

INVESTIGAÇÃO ORIGINAL

Hiponatremia pré-operatória e complicações perioperatórias

Alexander A. Leung, médico; Finlay A. McAlister, MD, MSc; Selwyn O. Rogers Jr., MD, MPH;
Valéria Pazo, MD; Adam Wright, PhD; David W. Bates, MD, MSc

Fundo: Embora a hiponatremia tenha sido associada ao aumento da morbidade e mortalidade em diversas condições médicas, sua associação com resultados perioperatórios permanece incerta.

Métodos: Para determinar se a hiponatremia pré-operatória é um preditor de morbidade e mortalidade perioperatória em 30 dias, conduzimos um estudo de coorte usando o banco de dados do Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica do American College of Surgeons para identificar 964.263 adultos submetidos a cirurgias de grande porte em mais de 200 hospitais (de 1º de janeiro, 2005, a 31 de dezembro de 2010) e os observou quanto aos resultados perioperatórios de 30 dias. Usamos regressão logística multivariada para estimar os riscos relativos de morte, eventos coronarianos maiores, infecções de feridas e pneumonia ocorrendo dentro de 30 dias após a cirurgia e regressão quantílica para estimar diferenças no tempo médio de internação hospitalar.

Resultados: Um total de 75.423 pacientes tiveram hiponatremia pré-operatória (nível de sódio <135 mEq/L). Para converter em milimoles por litro, multiplicar por 1,01. Havia comparados com

888.840 pacientes com níveis basais normais de sódio (135-144 mEq/L). A hiponatremia pré-operatória foi associada a um maior risco de mortalidade em 30 dias (5,2% vs 1,3%; odds ratio ajustado [aOR], 1,44; IC 95%, 1,38-1,50), e esse achado foi consistente em todos os subgrupos. Essa associação foi particularmente marcante em pacientes submetidos a cirurgia não emergencial (aOR, 1,59; IC 95%, 1,50-1,69; $P<0,001$ para interação) e pacientes classes 1 e 2 da Sociedade Americana de Anestesiologistas (aOR, 1,93; IC 95%, 1,57-2,36; $P<0,001$ para interação). Além disso, a hiponatremia foi associada a um maior risco de eventos coronarianos maiores perioperatórios (1,8% vs 0,7%; aOR, 1,21; IC 95%, 1,14-1,29), infecções de feridas (7,4% vs 4,6%; 1,24; 1,20-1,28), e pneumonia (3,7% vs 1,5%; 1,17; 1,12-1,22) e prolongamento do tempo médio de internação em aproximadamente 1 dia.

Conclusão: A hiponatremia pré-operatória é um marcador prognóstico de morbidade e mortalidade perioperatória em 30 dias.

Arquistagário Med. 2012;172(19):1474-1481.

Publicado on-line em 10 de setembro de 2012.

doi:10.1001/archinternmed.2012.3992

YPONATREMIA É COM-
mon, é potencialmente reversível
e tem consequências
importantes em uma variedade
de condições clínicas.¹⁻³

Além disso, o conceito de hiponatremia “assintomática” tem sido questionado, uma vez que mesmo aqueles com hiponatremia ligeira são reconhecidos como estando em risco aumentado de resultados adversos graves.⁴⁻⁶ Entre pacientes hospitalizados a presença de hiponatremia tem sido associada ao aumento da mortalidade⁷⁻¹³ estadias prolongadas,^{8,10,12,13} e maiores custos de utilização.¹²

No entanto, a maioria dos estudos existentes concentra-se em pacientes internados em serviços médicos.⁷ Como tal, a associação entre hiponatremia pré-operatória e resultados perioperatórios permanece amplamente inexplorada. Embora o período pré-operatório ofereça oportunidades únicas para os médicos realizarem a estratificação de risco,^{14,15} antecipar complicações, melhorar os cuidados perioperatórios,^{16,17} em alguns casos, intervir

sobre riscos modificáveis,¹⁸ as implicações da hiponatremia detectada no pré-operatório não são claras. Portanto, projetamos este estudo para avaliar as implicações prognósticas da

Veja o comentário convidado no final do artigo

hiponatremia pré-operatória em resultados perioperatórios selecionados em uma ampla gama de condições cirúrgicas.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo conselho de revisão institucional da Partners HealthCare.

