4%)	302 (54,2%)
1-2	6635 (42,3%)	1539 (45,6%)	190 (34,1%)
3-4	341 (2,2%)	147 (4,4%)	11 (2,0%)
≥5	388 (2,5%)	109 (3,2%)	10 (1,8%)
Sódio (mEq/L)			
Média (SD)	139 (2,51)	131 (4,26)	152 (7,30)
Mediana [IQR]	139 [137-141]	132 [130-134]	148 [146-154]

(conclusão)

TFGe (mL/min/1,73m²)	N=8745	N=1537	N=350
Média (DP)	78,9 (31,6)	76,2 (37,6)	63,7 (34,8)
Mediana [IQR]	84,9 [59,8-101]	84,6 [45,2-104]	62,2 [34,3-92,3]
Osmolalidade Calculada	N=8636	N=1843	N=382
Média (DP)	294 (8,10)	281 (12,9)	326 (22,9)
Mediana [IQR]	293 [288-298]	280 [275-287]	319 [308-340]
Albumina (g/dL)	N=2866	N=389	N=162
Média (DP)	3,91 (0,627)	3,26 (0,741)	3,26 (0,748)
Mediana [IQR]	4,00 [3,60-4,30]	3,20 [2,80-3,80]	3,30 [2,80-3,70]
Cloreto (mEq/L)	N=1521	N=295	N=86
Média (DP)	106 (4,96)	102 (6,22)	115 (8,02)
Mediana [IQR]	106 [103-109]	103 [98,0-106]	115 [109-119]
Hemoglobina (g/dL)	N=14968	N=3186	N=526
Média (DP)	12,3 (2,28)	11,5 (2,50)	11,6 (2,56)
Mediana [IQR]	12,5 [11,0-13,8]	11,6 [9,70-13,2]	11,7 [9,90-13,3]
Leucócitos (cél./µL)	N=14487	N=3092	N=516
Média (DP)	10500 (16500)	11800 (16800)	13100 (10100)
Mediana [IQR]	8570 [6440-11800]	9780 [6980-13600]	11400 [8130-15500]
Potássio (mEq/L)	N=15394	N=3330	N=550
Média (DP)	4,21 (0,620)	4,35 (0,827)	4,09 (0,832)
Mediana [IQR]	4,20 [3,80-4,50]	4,28 [3,80-4,72]	4,10 [3,60-4,50]
Ureia (mg/dL)	N=14439	N=3111	N=510
Média (DP)	44,6 (33,0)	58,0 (49,5)	80,8 (65,5)
Mediana [IQR]	36,0 [26,0-51,0]	41,0 [28,0-68,2]	61,0 [37,0-98,7]

Fonte: Autoria própria (2021).

TABELA 5 – AGRUPAMENTO DE CÓDIGOS CID-10 EM CAPÍTULOS.

	Normonatremia (N=26393)	Hiponatremia (N=5867)	Hipernatremia (N=858)
Capítulo			
Doenças infecciosas e parasitárias	1295 (4,9%)	453 (7,8%)	90 (10,6%)
Doenças do sistema circulatório	6805 (25,9%)	1311 (22,5%)	150 (17,6%)
Doenças do sistema digestivo	1618 (6,2%)	356 (6,1%)	46 (5,4%)
Doenças do sistema geniturinário	1261 (4,8%)	391 (6,7%)	50 (5,9%)
Doenças do sistema musculoesquelético e tecidos conectivos	796 (3,0%)	114 (2,0%)	7 (0,8%)
Doenças do sistema nervoso	974 (3,7%)	170 (2,9%)	38 (4,5%)
Doenças do sistema respiratório	1326 (5,0%)	308 (5,3%)	72 (8,5%)
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	1141 (4,3%)	532 (9,1%)	33 (3,9%)
Neoplasias	5218 (19,8%)	1242 (21,3%)	147 (17,3%)
Outras	5862 (22,3%)	946 (16,2%)	219 (25,7%)

Fonte: Autoria própria (2021).

4.2 PREVALÊNCIA GERAL

Na admissão de pacientes elegíveis que tiveram uma dosagem de sódio sérico, 20,1% (3.933 pacientes) apresentaram disnatremias, dos quais 85,8% (3.376 pacientes) apresentaram hiponatremia e 14,2% (557 pacientes) tiveram hipernatremia. Assim, a prevalência geral de hiponatremia e hipernatremia foi de 17,2% (IC 95% 16,7-17,6%) e 2,9% (IC 95% 2,6-3,1%), respectivamente. No total, 15.673 pacientes apresentaram normonatremia, ou seja, 79,9% (IC 95% 79,4-80,5%). O sódio sérico variou de 104 a 180 mEq/L com média de $138,1 \pm 5,03$ mEq/L e mediana de 138,8 [136-141] mEq/L.

4.3 PREVALÊNCIA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE

A prevalência das categorias de hiponatremia (proporção dentro da própria hiponatremia e proporção geral, respectivamente) foi: leve (130-134,9 mEq/L) 2533 casos (75% e 12,9%), moderada (120-129,9 mEq/L) 752 casos (22,3% e 3,8%) e grave (< 120 mEq/L) 91 casos (2,7% e 0,5%).

A prevalência das categorias de hipernatremia (proporção dentro da própria hipernatremia e proporção geral, respectivamente) foi: leve (145,1-149,9 mEq/L) 334 casos (60% e 1,7%), moderada (150-159,9 mEq/L) 159 casos (28,5% e 0,8%) e grave (> 160 mEq/L) 64 casos (11,5% e 0,3%).

4.4 RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS

Pacientes com hipernatremia apresentaram menor taxa de filtração glomerular ($63,7 \pm 34,8$ mL/min/1,73m²) quando comparados à normonatremia ($78,9 \pm 31,6$ mL/min/1,73m²) e hiponatremia ($76,2 \pm 37,6$ mL/min/1,73m²). A

osmolalidade, como esperado, ficou dentro da normalidade na normonatremia ($294 \pm 8,10$ mOsm/L), ao passo que reduzida na hiponatremia ($281 \pm 12,9$ mOsm/L) e aumentada na hipernatremia ($326 \pm 22,9$ mOsm/L).

Resultados de exames laboratoriais de interesse revelaram níveis séricos mais elevados de cloreto na hipernatremia e de glicose tanto na hipo quanto na hipernatremia. A ureia sérica foi maior em ambos os grupos de disnatremias, mas predominantemente maior na hipernatremia. Resultados laboratoriais adicionais são demonstrados na Tabela 6.

TABELA 6 – RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS ADICIONAIS.

(continua)

	Normonatremia (N=15673)	Hiponatremia (N=3376)	Hipernatremia (N=557)
AST (U/L)	N=3016	N=985	N=118
Média (DP)	64,8 (152)	92,2 (238)	165 (575)
Mediana [IQR]	29,4 [20,0-54,0]	37,0 [22,5-74,0]	42,9 [25,0-79,2]
ALT (U/L)	N=3445	N=677	N=191
Média (DP)	61,2 (238)	74,2 (232)	144 (685)
Mediana [IQR]	25,0 [16,0-42,0]	28,0 [16,0-57,0]	36,0 [21,0-67,0]
Bicarbonato (mEq/L)	N=5132	N=1378	N=274
Média (DP)	23,4 (4,30)	22,1 (4,80)	23,6 (6,70)
Mediana [IQR]	23,7 [21,1-25,9]	22,7 [19,9-25,0]	23,5 [20,0-27,5]
Bil. indireta (mg/dL)	N=2772	N=987	N=111
Média (DP)	0,538 (0,751)	0,665 (1,11)	0,422 (0,334)
Mediana [IQR]	0,350 [0,210-0,590]	0,390 [0,220-0,700]	0,320 [0,230-0,480]
Bilirrubina direta (mg/dL)	N=4837	N=1235	N=267
Média (DP)	0,776 (2,43)	1,51 (3,65)	0,556 (1,49)
Mediana [IQR]	0,210 [0,130-0,400]	0,330 [0,200-0,702]	0,280 [0,180-0,480]
Bilirrubina total (mg/dL)	N=5136	N=1300	N=282
Média (DP)	1,28 (3,15)	2,22 (4,82)	0,955 (2,04)
Mediana [IQR]	0,580 [0,400-0,900]	0,700 [0,430-1,34]	0,585 [0,400-0,900]
Cálcio ionizado (mmol/L)	N=4397	N=934	N=217
Média (DP)	1,22 (0,0981)	1,19 (0,116)	1,22 (0,137)
Mediana [IQR]	1,22 [1,17-1,27]	1,19 [1,14-1,25]	1,22 [1,16-1,28]
Cálcio total (mg/dL)	N=2462	N=718	N=131
Média (DP)	9,01 (1,03)	8,82 (1,33)	8,71 (1,27)
Mediana [IQR]	9,00 [8,50-9,40]	8,70 [8,10-9,30]	8,50 [7,90-9,15]
Creatinina (mg/dL)	N=8745	N=1537	N=350
Média (DP)	1,27 (1,59)	1,52 (2,22)	1,56 (1,38)
Mediana [IQR]	0,860 [0,690-1,12]	0,840 [0,600-1,40]	1,09 [0,750-1,78]
Fósforo (mg/dL)	N=1530	N=311	N=86
Média (DP)	4,08 (1,43)	4,40 (1,99)	4,29 (2,04)
Mediana [IQR]	3,80 [3,20-4,60]	3,90 [3,20-5,00]	3,70 [3,13-4,85]

(conclusão)

Glicose (mg/dL)	N=3188	N=318	N=161
Média (DP)	120 (55,5)	167 (115)	160 (92,0)
Mediana [IQR]	102 [86,0-135]	123 [94,3-194]	133 [100-205]
Magnésio (mg/dL)	N=6063	N=1551	N=278
Média (DP)	1,90 (0,331)	1,85 (0,363)	2,14 (0,567)
Mediana [IQR]	1,90 [1,70-2,10]	1,83 [1,61-2,06]	2,10 [1,77-2,40]
pH	N=5610	N=1592	N=288
Média (DP)	7,37 (0,0801)	7,38 (0,0920)	7,35 (0,114)
Mediana [IQR]	7,39 [7,33-7,43]	7,40 [7,34-7,44]	7,37 [7,30-7,42]
Plaquetas (/μL)	N=14670	N=3126	N=515
Média (DP)	231k (99k)	245k (121k)	207k (98k)
Mediana [IQR]	219k [172k-275k]	228k [166k-301k]	194k [145k-248k]
Ácido úrico (mg/dL)	N=1068	N=149	N=24
Média (DP)	5,77 (2,35)	6,34 (3,54)	5,74 (2,62)
Mediana [IQR]	5,40 [4,20-7,00]	5,93 [4,10-8,00]	5,15 [4,43-6,78]

Fonte: Autoria própria (2021).