DESENHO DO ESTUDO E FONTE DE DADOS

Reunimos uma coorte por meio dos arquivos de dados de uso dos participantes do Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica do American College of Surgeons (ACS NSQIP). O ACS NSQIP é um instrumento validado nacionalmente, baseado em resultados e de risco

Afiliações do autor: Divisão de Medicina Geral e Cuidados Primários (Drs. Leung, Pazo, Wright e Bates) e Departamento de Cirurgia, Centro de Cirurgia e Saúde Pública (Dr. Rogers), Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; e Divisão de Medicina Interna Geral, Departamento de Medicina, Universidade de Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá (Dr. McAlister).

programa ajustado desenvolvido para melhorar a qualidade do atendimento cirúrgico para adultos nos Estados Unidos.¹⁹ Atualmente, existem cerca de 300 hospitais acadêmicos e comunitários participantes. Este banco de dados fornece informações ao nível do paciente para procedimentos cirúrgicos de grande porte, em ambiente hospitalar e ambulatorial, em diferentes especialidades cirúrgicas. Um dos pontos fortes desse banco de dados é que os dados pré-operatórios, intraoperatórios e pós-operatórios são coletados prospectivamente para cada caso cirúrgico por meio de enfermeiros revisores treinados, usando métodos, definições e desfechos padronizados. Os dados são monitorados semanalmente para garantir a seleção adequada dos casos, e a validação dos dados é realizada por meio de auditorias para garantir uma fonte rica de informações clínicas confiáveis.^{19,20} Para os casos coletados entre 1º de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2010, o banco de dados ACS NSQIP excluiu todos os procedimentos cirúrgicos diretamente relacionados a trauma agudo, casos de transplante, procedimentos cirúrgicos para doadores de órgãos em morte encefálica e casos simultâneos. Além disso, os casos de herniorrapias inguinais superiores a 3 em 8 dias e mastectomias mamárias superiores a 3 em 8 dias foram excluídos de cada local participante para garantir uma combinação diversificada de procedimentos.²⁰

POPULAÇÃO DE PACIENTES

A coorte do estudo consistiu de pacientes adultos (-18 anos) de todos os locais participantes submetidos a qualquer cirurgia de grande porte entre 1º de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2010.²¹ Foram excluídos pacientes que foram submetidos a qualquer outro procedimento cirúrgico importante nos últimos 30 dias e pacientes para os quais não foi possível verificar a história cirúrgica. Definimos hiponatremia como uma medida de sódio inferior a 135 mEq/L (para converter em milimoles por litro, multiplicar por 1,0) e classificamos ainda a hiponatremia de acordo com leve (130-134 mEq/L) e moderada a grave (-130 mEq/L). /L) categorias. Para explorar a associação entre hiponatremia pré-operatória e resultados perioperatórios, excluímos pacientes que não tiveram nível sérico de sódio pré-operatório registrado e aqueles com hipernatremia (nível de sódio -145 mEq/L) da análise primária. O valor laboratorial pré-operatório foi definido como o nível de sódio mais recente medido dentro de 90 dias após a cirurgia.

CARACTERÍSTICAS BASE

Os seguintes dados de base foram recuperados para cada paciente: data de nascimento, sexo, perfil cirúrgico (por exemplo, procedimento principal, status de paciente internado versus ambulatorial, cirurgia de emergência versus não emergencial e especialidade cirúrgica), características pré-operatórias (por exemplo, altura, peso, histórico de tabagismo , consumo de álcool, estado funcional de saúde, classificação da American Society of Anesthesiologists [ASA],²² e história de comorbidades, como diabetes mellitus, doença pulmonar, doença hepatobiliar, doença cardíaca, doença renal e doença cerebrovascular) e dados laboratoriais pré-operatórios (por exemplo, níveis séricos de sódio e creatinina). Esses dados foram coletados de acordo com definições estritas de prontuários médicos, registros da sala de cirurgia, registros de anestesia, entrevistas telefônicas e cartas.