4.5 DESFECHOS CLÍNICOS

A Tabela 7 descreve associações univariadas entre hipo ou hipernatremia com as características e desfechos clínicos da coorte.

O tempo médio de internação foi de $9,21 \pm 12,0$ dias (mediana 5,31) na normonatremia; $9,43 \pm 10,7$ dias (mediana 5,87) na hiponatremia; e $12,8 \pm 16,5$ (mediana 7,6) na hipernatremia ($P < 0,001$).

Admissão na UTI em qualquer momento da internação esteve presente em 4.970 (31,7%) pacientes com normonatremia; em 997 (29,5%) com hiponatremia; e em 218 (39,1%) com hipernatremia ($P < 0,001$).

A mortalidade hospitalar geral foi de 9,8%. A maior mortalidade bruta esteve presente na hipernatremia (31,6%), seguida pela hiponatremia (16,1%) e pela normonatremia (7,8%) ($P < 0,001$).

A análise univariada sugere que a presença de hipo e hipernatremia na admissão hospitalar esteve associada à idade mais avançada dos pacientes e à maior mortalidade. A hiponatremia se associou à admissão em oncologia,

enquanto a hipernatremia se associou à maior tempo de internação e à maior taxa de transferência para UTI.

TABELA 7 – ANÁLISE UNIVARIADA ENTRE HIPO OU HIPERNATREMIA COM NORMONATREMIA DE ACORDO COM CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS CLÍNICOS DA COORTE.

	Normonatremia (N=15673)	Hiponatremia (N=3376)	Hipernatremia (N=557)	P-valor
Idade				<0,001
Média (DP)	61,1 (17,0)	64,5 (16,0)	66,0 (18,0)	
Mediana [IQR]	63,0 [51,0-73,0]	66,0 [56,0-76,0]	68,0 [56,0-80,0]	
Sexo				0,058
Feminino	7585 (48,4%)	1570 (46,5%)	252 (45,2%)	
Masculino	8088 (51,6%)	1806 (53,5%)	305 (54,8%)	
Tipo de Unidade				<0,001
Clínica	8707 (55,6%)	1986 (58,8%)	323 (58,0%)	
Cirúrgica	5804 (37,0%)	918 (27,2%)	202 (36,3%)	
Oncológica	881 (5,6%)	422 (12,5%)	26 (4,7%)	
Outras	281 (1,8%)	50 (1,5%)	6 (1,1%)	
Tempo de permanência (dias)				<0,001
Média (DP)	9,21 (12,0)	9,43 (10,7)	12,8 (16,5)	
Mediana [IQR]	5,31 [2,99-10,7]	5,87 [3,24-10,9]	7,60 [4,12-15,7]	
Transferência para UTI				<0,001
Sim	4970 (31,7%)	997 (29,5%)	218 (39,1%)	
Não	10703 (68,3%)	2379 (70,5%)	339 (60,9%)	
Desfecho				<0,001
Alta hospitalar	14456 (92,2%)	2834 (83,9%)	381 (68,4%)	
Óbito	1217 (7,8%)	542 (16,1%)	176 (31,6%)	

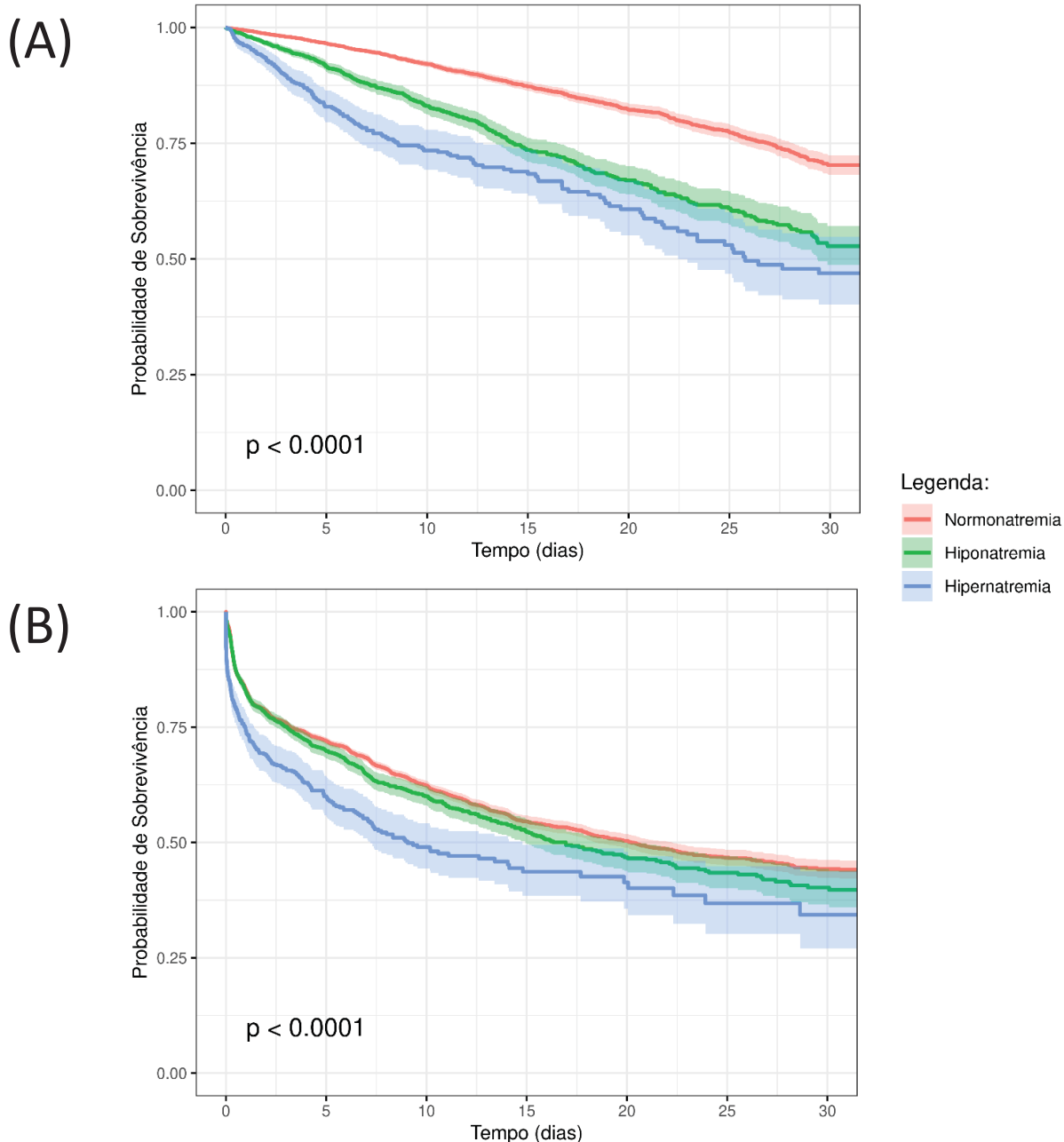
Fonte: Autoria própria (2021).

4.6 ANÁLISE DE MORTALIDADE

As curvas de Kaplan-Meier ilustram mortalidade intra-hospitalar por todas as causas em 30 dias (Figura 10A) de acordo com a dosagem sérica de sódio na admissão, demonstrando, quando comparada à normonatremia, sobrevida reduzida em hipo e hipernatremia (ambas $P < 0,0001$), que foi pior nesta última. Ao censurar os eventos de óbito de pacientes admitidos/transferidos na UTI (Figura 10B), manteve-se a observação de diminuição na sobrevida tanto de hipo

quanto de hipernatremia (ambas $P < 0,0001$), apesar da diferença na incidência de eventos de hiponatremia comparada à normonatremia ter reduzido. Também houve maior mortalidade em hipernatremia mediante essa censura.

FIGURA 10 – CURVAS DE KAPLAN-MEIER REPRESENTANDO MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR DE ACORDO COM DOSAGEM DE SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO. A) MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR POR TODAS AS CAUSAS; B) MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR AO CENSURAR EVENTOS DE ÓBITO DE PACIENTES ADMITIDOS/TRANSFERIDOS NA UTI.



Fonte: Autoria própria (2021).

4.7 ANÁLISE DE SINAIS VITAIS

A Tabela 8 descreve as médias dos sinais vitais, glicemia capilar e saturação de oxigênio, bem como a ausência ou presença de anormalidades. O modelo de regressão logística associando as médias dos sinais vitais com dosagens de sódio sérico na admissão hospitalar demonstrou médias de frequência cardíaca (OR 1,019; IC 95% 1,017 - 1,022) e temperatura (OR 1,45; IC 95% 1,32 - 1,60) como preditores de hiponatremia (Figura 11A). A frequência cardíaca (OR 1,024; IC 95% 1,017 - 1,03) e a frequência respiratória (OR 1,13; IC 95% 1,10 - 1,17) foram preditores de hipernatremia (Figura 11B).