RESULTADOS

O desfecho primário foi mortalidade em 30 dias (definida como qualquer morte ocorrida dentro de 30 dias após a cirurgia, independentemente da causa, dentro ou fora do hospital, e inclui mortes intra e pós-operatórias). Os desfechos secundários, que foram eventos ocorridos dentro de 30 dias após a cirurgia (nos períodos intra e pós-operatório), incluirão evento coronariano maior (um composto de infarto do miocárdio e parada cardíaca), acidente vascular cerebral, infecção de ferida pós-operatória (um composto de incisão superficial, incisional profunda, e infecções de sítio cirúrgico em órgãos), pneumonia e tempo de internação hospitalar. Definições detalhadas estão online.²⁰

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Estatísticas descritivas foram relatadas para características basais entre pacientes com medições normais de sódio e aqueles com hiponatremia. Todos os desfechos do estudo foram dicotomizados, exceto o tempo de internação, que permaneceu como variável contínua. Para os resultados discretos, comparações brutas foram feitas usando o χ^2 teste e odds ratio (OR) foram relatados. Usamos regressão logística multivariável, levando em consideração todos os fatores medidos relacionados ao paciente e ao procedimento, para calcular OR ajustadas (aOR) com IC de 95%. Os dados foram então ajustados de acordo com um modelo de regressão quantílica não paramétrico, e as estimativas ajustadas para a mudança mediana no tempo de internação foram determinadas de acordo com a categoria basal de sódio. (Em contraste com a regressão linear múltipla, onde existe uma suposição de que os resíduos são normalmente distribuídos, esta suposição do modelo não é necessária para a regressão quantílica.) Os dados estavam em sua maioria completos, mas os valores faltantes foram tratados na análise por codificação fictícia.²³ Posteriormente, conduzimos uma análise secundária para o desfecho primário de acordo com o número de dias desde a medição de sódio pré-operatória até o momento da operação. Além disso, análises de sensibilidade para possível viés de seleção foram realizadas para levar em conta os pacientes que foram excluídos da montagem inicial da coorte porque não tinham uma medição de sódio pré-operatória registrada. Finalmente, realizamos análises estratificadas para rastrear a modificação do efeito. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando um programa de software disponível comercialmente (SAS, versão 9.3; SAS Institute, Inc).

RESULTADOS

Um total de 1.334.886 casos cirúrgicos foram identificados no banco de dados ACS NSQIP durante o estudo. Excluímos 137.575 pacientes por terem menos de 18 anos, terem sido submetidos a cirurgia nos últimos 30 dias ou apresentarem hipernatremia pré-operatória. Dos restantes 1.197.311 pacientes, 233.048 não tinham quaisquer medições de sódio pré-operatórias documentadas e foram, portanto, excluídos da análise primária. Uma coorte final de 964.263 pacientes foi montada.

A hiponatremia pré-operatória esteve presente em 75.423 pacientes cirúrgicos (7,8%), e a maioria dos casos foi de gravidade leve (**tabela 1**). A maior prevalência de hiponatremia pré-operatória foi naqueles submetidos a cirurgia cardíaca (11,8%) e cirurgia vascular (11,2%), seguida por procedimentos gerais (7,5%), ortopédicos (7,1%) e outros (6,1%). Os pacientes com hiponatremia eram geralmente mais velhos, tinham maior probabilidade de serem do sexo masculino, tinham maior comorbidade e eram mais propensos a serem pacientes internados ou submetidos a cirurgia de emergência. Quase todos os pacientes realizaram exames de sangue pré-operatórios dentro de 1 mês após a cirurgia. As medições de sódio foram realizadas dentro de 1 dia após a cirurgia em 95,0% de todos os pacientes de emergência e em 30,6% de todos os pacientes não emergenciais.

Para os desfechos binários, as incidências dos desfechos foram raras (-10%). Assim, os aOR aproximam-se dos riscos relativos ajustados.²⁴ Como tal, referimo-nos aos rácios relativos entre probabilidades e riscos de forma intercambiável ao longo da apresentação dos resultados.