O modelo de regressão logística associando anormalidades de sinais vitais com dosagens de sódio sérico na admissão hospitalar revelou que a taquicardia, a hipotensão, a pirexia, a hiperglicemia e a dessaturação foram preditores de hiponatremia (Figura 12A) e hipernatremia (Figura 12B). Além disso, a taquipneia e a hipotermia também foram associadas à hipernatremia. Os dados completos são fornecidos nas Tabelas 9 e 10.

TABELA 8 – MÉDIAS E PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ANORMALIDADES EM SINAIS VITAIS, GLICEMIA CAPILAR E SATURAÇÃO PERIFÉRICA DE OXIGÊNIO.

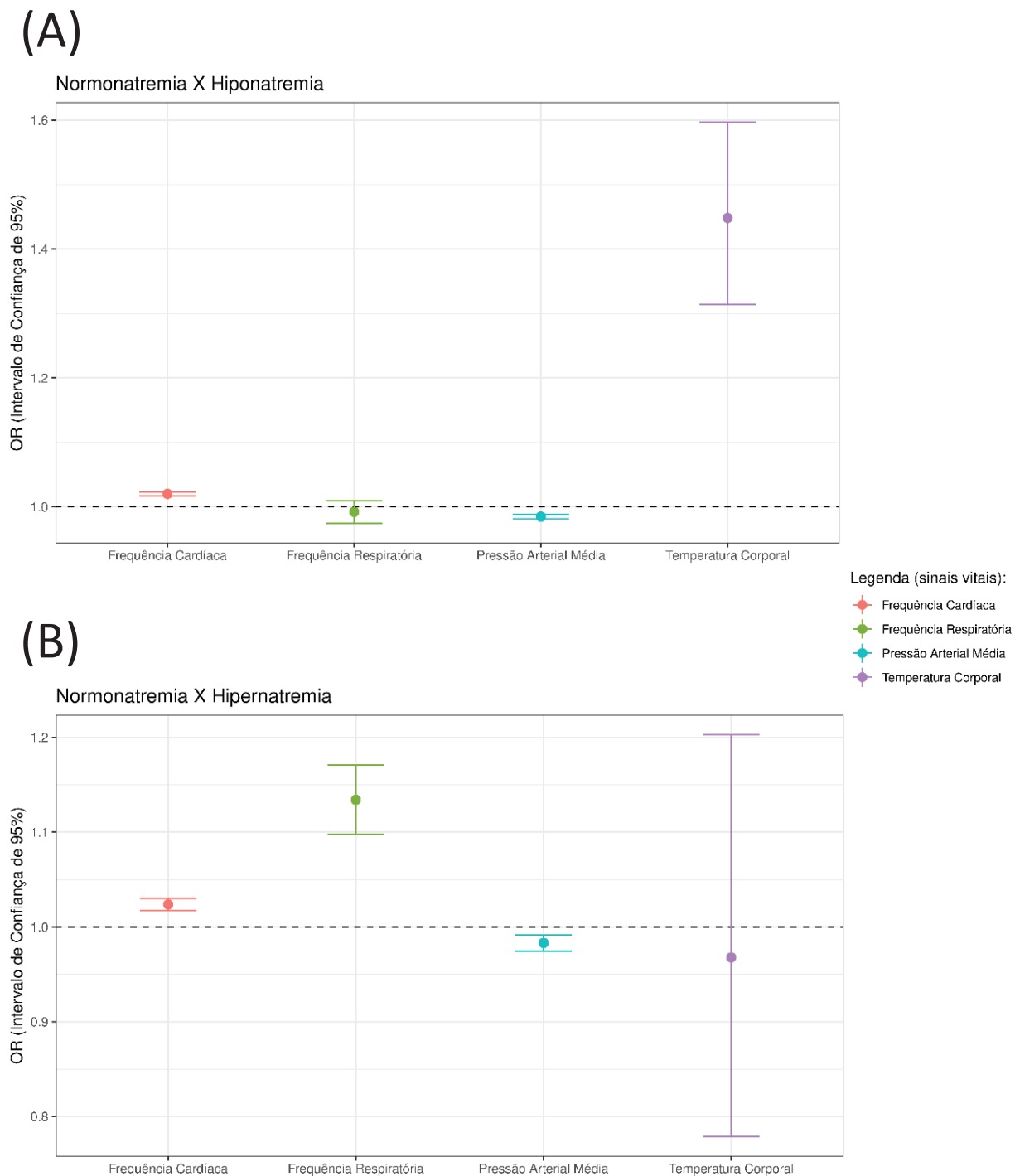
(continua)

	Normonatremia (N=15673)	Hiponatremia (N=3376)	Hipernatremia (N=557)
PAS média	N=15145	N=3283	N=481
Média (DP)	124 (16,2)	121 (17,4)	123 (19,3)
Mediana [IQR]	122 [113-133]	120 [110-131]	121 [110-133]
PAD média	N=15145	N=3283	N=481
Média (DP)	72,6 (9,46)	71,2 (10,1)	70,3 (11,1)
Mediana [IQR]	72,5 [66,7-78,3]	70,8 [65,0-77,5]	70,0 [62,7-76,8]
PAM média	N=15145	N=3283	N=481
Média (DP)	89,7 (10,7)	87,9 (11,6)	87,8 (12,7)
Mediana [IQR]	89,2 [82,7-95,8]	87,5 [80,4-94,9]	86,8 [80,0-95,6]
Hipotensão	N=15145	N=3283	N=481
Sim	6106 (39,0%)	1578 (46,7%)	239 (42,9%)
Não	9039 (57,7%)	1705 (50,5%)	242 (43,4%)

(conclusão)			
Hipertensão	N=15145	N=3283	N=481
Sim	1237 (7,9%)	257 (7,6%)	51 (9,2%)
Não	13908 (88,7%)	3026 (89,6%)	430 (77,2%)
Temp. corporal média (°C)	N=15144	N=3283	N=481
Média (DP)	36,1 (0,393)	36,2 (0,417)	36,1 (0,580)
Mediana [IQR]	36,1 [35,9-36,3]	36,1 [36,0-36,4]	36,1 [35,9-36,4]
Hipotermia	N=15144	N=3283	N=481
Sim	1705 (10,9%)	297 (8,8%)	91 (16,3%)
Não	13439 (85,7%)	2986 (88,4%)	390 (70,0%)
Pirexia	N=15144	N=3283	N=481
Sim	469 (3,0%)	217 (6,4%)	37 (6,6%)
Não	14675 (93,6%)	3066 (90,8%)	444 (79,7%)
FC média	N=15151	N=3284	N=482
Média (DP)	79,6 (13,4)	83,9 (13,7)	85,4 (16,6)
Mediana [IQR]	78,8 [71,0-87,0]	82,8 [74,9-91,5]	82,9 [74,0-94,6]
Bradicardia	N=15151	N=3283	N=482
Sim	3423 (21,8%)	483 (14,3%)	104 (18,7%)
Não	11728 (74,8%)	2801 (83,0%)	378 (67,9%)
Taquicardia	N=15151	N=3284	N=482
Sim	3878 (24,7%)	1159 (34,3%)	213 (38,2%)
Não	11273 (71,9%)	2125 (62,9%)	269 (48,3%)
FR média	N=15136	N=3278	N=479
Média (DP)	18,5 (2,14)	18,5 (2,29)	19,4 (2,87)
Mediana [IQR]	18,7 [17,8-19,4]	18,7 [17,8-19,4]	19,0 [18,0-20,0]
Bradipneia	N=15136	N=3278	N=479
Sim	977 (6,2%)	208 (6,2%)	30 (5,4%)
Não	14159 (90,3%)	3070 (90,9%)	449 (80,6%)
Taquipneia	N=15136	N=3278	N=479
Sim	3077 (19,6%)	680 (20,1%)	187 (33,6%)
Não	12059 (76,9%)	2598 (77,0%)	292 (52,4%)
Glicemia capilar média	N=8048	N=1881	N=334
Média (DP)	139 (53,3)	161 (79,0)	156 (81,7)
Mediana [IQR]	124 [103-158]	136 [108-191]	131 [105-176]
Hipoglicemia	N=8048	N=1881	N=334
Sim	483 (3,1%)	154 (4,6%)	32 (5,7%)
Não	7565 (48,3%)	1727 (51,2%)	302 (54,2%)
Hiperglicemia	N=8048	N=1881	N=334
Sim	1720 (11,0%)	631 (18,7%)	108 (19,4%)
Não	6328 (40,4%)	1250 (37,0%)	226 (40,6%)
SpO₂ média	N=14790	N=3205	N=474
Média (DP)	96,4 (2,31)	95,9 (2,83)	95,7 (3,14)
Mediana [IQR]	96,9 [95,3-98,0]	96,3 [94,5-97,8]	96,2 [94,7-97,7]
Dessaturação	N=14790	N=3205	N=474
Sim	2763 (17,6%)	849 (25,1%)	144 (25,9%)
Não	12027 (76,7%)	2356 (69,8%)	330 (59,2%)

Fonte: Autoria própria (2021).