MORTALIDADE

Durante o estudo, foram observadas 15.630 mortes em até 30 dias após a cirurgia. O risco de morte foi relacionado à magnitude da hiponatremia pré-operatória (**figura 1**).

Tabela 1. Características basais de 964.263 pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, categorizados pelos níveis séricos de sódio pré-operatórios

Característica de linha de base ^a	Hiponatremia			
	Sódio normal (135-144 mEq/L) (n = 888.840)	Qualquer (-135 mEq/L) (n = 75.423)	Leve (130-134 mEq/L) (n = 66.877)	Moderado a grave (-130 mEq/L) (n = 8546)
	Demografia			
Idade, y, %				
- 40	17,0	11,5	12,2	5,7
40-59	37,2	31,4	31,6	29,2
60-79	36,8	41,9	41,3	46,5
- 80	9,0	15,3	14,9	18,7
Sexo masculino, %	42,8	48,1	48,0	49,1
Corrida, %				
Branco	60,0	60,5	60,3	61,7
Preto	8,2	7,7	7,9	6,2
Asiático	1,6	1,8	1,8	1,9
Outro ou desconhecido	30,3	30,1	30,1	30,3
Perfil Cirúrgico				
Subespecialidade cirúrgica, %				
Em geral	71,8	68,1	68,3	66,2
Vascular	12,2	18,2	17,8	20,9
Ortopédico	5,9	5,4	5,4	5,5
Cardíaco	0,7	1,2	1,2	1,2
Outro	9,4	7,2	7,3	6,3
Unidade de valor relativo do trabalho, mediana (IQR) ^b	15,67 (12,46)	16,22 (11,86)	16,18 (11,94)	17,27 (11,58)
Situação de internação, %	70,1	85,3	84,6	90,4
Caso não emergencial, %	87,5	71,2	72,5	60,9
Caso de emergência, %	12,5	28,8	27,5	39,1
Anestesia geral, %	92,5	93,1	93,2	92,7
Avaliação pré-operatória, %				
Classe ASA de status de não ressuscitar	0,6	1,8	1,7	2,4
Nenhum atribuído	0,2	0,2	0,2	0,3
1-2	51,9	31,1	32,6	19,6
3	41,2	51,2	50,9	53,3
4-5	6,6	17,5	16,3	26,8
Estado de saúde funcional, %				
Independente	68,1	63,5	63,8	61,0
Parcialmente dependente	2,0	5,1	4,9	7,0
Totalmente dependente	0,3	0,9	0,8	1,2
Desconhecido	29,6	30,6	30,5	30,8
IMC, mediana (IQR)	28,5 (9,5)	26,6 (8,7)	26,8 (8,9)	25,5 (7,9)
Perda de 10% do peso corporal no último 6 meses, %	2,2	5,2	5,0	6,3
Comorbidades, %				
Fumante atual há 1 ano	20,0	26,4	25,8	30,5
Consumo de álcool 2 bebidas por dia nas 2 semanas antes da admissão	2,5	5,7	5,2	9,5
Delirium pré-operatório/prejudicado sensório	0,6	2,3	2,0	4,6
Pneumonia pré-operatória	0,4	1,6	1,4	2,6
Sepsis pré-operatória	7,5	25,4	24,1	35,3
Diabetes mellitus	16,1	25,4	25,4	25,5
DPOC grave	5,0	9,4	9,0	12,7
Ascite nos 30 dias anteriores à cirurgia Varizes esofágicas nos 6 meses anteriores	0,8	3,6	3,2	6,3
Insuficiência cardíaca congestiva em 30 dias antes da cirurgia	0,8	2,7	2,5	3,6
Doença arterial coronária ^c	7,0	10,3	10,2	11,2
Doença cerebrovascular	7,0	10,3	10,2	11,8
Hipertensão que requer medicação	49,8	62,8	61,9	69,5
Insuficiência renal aguda	0,4	1,9	1,6	4,0
Destinatário de diálise ^e	1,8	5,2	5,2	5,2
Creatinina, mediana (IQR), mg/dL	0,9 (0,4)	0,9 (0,5)	0,9 (0,5)	0,9 (0,6)