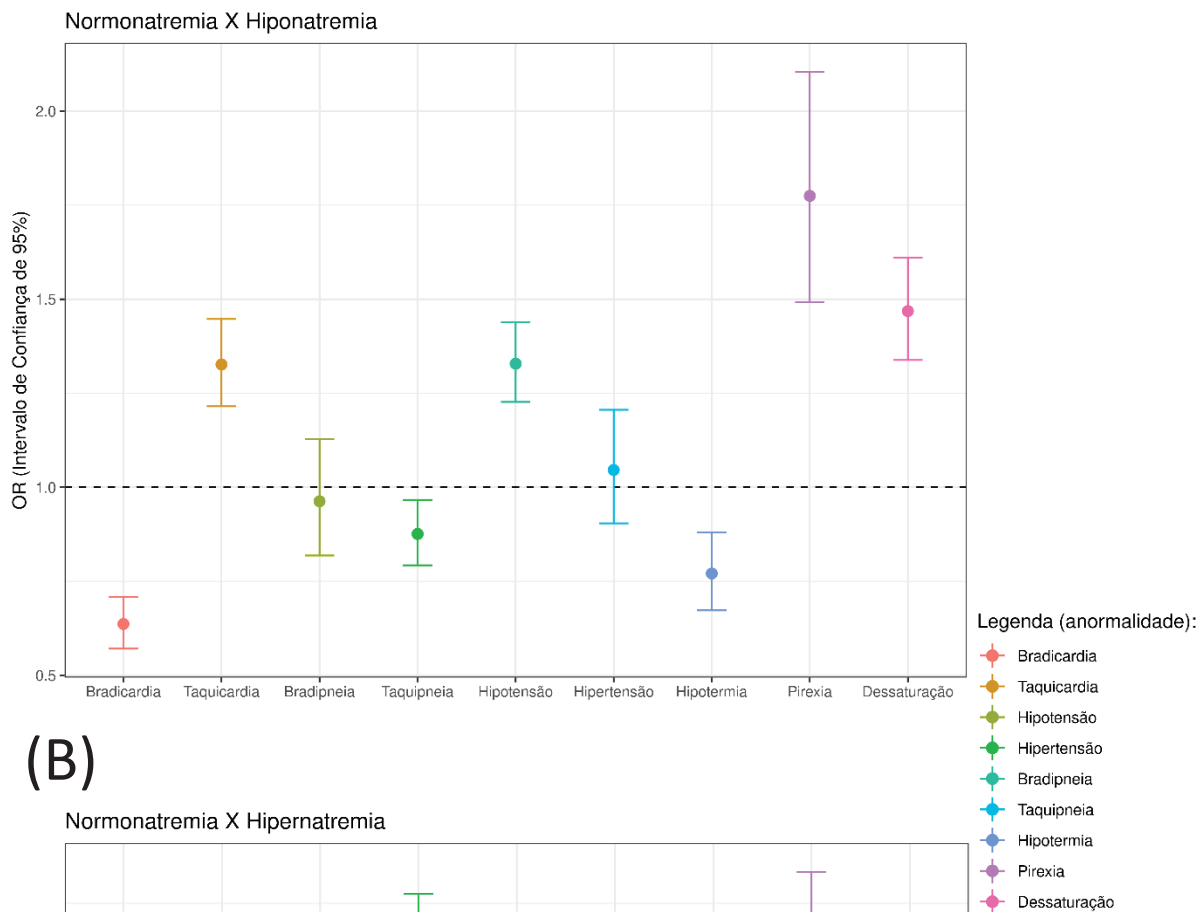
FIGURA 11 – *FOREST PLOTS* DE MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DAS MÉDIAS DOS SINAIS VITAIS DE ACORDO COM DOSAGEM DE SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO. A) HIPONATREMIA; B) HIPERNATREMIA.



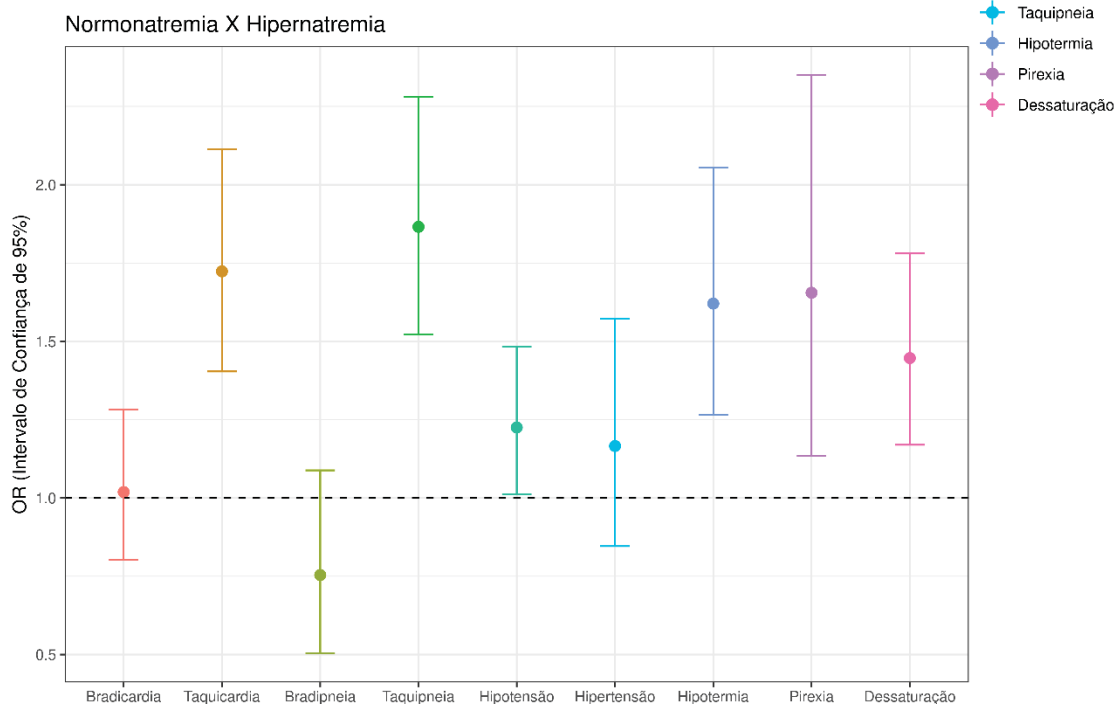
Fonte: Autoria própria (2021).

FIGURA 12 – *FOREST PLOTS* DE MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DE ANORMALIDADES DE SINAIS VITAIS DE ACORDO COM DOSAGEM DE SÓDIO SÉRICO NA ADMISSÃO. A) HIPONATREMIA; B) HIPERNATREMIA.

(A)



(B)



Fonte: Autoria própria (2021).

TABELA 9 – MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DAS MÉDIAS E ANORMALIDADES DOS SINAIS VITAIS DE HIPONATREMIA COMPARADA COM NORMONATREMIA.

Sinais Vitais	OR	2,50%	97,50%
(Intercepto)	0,00	0,00	0,00
Temperatura média	1,45	1,32	1,60
Frequência respiratória média	0,99	0,98	1,01
Frequência cardíaca média	1,02	1,02	1,02
PAM média	0,98	0,98	0,99
Anormalidades	OR	2,50%	97,50%
(Intercepto)	0,18	0,17	0,19
Bradicardia	0,64	0,57	0,71
Taquicardia	1,33	1,22	1,45
Hipotensão	1,33	1,22	1,43
Hipertensão	1,03	0,89	1,19
Bradipneia	0,96	0,82	1,13
Taquipneia	0,87	0,79	0,96
Hipotermia	0,77	0,67	0,88
Pirexia	1,77	1,49	2,09
Dessaturação	1,47	1,34	1,61

Fonte: Autoria própria (2021).

TABELA 10 – MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DAS MÉDIAS E ANORMALIDADES DOS SINAIS VITAIS DE HIPERNATREMIA COMPARADA COM NORMONATREMIA.

Sinais Vitais	OR	2,50%	97,50%
(Intercepto)	0,01	0,00	12,42
Temperatura média	0,97	0,78	1,21
Frequência respiratória média	1,13	1,10	1,17
Frequência cardíaca média	1,02	1,02	1,03
PAM média	0,98	0,97	0,99
Anormalidades	OR	2,50%	97,50%
(Intercepto)	0,02	0,01	0,02
Bradicardia	1,02	0,80	1,28
Taquicardia	1,71	1,39	2,09
Hipotensão	1,22	1,01	1,48
Hipertensão	1,19	0,87	1,60
Bradipneia	0,75	0,50	1,08
Taquipneia	1,89	1,54	2,31
Hipotermia	1,64	1,28	2,07
Pirexia	1,66	1,14	2,35
Dessaturação	1,45	1,18	1,78

Fonte: Autoria própria (2021).

5 DISCUSSÃO

Nesta coorte retrospectiva, multicêntrica, com um período de seguimento de dois anos, descrevem-se a prevalência geral, as características clínicas e laboratoriais, e desfechos hospitalares de acordo com dosagem de sódio sérico na admissão hospitalar. Este estudo é uma das raras descrições de que anormalidades nos sinais vitais na admissão hospitalar estão associadas a disnatremias adquiridas na comunidade, em uma população de indivíduos não selecionada. Além disso, este trabalho, de acordo com o nosso melhor conhecimento, classifica-se como o maior estudo observacional sobre disnatremias da América Latina e o quinto maior dado global sobre hipernatremia na admissão hospitalar.

A prevalência de hiponatremia de 17,2% na admissão foi semelhante a frequências de 3 a 37,9% relatadas em outros estudos, bem como mortalidade hospitalar de 16,1%, em comparação com uma faixa de 3,6 a 27% (ARAMPATZIS *et al.*, 2012; BALLING *et al.*, 2015; CHI *et al.*, 2021; CORREIA *et al.*, 2014; HOLLAND-BILL *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2017; OLSSON *et al.*, 2013; THONGPRAYOON *et al.*, 2020; UPADHYAY *et al.*, 2006; WAIKAR *et al.*, 2009; WALD *et al.*, 2010; ZILBERBERG *et al.*, 2008). A hipernatremia adquirida na comunidade apresentou prevalência de 2,9%, de acordo com relatos na literatura que variam de 0,2 a 3% para a mesma taxa. Também se notou alta mortalidade hospitalar (31,6%), associada à hipernatremia, consoante com experiências prévias que variam de 24,3 a 43% (ARAMPATZIS *et al.*, 2012; BATAILLE *et al.*, 2014; CHI *et al.*, 2021; FELIZARDO LOPES *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2017; JUNG *et al.*, 2017; THONGPRAYOON *et al.*, 2020).