(continuo)

Tabela 1. Características basais de 964.263 pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, categorizados pelos níveis séricos de sódio pré-operatórios (continuação)

Característica de linha de basea	Sódio normal (135-144 mEq/L) (n = 888.840)	Hiponatremia		
		Qualquer (-135 mEq/L) (n = 75.423)	Leve (130-134 mEq/L) (n = 66.877)	Moderado a grave (-130 mEq/L) (n = 8546)
Perfil Cirúrgico (continuação)				
Dias desde a medição de sódio até o tempo de operação, %				
1	37,3	64,8	63,4	75,4
7	64,6	82,3	81,6	87,9
14	80,7	90,1	89,7	92,9
28	92,0	95,3	95,1	96,8
42	95,7	97,4	97,3	98,4

Abreviações: ASA, Sociedade Americana de Anestesiologistas; IMC, índice de massa corporal (calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado); DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IIQ, intervalo interquartil.

Fatores de conversão SI: Para converter creatinina em micromoles por litro, multiplique por 88,4; sódio em milímoles por litro, multiplique por 1,0.

aO IMC não estava disponível para 3,4% do grupo de sódio normal e 5,0% do grupo de hiponatremia; a creatinina basal não foi coletada em 2,1% do grupo de sódio normal e 1,4% do grupo de hiponatremia; e o sexo não foi registrado em 0,3% do grupo de sódio normal e 0,3% do grupo de hiponatremia.

bA unidade de valor relativo do trabalho é uma medida da complexidade do caso que leva em conta o tempo e o esforço do médico.

cA doença arterial coronariana é definida como história de infarto do miocárdio nos últimos 6 meses, intervenção coronária percutânea/angiografia coronária transluminal percutânea prévia ou história de angina nos 30 dias anteriores à cirurgia.

dA doença cerebrovascular é definida como história de ataque isquêmico transitório ou acidente cerebrovascular.

eQualquer paciente com insuficiência renal aguda ou crônica que necessite de tratamento com diálise peritoneal, hemodiálise, hemofiltração, hemodiafiltração ou ultrafiltração dentro de 2 semanas antes da cirurgia.

Em comparação com pacientes com níveis normais de sódio pré-operatório (1,3% de mortes), aqueles com hiponatremia leve (4,6% de mortes; aOR, 1,38; IC 95%, 1,32-1,45) e hiponatremia moderada a grave (9,6% de mortes; aOR, 1,72; 95% CI, 1,58-1,88) exibiram taxas de mortalidade mais elevadas, mesmo após ajuste para desequilíbrios basais nas características do paciente e do procedimento ($P < .001$ para comparação pareada entre risco de mortalidade nas categorias leve e moderada a grave) (mesa 2).

RESULTADOS SECUNDÁRIOS

Em comparação com pacientes com níveis normais de sódio, a presença de hiponatremia pré-operatória também foi associada a um risco maior de eventos coronarianos maiores (1,8% vs 0,7%; aOR, 1,21; IC 95%, 1,14-1,29), infecções de feridas (7,4% vs 4,6%; 1,24; 1,20-1,28) e pneumonia (3,7% vs 1,5%; 1,17; 1,12-1,22). Tal como acontece com a mortalidade por todas as causas, os pacientes com níveis mais graves de hiponatremia exibiram taxas de eventos mais elevadas do que aqueles com graus mais leves de hiponatremia, mesmo após ajuste (Tabela 2). Apenas a taxa de acidente vascular cerebral não foi significativamente maior em pacientes com hiponatremia (0,5% vs 0,3%; $P = .23$), embora isso possa estar relacionado à alimentação inadequada, uma vez que esse desfecho foi raro.

Posteriormente, examinamos a duração da estadia (Tabela 3). A mediana não ajustada do tempo de internação foi 2,0 a 4,0 dias maior em pacientes com hiponatremia versus aqueles com níveis normais de sódio, variando de acordo com a especialidade cirúrgica e o ano. Depois de controlar todas as covariáveis para levar em conta as diferenças no mix de casos, a hiponatremia foi tipicamente associada a tempos médios de internação mais longos em aproximadamente 1 dia para a maioria dos procedimentos cirúrgicos durante o estudo, e nunca foi associada à diminuição do tempo de internação.

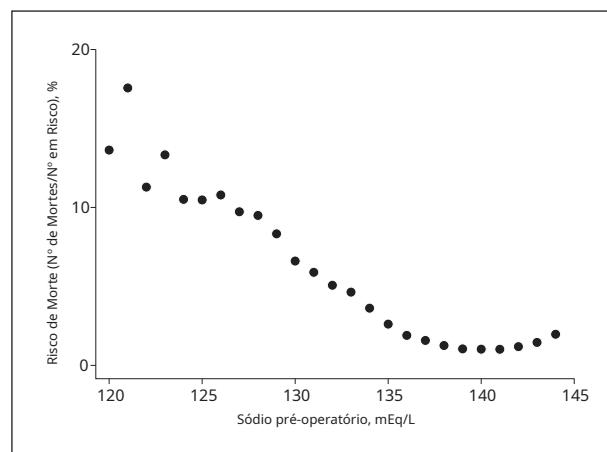


Figura 1.Risco bruto de mortalidade pós-operatória em 30 dias de acordo com o nível de sódio pré-operatório. Para converter sódio em milímoles por litro, multiplique por 1,0.

ANÁLISES SECUNDÁRIAS

Os níveis de sódio estão sujeitos a alterações ao longo do tempo. Portanto, restringimos a análise a pacientes com doença recente (ou seja,

2 semanas antes da cirurgia), medições de sódio muito recentes (ou seja, 1 semana antes da cirurgia) e no mesmo dia (ou seja, 1 dia antes da cirurgia), e os riscos gerais permaneceram amplamente semelhantes. A probabilidade de morte dentro de 30 dias após a cirurgia foi consistentemente maior em pacientes com hiponatremia, independentemente do momento da coleta da amostra de sangue (aOR, 1,42; IC 95%, 1,36-1,49 para recente; 1,40, 1,34-1,46 para muito recente; e 1,35, 1,29-1,41 para o mesmo dia).

ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Durante a montagem inicial da coorte, 233.048 pacientes foram excluídos porque seus níveis de sódio não foram medidos

Tabela 2. Associação de resultados pós-operatórios selecionados em 30 dias com hiponatremia pré-operatória