O tempo de internação é altamente variável em estudos precedentes, influenciado principalmente pelo país onde se realizou o trabalho. Em geral, tanto a hiponatremia (DOSHI *et al.*, 2021) quanto a hipernatremia estão associadas a maior tempo de internação, sendo maior nesta última (WOITOK *et al.*, 2020). Destaca-se que taxa de transferência para unidade de terapia intensiva é descrita em poucos estudos com desenho semelhante, que na presente coorte foi de 29,5% em hiponatremia e de 39,1% em hipernatremia. Chiu *et al.* (2021) relataram taxa geral de admissão na UTI de 15,2% em sua população não selecionada de disnatremias na admissão hospitalar, porém não detalharam as taxas para normonatremia nem disnatremias. Arampatzis *et al.* (2012), em estudo na admissão hospitalar de pacientes com hipo e hipernatremia, ambas em categoria grave, descreveram taxa de transferência do departamento de emergência para a UTI de 26% e 23%, respectivamente.

A variabilidade dessas estimativas pode ocorrer devido à heterogeneidade da população, desigualdades na disponibilidade e organização dos serviços de saúde e prática clínica, diferenças na definição do momento das disnatremias (adquirida na comunidade ou no hospital) ou no cenário de apresentação (departamento de emergência, enfermaria de hospital, ou unidade de cuidados críticos). Também se deve considerar variações nas definições de hiponatremia (por exemplo, <132 ou <135 mEq/L) ou hipernatremia (por exemplo, >145 ou >147 ou >150 mEq/L), e se os pacientes sem dosagem de sódio sérico foram excluídos (ARAMPATZIS *et al.*, 2012; BALLING *et al.*, 2015; BATAILLE *et al.*, 2014; CHI *et al.*, 2021; FELIZARDO LOPES *et al.*, 2015; HOLLAND-BILL *et al.*, 2015; HU *et al.*, 2017; JUNG *et al.*, 2017; THONGPRAYOON *et al.*, 2020; UPADHYAY *et al.*, 2006; WAIKAR *et al.*, 2009;

WALD *et al.*, 2010; ZILBERBERG *et al.*, 2008). A maior discrepância foi observada nas estimativas de gravidade (leve, moderada ou grave) de disnatremias devido aos diferentes limiares usados como definição, que variaram até de 5-10 mEq/L para a mesma categoria (WAIKAR; MOUNT; CURHAN, 2009), ou ainda, em estudos que optaram pela categorização como leve ou grave sem utilizar uma categoria para casos moderados (AKIROV *et al.*, 2017) ou que agruparam casos moderados junto aos graves (BALLING *et al.*, 2015).

Neste estudo, observou-se que pacientes com disnatremias eram mais idosos, de acordo com relatos prévios (AKIROV *et al.*, 2017; FELIZARDO LOPES *et al.*, 2015; NICOLINI *et al.*, 2017). Uma proporção maior de pacientes com disnatremias admitidos em unidades oncológicas também foi consistente com os achados da literatura, uma vez que os pacientes com malignidade são conhecidos pela propensão à hiponatremia (DOSHI *et al.*, 2021). Em um grande centro hospitalar oncológico com vasta representação de pacientes com diferentes tipos de câncer, Doshi *et al.* (2012) relataram uma prevalência de 47% de hiponatremia para a primeira internação de pacientes com câncer, 23% dos casos presentes na admissão e 24% adquiridos no hospital.

A hipoalbuminemia (FELIZARDO LOPES *et al.*, 2015) e níveis de concentração mais elevados de ureia e glicose (SHEN *et al.*, 2017), particularmente na hipernatremia, foram consistentes com outros estudos. A osmolalidade plasmática, conforme esperado, (BATAILLE *et al.*, 2014; SHEN *et al.*, 2017) e os níveis de cloreto sérico (LIAMIS *et al.*, 2008), menores na hiponatremia e maiores na hipernatremia em comparação com a normonatremia, também foram semelhantes a relatos da literatura.

Encontramos TFG_e semelhante entre alguns outros estudos sobre disnatremias na admissão hospitalar. TFG_e reduzida na hipernatremia, ao passo que pouca ou nenhuma diferença entre hiponatremia e normonatremia também foi semelhante a estudos anteriores (BATAILLE *et al.*, 2014; FELIZARDO LOPES *et al.*, 2015).

No presente estudo, notou-se que anormalidades nos sinais vitais na admissão hospitalar podem estar associadas a disnatremias adquiridas na comunidade. Desconhece-se estudo com parâmetros semelhantes aos aqui relatados, uma vez que nenhum outro trabalho avaliou médias de sinais vitais e presença de anormalidades de sinais vitais no contexto clínico de distúrbios eletrolíticos na admissão hospitalar.

Alguns trabalhos analisaram a associação de alterações de sinais vitais com disnatremias presentes na admissão em relação a desfechos clínicos. Porém, quase sempre em contexto de subpopulações específicas, como em infecções necrosantes de tecidos moles (YAGHOUBIAN *et al.*, 2007), em insuficiência cardíaca com fibrilação atrial versus insuficiência cardíaca em ritmo sinusal (OZIERANSKI *et al.*, 2016), em infarto do miocárdio com elevação de ST (GOLDBERG *et al.*, 2004) e em casos agudos de unidade de cuidados paliativos (ELSAYEM *et al.*, 2010).

Há também alguns poucos exemplos de análise de sinais vitais em populações não selecionadas com disnatremias, no entanto, com diferenças muito mais restritivas do que o presente estudo. Isto pelo fato de terem sido realizados em diferentes momentos da hospitalização ou em cenários clínicos diversos, ou ainda, com comparações menos abrangentes entre os grupos. Felizardo Lopes *et al.* (2015), em uma comparação entre hipernatremia adquirida

na comunidade e no hospital versus controles pareados, descreveram frequência cardíaca média e pressão arterial sistólica mais altas, bem como maior número de indivíduos com temperatura $>38^{\circ}\text{C}$. Bataille *et al.* (2014) identificaram que pressão arterial média mais baixa, presente no departamento de emergência, foi um preditor de mortalidade hospitalar em pacientes com hipernatremia. Em uma comparação de hipernatremia adquirida na comunidade, de grau moderado e grave versus hipernatremia leve na admissão, Jung *et al.* (2017) concluíram que a pressão arterial média e a frequência respiratória iniciais foram independentemente associadas à mortalidade hospitalar no grupo com alteração moderada e grave.

Adotou-se abordagem inédita em avaliar médias dos sinais vitais, as quais podem refletir anormalidades sustentadas em vez de um conjunto pontual de sinais vitais tradicionais, ou seja, limitados a momentos específicos no atendimento ao paciente (por exemplo: apenas primeira mensuração de sinais vitais na entrada do pronto-socorro). Isso poderia melhorar a compreensão atual da relação de alterações do sódio sérico com a fisiologia e a hemodinâmica, bem como sua apresentação clínica inicial.

Algumas limitações devem ser consideradas. Embora tenha-se utilizado dados de mundo real provenientes de um banco de dados abrangente, não se pode descartar viés de seleção nesta amostra, uma vez que pacientes com apresentações mais graves ou com mais comorbidades podem ter sido selecionados para a coleta e dosagem do sódio sérico. Portanto, nossas estimativas de prevalência podem estar sub ou superestimadas e representar apenas indivíduos com apresentação mais graves na admissão hospitalar. É importante lembrar que os achados deste estudo podem ter sido parcialmente

afetados pela pandemia de COVID-19, na qual indivíduos com apresentações mais complexas e graves costumam ser admitidos preferencialmente em hospitais terciários, enquanto procura-se não hospitalizar pacientes menos graves ou que podem ter manejo ambulatorial (RUIZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2020; TZOULIS *et al.*, 2021).

Limitações adicionais incluem a proporção de dados faltantes (*missing data*) em algumas variáveis descritivas, o que reflete a natureza dos dados administrativos de mundo real da nossa coorte, e que foram consistentes entre normonatremia e disnatremias em sua maioria. Apesar de muitos dos achados serem semelhantes aos da literatura, deve ser tomada cautela ao generalizá-los para outras regiões ou países, pois representam o cenário hospitalar brasileiro que foi participou do estudo. Além disso, não se deve empregar causalidade devido à natureza observacional de nosso estudo. Finalmente, dados para avaliar a etiologia das disnatremias, estado volêmico do paciente, informações nutricionais e de prescrição não estavam disponíveis.

Apesar dessas limitações, vários pontos fortes podem ser observados neste estudo. Primeiramente, forneceu-se uma descrição com número amostral expressivo de indivíduos com disnatremias adquiridas na comunidade admitidos em diferentes instituições hospitalares do Brasil. Ainda, foi feita captura granular de sinais vitais durante o período de 24 horas a partir da admissão hospitalar. Estas mensurações provavelmente refletem mudanças contínuas e estáveis nos sinais vitais e podem refletir com precisão os processos fisiológicos, em vez de erros de medição. Finalmente, ao definir uma janela de tempo na qual as disnatremias foram estudadas, avaliou-se com clareza a população-alvo. Com isso, intervenções potenciais podem ser planejadas em estudos clínicos futuros.

Como alguns trabalhos demonstraram que as disnatremias são preditores independentes de mortalidade, imagina-se que esforços subsequentes para propor e validar esses achados em modelos de predição, e que também avaliem os sinais vitais, possam vir a se tornar ferramentas úteis. Isto especialmente no cenário de pronto-socorro e de admissão hospitalar, abrindo-se um possível horizonte para melhor interpretação e manejo tanto de comorbidades subjacentes quanto de condições agudas.

Ainda que o desenho retrospectivo e descritivo de nosso estudo impeça a postulação de causalidade, a observação de proporção significativa de anormalidades e desfechos desfavoráveis relacionados às disnatremias nesta população não selecionada acrescenta ao conhecimento atual de que o sódio sérico desempenha um papel crítico na admissão hospitalar de adultos.

Em suma, neste estudo de coorte retrospectiva multicêntrica com dados de mundo real de hospitais brasileiros, observou-se que as disnatremias foram frequentes na admissão hospitalar; que distúrbios do sódio sérico estiveram associados a piores desfechos em nossa coorte; e que alterações dos sinais vitais nas primeiras 24 horas de internação hospitalar foram associadas às disnatremias.

Esses resultados sugerem que disnatremias adquiridas na comunidade representam fator adicional de morbidade em indivíduos que, por diversas causas, necessitam de hospitalização. A análise de outras variáveis, associada à dosagem de sódio sérico na admissão hospitalar, pode fornecer maior precisão em modelos preditivos de desfechos hospitalares. Portanto, as disnatremias podem ser potenciais preditores de deterioração clínica nas primeiras horas da admissão hospitalar.

6 CONCLUSÃO

Dessa forma, podemos concluir que:

1. A prevalência de disnatremias foi de 20,1% nessa coorte, e normonatremia representou 79,9% dos pacientes admitidos. A prevalência geral de hiponatremia e hipernatremia foi de 17,2 e 2,9%, respectivamente.
2. A prevalência de hiponatremia no total da coorte foi de 12,9% na categoria leve, de 3,8% na moderada, e de 0,5% na grave; e na hipernatremia foi de 1,7% na leve, de 0,8% na moderada, e de 0,3% na grave.
3. Pacientes com disnatremias apresentaram idade mais avançada e mais anormalidades laboratoriais de interesse. Disnatremias apresentaram menor TFG_e, principalmente em hipernatremia. A osmolalidade calculada ficou dentro da normalidade na normonatremia, reduzida na hiponatremia e aumentada na hipernatremia. Níveis séricos de cloreto estiveram mais elevados na hipernatremia, e de glicose tanto na hipo quanto na hipernatremia. A ureia sérica esteve aumentada em ambos os grupos de disnatremias, porém maior na hipernatremia. Hiponatremia apresentou maior proporção de internamento em unidade oncológica.
4. Os pacientes com disnatremias apresentaram piores desfechos clínicos, em especial aqueles com hipernatremia:
 - A permanência hospitalar média foi de 9,43 dias na hiponatremia e de 12,8 dias na hipernatremia, comparada a 9,20 dias na normonatremia;
 - A taxa de transferência para UTI foi de 29,4% na hiponatremia e de 39,5% na hipernatremia, comparada a 31,7% na normonatremia;

- A mortalidade hospitalar em 30 dias foi de 16,0% na hiponatremia e de 31,3% na hipernatremia, comparada a 7,7% na normonatremia.

5. Associações entre disnatremias e sinais vitais durante as primeiras 24 horas de admissão hospitalar demonstraram que:

- Médias das leituras de frequência cardíaca e de temperatura nas primeiras 24 horas de admissão parecem predizer hiponatremia; enquanto médias das leituras de frequência cardíaca e frequência respiratória parecem predizer hipernatremia;
- Presença de taquicardia, hipotensão, pirexia e dessaturação parecem ser preditores de hiponatremia; e presença de taquicardia, hipotensão, taquipneia, hipotermia, pirexia e dessaturação parecem ser preditores de hipernatremia.

REFERÊNCIAS

ADROGUÉ, H. J.; MADIAS, N. E. Hyponatremia. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 20, p. 1493–1499, 18 maio 2000a.

ADROGUÉ, H. J.; MADIAS, N. E. Hyponatremia. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 21, p. 1581–1589, 25 maio 2000b.

AKIROV, A.; DIKER-COHEN, T.; STEINMETZ, T.; AMITAI, O.; SHIMON, I. Sodium levels on admission are associated with mortality risk in hospitalized patients. **European Journal of Internal Medicine**, v. 46, p. 25–29, 2017.

ARAMPATZIS, S.; FRAUCHIGER, B.; FIEDLER, G. M.; et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. **American Journal of Medicine**, v. 125, n. 11, p. 1125.e1-1125.e7, 2012.

BALLING, L.; GUSTAFSSON, F.; GOETZE, J. P.; et al. Hyponatraemia at hospital admission is a predictor of overall mortality. **Internal Medicine Journal**, v. 45, n. 2, p. 195–202, 2015.

BATAILLE, S.; BARALLA, C.; TORRO, D.; et al. Undercorrection of hyponatremia is frequent and associated with mortality. **BMC Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 37, 2014.

BLANCO, N.; LEEKHA, S.; MAGDER, L.; et al. Admission Laboratory Values Accurately Predict In-hospital Mortality: a retrospective cohort study. **Journal Of General Internal Medicine**, v. 35, n. 3, p. 719-723, 20 ago. 2019.

BUFFINGTON, M. A.; ABREO, K. Hyponatremia: A Review. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 223–236, 2016.

CHARLSON, M.; POMPEI, P.; ALES, K.; MACKENZIE, C. A New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies: Development. **Journal Of Chronic Diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1987.

CHEN, L.; OGUNDELE, O.; CLERMONT, G.; et al. Dynamic and Personalized Risk Forecast in Step-Down Units. Implications for Monitoring Paradigms. **Annals Of The American Thoracic Society**, v. 14, n. 3, p. 384-391, mar. 2017. American Thoracic Society.

CHI, C.; PATEL, S.; CHEUNG, N. W. Admission sodium levels and hospital outcomes. **Internal Medicine Journal**, v. 51, n. 1, p. 93–98, 2021.

CHIU, D. Y. Y.; KALRA, P. A.; 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**, v. 21, n. 6, p. 476–482, 2016.

CHURPEK, M. M.; YUEN, T. C.; WINSLOW, C.; et al. Multicenter Development and Validation of a Risk Stratification Tool for Ward Patients. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, v. 190, n. 6, p. 649-655, 15 set. 2014.

CORREIA, L.; FERREIRA, R.; CORREIA, I.; et al. Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 59, n. 3, p. 642–647, 2014.

DOSHI, S. M.; SHAH, P.; LEI, X.; LAHOTI, A.; SALAHUDEEN, A. K. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 59, n. 2, p. 222–228, 2012.

ELSAYEM, A.; MORI, M.; PARSONS, H. A.; et al. Predictors of inpatient mortality in an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. **Supportive Care in Cancer**, v. 18, n. 1, p. 67–76, 2010.

FELIZARDO LOPES, I.; DEZELÉE, S.; BRAULT, D.; STEICHEN, O. Prevalence, risk factors and prognosis of hypernatraemia during hospitalisation in internal medicine. **Netherlands Journal of Medicine**, v. 73, n. 10, p. 448–454, 2015.

FUNK, G. C.; LINDNER, G.; DRUML, W.; et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. **Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 2, p. 304–311, 2010.

GAO, X. P.; ZHENG, C. F.; LIAO, M. Q.; et al. Admission serum sodium and potassium levels predict survival among critically ill patients with acute kidney injury: A cohort study. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1–10, 2019.

GERRY, S.; BIRKS, J.; BONNICI, T.; et al. Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: a systematic review protocol. **BMJ Open**, v. 7, n. 12, p. e019268, 2017.

GOLDBERG, A.; HAMMERMAN, H.; PETCHERSKI, S.; et al. Prognostic importance of hyponatremia in acute ST-elevation myocardial infarction. **American Journal of Medicine**, v. 117, n. 4, p. 242–248, 2004.

HOLLAND-BILL, L.; CHRISTIANSEN, C. F.; HEIDE-JØRGENSEN, U.; et al. Hyponatremia and mortality risk: A Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. **European Journal of Endocrinology**, v. 173, n. 1, p. 71–81, 2015.

HU, J.; WANG, Y.; GENG, X.; et al. Dysnatremia is an independent indicator of mortality in hospitalized patients. **Medical Science Monitor**, v. 23, p. 2408–2425, 2017.

HUANG, H.; JOLLY, S. E.; AIRY, M.; et al. Associations of dysnatremias with mortality in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. gfw209, 2016.

INKER, L. A.; SCHMID, C. H.; TIGHIOUART, H.; et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C. **New England Journal Of Medicine**, v. 367, n. 1, p. 20–29, 5 jul. 2012.

JUNG, W. J.; LEE, H. J.; PARK, S.; et al. Severity of community acquired hyponatremia is an independent predictor of mortality. **Internal and Emergency Medicine**, v. 12, n. 7, p. 935–940, 2017.

KOBYLARZ RIBEIRO, J.; DOS SANTOS, H. D. P.; BARLETTA, F.; et al. A machine learning early warning system: Multicenter validation in brazilian hospitals. **Proceedings - IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems**, v. 2020-July, p. 321–326, 2020.

KOVESDY, C. P.; LOTT, E. H.; LU, J. L.; et al. Hyponatremia, Hypernatremia, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease With and Without Congestive Heart Failure. **Circulation**, v. 125, n. 5, p. 677–684, 2012.

LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A.; SCHMID, C. H.; et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals Of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604, 2009. American College of Physicians. Erratum: v. 155, n. 6, p. 408, 2011.

LIAMIS, G.; TSIMIHODIMOS, V.; DOUMAS, M.; et al. Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 1, p. 136–143, 2008.

LOMBARDI, G.; FERRARO, P. M.; CALVARUSO, L.; et al. Sodium Fluctuations and Mortality in a General Hospitalized Population. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 44, n. 4, p. 604–614, 2019.

NICOLINI, E. A.; NUNES, R. S.; SANTOS, G. V.; et al. Could dysnatremias play a role as independent factors to predict mortality in surgical critically ill patients? **Medicine (United States)**, v. 96, n. 9, p. 5–9, 2017.