Pós-operatório de 30 dias Resultados	Hiponatremia					PValor^b
	Sódio normal (135-144 mEq/L) (n = 888.840)	Qualquer (-135 mEq/L) (n = 75.423)	Leve (130-134 mEq/L) (n = 66.877)	Moderado a grave (-130 mEq/L) (n = 8546)		
Mortalidade por todas as causas						
Não. (%)	11.742 (1,3)	3888 (5,2)	3064 (4,6)	824 (9,6)	DE	
OUbruto	1 [Referência]	4,06 (3,91-4,21)	3,59 (3,44-3,74)	7,97 (7,40-8,58)	DE	
OUIdade e sexo ajustados	1 [Referência]	3,31 (3,19-3,44)	2,96 (2,84-3,09)	5,92 (5,49-6,39)	DE	
OUtotalmente ajustado	1 [Referência]	1,44 (1,38-1,50)	1,38 (1,32-1,45)	1,72 (1,58-1,88)		.001
Evento coronariano grave ^c						
Não. (%)	5883 (0,7)	1340 (1,8)	1110 (1,7)	230 (2,7)	DE	
OUbruto	1 [Referência]	2,72 (2,56-2,88)	2,53 (2,38-2,70)	4,15 (3,63-4,74)	DE	
OUIdade e sexo ajustados	1 [Referência]	2,24 (2,11-2,38)	2,12 (1,99-2,26)	3,11 (2,72-3,56)	DE	
OUtotalmente ajustado	1 [Referência]	1,21 (1,14-1,29)	1,20 (1,12-1,29)	1,28 (1,11-1,47)		.001
AVC						
Não. (%)	2354 (0,3)	398 (0,5)	346 (0,5)	52 (0,6)	DE	
OUbruto	1 [Referência]	2,00 (1,80-2,22)	1,96 (1,75-2,19)	2,31 (1,75-3,04)	DE	
OUIdade e sexo ajustados	1 [Referência]	1,65 (1,48-1,84)	1,64 (1,46-1,84)	1,71 (1,30-2,25)	DE	
OUtotalmente ajustado	1 [Referência]	1,07 (0,96-1,20)	1,10 (0,98-1,23)	0,91 (0,69-1,21)		.23
Infecção de feridas ^d						
Não. (%)	41 109 (4,6)	5600 (7,4)	4927 (7,4)	673 (7,9)	DE	
OUbruto	1 [Referência]	1,65 (1,61-1,70)	1,64 (1,59-1,69)	1,76 (1,63-1,91)	DE	
OUIdade e sexo ajustados	1 [Referência]	1,63 (1,58-1,68)	1,62 (1,57-1,67)	1,71 (1,58-1,85)	DE	
OUtotalmente ajustado	1 [Referência]	1,24 (1,20-1,28)	1,25 (1,21-1,29)	1,14 (1,05-1,23)		.001
Pneumonia						
Não. (%)	13.026 (1,5)	2778 (3,7)	2280 (3,4)	498 (5,8)	DE	
OUbruto	1 [Referência]	2,57 (2,47-2,68)	2,37 (2,27-2,48)	4,16 (3,79-4,56)	DE	
OUIdade e sexo ajustados	1 [Referência]	2,24 (2,14-2,33)	2,08 (1,99-2,18)	3,37 (3,07-3,69)	DE	
OUtotalmente ajustado	1 [Referência]	1,17 (1,12-1,22)	1,16 (1,10-1,22)	1,23 (1,11-1,36)		.001

Abreviaturas: ND, não determinado; OU, razão de chances.

^aAs estimativas de efeito são relatadas como OR (IC 95%).

^bO P valor compara grupos com sódio normal versus qualquer hiponatremia.

^cEvento coronariano maior é definido como uma combinação de infarto do miocárdio e parada cardíaca que requer ressuscitação cardiopulmonar.

^dA infecção da ferida é definida como um composto de infecção do sítio cirúrgico incisional superficial, infecção do sítio cirúrgico incisional profundo e infecção do sítio cirúrgico do espaço do órgão.

pré-operatório (eTable 1 e eTable 2; <http://www.archinternmed.com>). Assim, realizamos análises de sensibilidade com uma coorte total de 1.197.311 indivíduos, assumindo que todos os pacientes inicialmente excluídos tinham níveis normais de sódio e que a chance de morte era ainda maior em pacientes com hiponatremia (aOR, 1,43; IC 95%, 1,37-1,50). Repetimos novamente as análises com a suposição de que todos esses pacientes apresentavam hiponatremia no início do estudo. O risco de morte em pacientes com hiponatremia permaneceu elevado (aOR, 1,39; IC 95%, 1,33-1,45). Estas duas estimativas reflectem a gama de resultados possíveis dados os dois extremos do viés de seleção.

ANÁLISES DE SUBGRUPOS

Finalmente, conduzimos análises de subgrupos para o desfecho primário (Figura 2). Nenhuma das características basais do paciente ou fatores do procedimento alteraram a associação geral entre a hiponatremia pré-operatória e o risco aumentado de mortalidade em 30 dias. Tal como foi consistente com as principais estimativas do estudo, houve um risco aumentado de morte em todos os subgrupos. A associação foi particularmente marcante em pacientes submetidos a cirurgia não emergencial ($P < .001$ para interação) e em pacientes classificados como ASA classe 1 ou 2 ($P < .001$ para interação) (para definições da classificação ASA, ver eTabela 3).