OLSSON, K.; ÖHLIN, B.; MELANDER, O. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 2, p. 110–116, 2013.

OZIERANSKI, K.; KAPLON-CIESLICKA, A.; PELLER, M.; et al. Clinical characteristics and predictors of one-year outcome of heart failure patients with

atrial fibrillation compared to heart failure patients in sinus rhythm. **Kardiologia Polska**, v. 74, n. 3, p. 251–260, 2016.

PURSSELL, R. A.; PUDEK, M.; BRUBACHER, J.; ABU-LABAN, R. B. Derivation and validation of a formula to calculate the contribution of ethanol to the osmolal gap. **Annals of Emergency Medicine**, v. 38, n. 6, p. 653–659, 2001.

QIN, Q.; XIA, Y.; CAO, Y. Clinical study of a new Modified Early Warning System scoring system for rapidly evaluating shock in adults. **Journal of Critical Care**, v. 37, p. 50–55, 2017.

RUIZ-SÁNCHEZ, J. G.; NÚÑEZ-GIL, I. J.; CUESTA, M.; et al. Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. **Frontiers In Endocrinology**, v. 11:599255, 30 nov. 2020.

SESSO, H. D.; STAMPFER, M. J.; ROSNER, B.; et al. Systolic and Diastolic Blood Pressure, Pulse Pressure, and Mean Arterial Pressure as Predictors of Cardiovascular Disease Risk in Men. **Hypertension**, v. 36, n. 5, p. 801–807, nov. 2000.

SHCHEKOKHIKHIN, D. Y.; SCHRIER, R. W.; LINDENFELD, J.; 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, 2013.

SHEN, Y.; CHENG, X.; YING, M.; CHANG, H. T.; ZHANG, W. Association between serum osmolality and mortality in patients who are critically ill: A retrospective cohort study. **BMJ Open**, v. 7, n. 5, p. 1–9, 2017.

STERNS, R. H. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. (J. R. Ingelfinger, Org.) **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 1, p. 55–65, 2015.

THONGPRAYOON, C.; CHEUNGASITPORN, W.; YAP, J. Q.; QIAN, Q. Increased mortality risk associated with serum sodium variations and borderline hypo- And hypernatremia in hospitalized adults. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. 10, p. 1746–1752, 2020.

TURGUTALP, K.; ÖZHAN, O.; OĞUZ, E. G.; et al. Community-acquired hypernatremia in elderly and very elderly patients admitted to the hospital: Clinical characteristics and outcomes. **Medical Science Monitor**, v. 18, n. 12, p. 729–734, 2012.

TZOULIS, P.; A WAUNG, J.; BAGKERIS, E.; et al. Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 6, p. 1637–1648, 23 fev. 2021.

UPADHYAY, A.; JABER, B. L.; MADIAS, N. E. Incidence and Prevalence of Hyponatremia. **American Journal of Medicine**, v. 119, n. 7 SUPPL. 1, p. 30–35, 2006.

VICENT, L.; ALVAREZ-GARCIA, J.; GONZALEZ-JUANATEY, J. R.; 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.

VISTISEN, S. T.; JOHNSON, A. E. W.; SCHEEREN, T. W. L. Predicting vital sign deterioration with artificial intelligence or machine learning. **Journal of Clinical Monitoring and Computing**, v. 33, n. 6, p. 949–951, 2019.

VON ELM, E.; ALTMAN, D. G.; EGGER, M.; et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. **Plos Medicine**, v. 4, n. 10, p. e296. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>

WAIKAR, S. S.; MOUNT, D. B.; CURHAN, G. C. Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. **American Journal of Medicine**, v. 122, n. 9, p. 857–865, 2009.

WALD, R.; JABER, B. L.; PRICE, L. L.; UPADHYAY, A.; MADIAS, N. E. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. **Archives of Internal Medicine**, v. 170, n. 3, p. 294–302, 2010.

WOITOK, B. K.; FUNK, G. C.; WALTER, P.; et al. Dysnatremias in emergency patients with acute kidney injury: A cross-sectional analysis. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 38, n. 12, p. 2602–2606, 2020.

YAGHOUBIAN, A.; DE VIRGILIO, C.; DAUPHINE, C.; LEWIS, R. J.; LIN, M. Use of admission serum lactate and sodium levels to predict mortality in necrotizing soft-tissue infections. **Archives of Surgery**, v. 142, n. 9, p. 840–844, 2007.

YOON, J. H.; MU, L.; CHEN, L.; et al. Predicting tachycardia as a surrogate for instability in the intensive care unit. **Journal Of Clinical Monitoring And Computing**, v. 33, n. 6, p. 973-985, 14 fev. 2019.

ZILBERBERG, M. D.; EXUZIDES, A.; SPALDING, J.; et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. **Current Medical Research and Opinion**, v. 24, n. 6, p. 1601–1608, 2008.

APÊNDICES

Equação CKD-EPI para Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe):

$$TFGe = A \times (Creatinina / B)^C \times 0,993^{age}$$

Se sexo é **Masculino**:

- $A = 141$

- $B = 0,9$

Se Creatinina > 0,9:

- $C = -1,209$

Se Creatinina ≤ 0,9:

- $C = -0,411$

Se sexo é **Feminino**:

- $A = 144$

- $B = 0,7$

Se Creatinina > 0,7:

- $C = -1,209$

Se Creatinina ≤ 0,7:

- $C = -0,329$

Estágio de DRC	TFG, mL/min/1,73m ²
I	≥ 90
II	89 - 60
IIIa	59 - 45
IIIb	44 - 30
IV	29 - 15
V	< 15

Equação de Osmolalidade Sérica Calculada:

$$\text{Osmolalidade} = (2 \times \text{Na}) + (\text{BUN} / 2,8) + (\text{glicose} / 18)$$

$$\text{Osmolalidade} = (2 \times \text{Na}) + ((\text{Ureia} / 2,1428) / 2,8) + (\text{glicose} / 18)$$

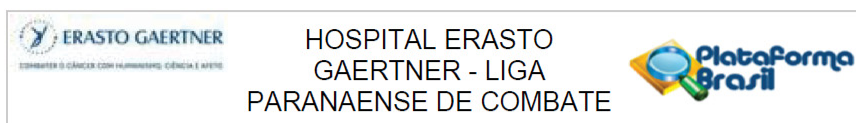
Fórmula para Cálculo de Pressão Arterial Média (PAM):

$$\text{PAM} = 1/3 \text{ Pressão Arterial Sistólica} + 2/3 \text{ Pressão Arterial Diastólica}$$

Valores de Referência de Exames Laboratoriais:

Exame laboratorial	Faixa de referência
AST (U/L)	5-34
ALT (U/L)	0-55
Bicarbonato (mEq/L)	23-29
Bil. indireta (mg/dL)	até 0,7
Bilirrubina direta (mg/dL)	0-0,5
Bilirrubina total (mg/dL)	0,3-1,2
Cálcio ionizado (mmol/L)	1,15-1,33
Cálcio total (mg/dL)	8,4-10,2
Creatinina (mg/dL)	0,57-1,11
Fósforo (mg/dL)	2,3-4,7
Glicose (mg/dL)	65-95
Magnésio (mg/dL)	1,6-2,1
pH	7,35-7,44
Plaquetas (/μL)	150k-450k
Ácido úrico (mg/dL)	3,5-7,2
Sódio (mEq/L)	135-145
Albumina (g/dL)	3,5-5,5
Cloreto (mEq/L)	98-107
Hemoglobina (g/dL)	13,6-17
Leucócitos (célis./μL)	4000-10000
Potássio (mEq/L)	3,5-5,1
Ureia (mg/dL)	< 50 anos: 19-45 > 50 anos: 17,9-55

Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: VALIDAÇÃO DE UM ALGORITMO DE MACHINE LEARNING PARA PREDIÇÃO DE DETERIORAÇÃO CLÍNICA EM HOSPITAIS BRASILEIROS

Pesquisador: Hugo Manuel Paz Morales

Área Temática:

Versão: 8

CAAE: 99706718.9.0000.0098

Instituição Proponente: LIGA PARANAENSE DE COMBATE AO CANCER

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

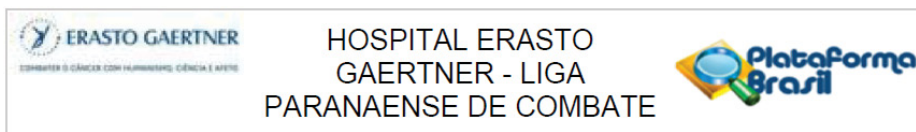
Número do Parecer: 4.726.738

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa.

Não há atualmente um consenso sobre o que exatamente constitui um quadro de deterioração clínica. A concepção mais moderna do termo busca associá-lo a modelos que predizem a probabilidade de sua ocorrência e seu evento adverso, para assim auxiliar a equipe médica a reconhecer antecipadamente riscos subsequentes. Esses modelos se baseiam majoritariamente na presença de anormalidades em sinais vitais e outras observações clínicas, que podem ser subjetivas ou específicas para cada situação clínica analisada. Neste contexto, a deterioração clínica diz respeito à esse intervalo de tempo em que o paciente começa a apresentar sinais de que um evento adverso (por exemplo: admissão inadvertida em Unidade de Terapia Intensiva ou óbito) pode ocorrer em breve. Uma dificuldade encontrada pela equipe de saúde na avaliação de risco para eventuais quadros de deterioração clínica é a elevada quantidade de dados clínicos disponíveis em prontuários e registros médicos e consequente complexidade de análise para escolha da intervenção. Neste contexto, o uso de tecnologias de machine learning (ML), ou 'aprendizado de máquina', para análise do conjunto de informações clínicas disponíveis de cada paciente, auxilia o profissional de saúde na tomada de decisão quanto à intervenção a ser tomada. O ML utiliza algoritmos computacionais complexos, mas flexíveis, capazes de "aprender" com as

Endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral 201. Térreo - Sala CEP
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 4.726.738

informações geradas e encontrar um padrão de análise generalizável. Desta forma, construir um sistema de ML adequado ao ambiente em que ele atuará é essencial para a construção de um serviço de assistência à saúde otimizado, tanto em termos de gestão de recursos humanos como resultados clínicos e econômicos. O presente estudo objetiva comparar o uso de um algoritmo de ML com o escore tradicional para prever deterioração clínica em pacientes hospitalizados em instituições com sistema de gerenciamento de dados clínicos e geração de alertas denominado robô LAURA. Trata-se de estudo retrospectivo observacional analítico multicêntrico.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar o uso de um algoritmo de machine learning "LAURA" com os scores estabelecidos MEWS e SIRS para prever deterioração clínica (necessidade de transferência para UTI e morte) em pacientes internados.

Objetivo Secundário:

1. Estimar a acurácia do score MEWS em pacientes hospitalizados para a predição de deterioração clínica intra-hospitalar.
2. Estimar a acurácia do score SIRS em pacientes hospitalizados para a predição de deterioração clínica intra-hospitalar.
3. Estimar a acurácia do score qSOFA em pacientes hospitalizados para a predição de deterioração clínica intra-hospitalar.
4. Estimar a acurácia do score SOFA em pacientes hospitalizados para a predição de deterioração clínica intra-hospitalar.
5. Estimar a acurácia do score NEWS2 em pacientes hospitalizados para a predição de deterioração clínica intra-hospitalar.
6. Estimar a acurácia do score qCSI em pacientes hospitalizados para a predição de deterioração clínica intra-hospitalar em pacientes com COVID-19.
7. Estimar a acurácia do 4C Mortality Score em pacientes hospitalizados para a predição de deterioração clínica intra-hospitalar em pacientes com COVID-19.
8. Estimar a acurácia do algoritmo de machine learning "LAURA" em pacientes hospitalizados para a predição de deterioração clínica intra-hospitalar e readmissão hospitalar.
9. Estimar a acurácia do algoritmo de machine learning "LAURA" em pacientes internados com suspeita ou confirmação de COVID-19 para a

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201. Térreo - Sala CEP
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



HOSPITAL ERASTO GAERTNER - LIGA PARANAENSE DE COMBATE



Continuação do Parecer: 4.726.738

predição de deterioração clínica intra-hospitalar.

10. Comparar a acurácia para detecção de deterioração clínica intra-hospitalar entre o algoritmo de machine learning "LAURA" e os outros scores de predição clínica como definidos nos objetivos prévios.

11. Estimar a incidência de mortalidade intra-hospitalar e outros eventos clínicos nos períodos antes e após a implantação do robô "LAURA" nos hospitais.

12. Descrever e comparar variáveis clínicas e intervenções médicas nos períodos antes e após implantação do robô "LAURA" nos hospitais.

13. Estimar associações entre fatores de risco para deterioração clínica, mortalidade e desfechos clínicos em pacientes hospitalizados por diversas causas, incluindo COVID-19.

14. Descrever características clínicas e demográficas de pacientes hospitalizados por diversas causas, incluindo COVID-19.

15. Estimar incidência de eventos hospitalares, incluindo readmissões hospitalares, em pacientes hospitalizados por diversas causas, incluindo COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Apesar dos dados dos pacientes serem codificados dentro do LAURA e das planilhas criptografadas, impedindo que a equipe que os analisa conheça a identidade dos pacientes, existe risco potencial de quebra de sigilo médico em caso de decodificação destes dados.

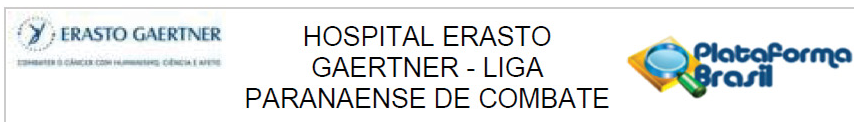
Benefícios:

Potenciais benefícios para pacientes e funcionários do hospital. Com a Inteligência Artificial da Laura, pacientes em trajetória de risco são identificados de maneira antecipada, dando ao time assistencial oportunidades precoces para a gestão do cuidado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente emenda foi encaminhada em decorrência de pendência emitida em centro participante:

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201. Térreo - Sala CEP
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 4.726.738

Conforme o pesquisador a emenda refere-se:

- como resposta as pendências dos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital e Hospital Márcio Cunha, realizada a modificação do estudo de único centro com instituições participantes para estudo multicêntrico;
- para melhor demonstração do perfil da população a ser incluída no estudo, realizada adequação do título;
- com o intuito de aumento de amostra para melhorar a acurácia da pesquisa, foi incluído o centro: Hospital A.C. Camargo Câncer Center. Incluída a autorização de participação em anexo;
- devido a ausência de resposta dos responsáveis, foram excluídos os hospitais Irmandade Santa Casa de Londrina, Ministro Costa Cavalcanti e Nossa Senhora das Graças;
- para possibilitar melhor caracterização clínica e demográfica da amostra e comparação entre scores de predição estabelecidos na literatura e a Laura, foram incluídos e ajustados objetivos secundários, variáveis de pesquisa e tratamento estatístico de dados;
- para viabilizar a conclusão do projeto, solicitada alteração de cronograma.

Não foram identificados óbices éticos nesta emenda.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios e considerações apresentados satisfatoriamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo conforme itens acima analisados, sem lista de inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, este Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_17_04_2021_s_comentari os.pdf	21/05/2021 16:13:25	Jeanine Marie Nardin	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201. Térreo - Sala CEP
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



HOSPITAL ERASTO
GAERTNER - LIGA
PARANAENSE DE COMBATE



Continuação do Parecer: 4.726.738

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Alteracao_17_04_2021_s _comentarios.docx	21/05/2021 16:13:01	Jeanine Marie Nardin	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_171855 2_E4.pdf	19/04/2021 22:34:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_17_04_2021.pdf	19/04/2021 22:31:27	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Carta_CEP_emenda_4_COVID19.pdf	19/04/2021 22:28:03	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_ACCama rgo.jpg	30/03/2021 23:12:56	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEPHEG_Emenda.pdf	06/01/2021 16:38:47	BRUNA FERNANDA CEREDA	Aceito
Outros	Carta_CEP_emenda_3_COVID_19.pdf	04/01/2021 17:07:42	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Autorizacao_SCMPA.pdf	04/01/2021 16:48:11	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Autorizacao_SaoCristovao.pdf	04/01/2021 16:47:34	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Autorizacao_MaeDeus.pdf	04/01/2021 16:47:01	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Autorizacao_IBCC.pdf	04/01/2021 16:46:24	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Autorizacao_HMCunha.pdf	04/01/2021 16:45:42	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Autorizacao_HAOC.pdf	04/01/2021 16:44:41	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Autorizacao_HEG.pdf	04/01/2021 16:41:26	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_HMCunh a.pdf	04/01/2021 16:39:38	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_HAOC.p df	04/01/2021 16:36:52	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaAlterado.pdf	06/10/2020 12:00:39	Jeanine Marie Nardin	Aceito
Outros	Carta_CEP_2_emenda_CEP.pdf	03/09/2020 00:04:31	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_MaeDeu s.pdf	01/09/2020 23:53:28	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_SaoCrist ovao.pdf	01/09/2020 23:52:12	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_IBCC.pdf	01/09/2020 23:51:42	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_HFA.	01/09/2020	Hugo Manuel Paz	Aceito

Endereço: Rua Dr. Ovide do Amaral 201. Térreo - Sala CEP
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



HOSPITAL ERASTO
GAERTNER - LIGA
PARANAENSE DE COMBATE



Continuação do Parecer: 4.726.738

Outros	pdf	23:50:51	Morales	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_2_emenda_ML_Laura.pdf	01/09/2020 23:50:11	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_CEP_2_emenda.pdf	20/07/2020 22:10:01	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_HMCC.pdf	20/07/2020 22:08:06	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_ISCMPA.pdf	20/07/2020 22:07:12	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_ISCAL.pdf	20/07/2020 22:07:02	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Outros	Concordancia_Coparticipacao_HNSG.pdf	20/07/2020 22:06:27	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PesquisaCEP.pdf	02/12/2019 15:01:25	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartaRespostaPendencias.pdf	12/10/2018 22:32:55	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	8_coletadedadosatualizada.pdf	12/10/2018 22:31:22	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	3_concordancia.pdf	28/09/2018 11:58:03	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ficha_resumo.pdf	28/09/2018 11:54:44	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7_qualificacao.pdf	28/09/2018 11:49:53	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	6_responsabilidade.pdf	28/09/2018 11:49:40	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	5_uso_especifico.pdf	28/09/2018 11:49:28	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4_confidencialidade.pdf	28/09/2018 11:49:17	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	2_ciencia.pdf	28/09/2018 11:48:28	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito
Declaração de Pesquisadores	1_encaminhamento.pdf	28/09/2018 11:48:11	Hugo Manuel Paz Morales	Aceito

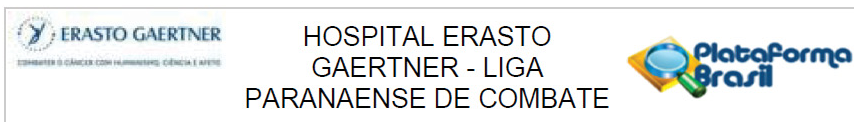
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral 201. Térreo - Sala CEP
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br



Continuação do Parecer: 4.726.738

CURITIBA, 21 de Maio de 2021

Assinado por:
Jeanine Marie Nardin
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral 201. Térreo - Sala CEP
Bairro: Jardim das Américas **CEP:** 81.520-060
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3361-5271 **E-mail:** cep@erastogaertner.com.br