COMENTE

Neste estudo observacional de quase 1 milhão de pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, descobrimos que a hiponatremia pré-operatória estava presente em aproximadamente 1 em cada 13 pacientes, e este grupo teve um risco aumentado de 44% de mortalidade perioperatória em 30 dias, mesmo após ajuste para todos os outros possíveis fatores de risco. Além disso, a hiponatremia pré-operatória era comum e era um fator prognóstico negativo independente em pacientes submetidos a cirurgia não emergencial (com uma incidência de 1 em 16 pacientes e um risco associado de morte aumentado em 59%) e naqueles classificados como ASA classe 1 ou 2 (com incidência de 1 em 21 pacientes e um aumento associado de 93% no risco de morte). Além disso, o excesso de risco estava presente mesmo em pacientes com hiponatremia leve. A hiponatremia pré-operatória também foi associada a um risco aumentado de eventos coronarianos maiores perioperatórios,

Estudos anteriores⁷⁻¹²⁰ exame do prognóstico relacionado à hiponatremia ocorreu principalmente em ambiente hospitalar; esses estudos concentraram-se em serviços médicos ou examinaram internações hospitalares em centros únicos. A hiponatremia foi documentada como um fator negativo

Tabela 3. Impacto dos níveis de sódio pré-operatórios no tempo médio de internação de acordo com o ano cirúrgico

Ano Cirúrgico e tipob	Nº de casosc	Duração da estadia, Mediana (percentil 25-75), d		Aumento no tempo de permanência, Mediana, d	
		Sódio normal	Qualquer hiponatremia	Bruto	Ajustado (IC 95%)
2010					
Todos	282 990	2,0 (1,0-5,0)	4,0 (2,0-10,0)	2,0	0,61 (0,57-0,66)
Em geral	183 960	2,0 (0-5,0)	5,0 (1,0-10,0)	3,0	0,59 (0,54-0,65)
Vascular	32 050	3,0 (1,0-7,0)	6,0 (2,0-11,0)	3,0	0,78 (0,66-0,89)
2009					
Todos	259 478	2,0 (1,0-5,0)	5,0 (2,0-10,0)	3,0	0,73 (0,69-0,77)
Em geral	180 381	2,0 (0-5,0)	5,0 (2,0-11,0)	3,0	0,70 (0,63-0,77)
Vascular	31 705	3,0 (1,0-7,0)	6,0 (2,0-12,0)	3,0	0,92 (0,83-1,01)
2008					
Todos	207 017	2,0 (1,0-5,0)	5,0 (2,0-11,0)	3,0	0,71 (0,65-0,77)
Em geral	151 019	2,0 (1,0-5,0)	5,0 (2,0-11,0)	3,0	0,72 (0,63-0,80)
Vascular	28 310	3,0 (1,0-7,0)	6,0 (2,0-12,0)	3,0	1,25 (1,03-1,46)
2007					
Todos	158 972	2,0 (1,0-5,0)	5,0 (2,0-11,0)	3,0	0,75 (0,70-0,80)
Em geral	126 870	2,0 (1,0-5,0)	5,0 (2,0-11,0)	3,0	0,78 (0,71-0,84)
Vascular	22 624	3,0 (1,0-7,0)	6,0 (2,0-13,0)	3,0	0,79 (0,57-1,01)
2005 e 2006					
Todos	55 291	2,0 (1,0-6,0)	5,0 (2,0-11,0)	3,0	0,58 (0,47-0,69)
Em geral	46 519	2,0 (1,0-5,0)	5,0 (2,0-11,0)	3,0	0,52 (0,40-0,65)
Vascular	7087	3,0 (1,0-7,0)	7,0 (3,0-14,0)	4,0	1,18 (0,78-1,59)

^aPara todos, $P < .001$ comparando tempos médios de internação ajustados entre grupos com sódio normal versus qualquer hiponatremia.

^bProcedimentos ortopédicos, cardíacos e outros procedimentos cirúrgicos foram omitidos intencionalmente como categorias individuais porque esses casos não precisavam ser notificados em todos os hospitais durante o estudo; entretanto, esses casos são incluídos na análise de todos os procedimentos cirúrgicos.

^cO número total de casos nesta coorte é diferente daquele da análise primária porque 0,05% dos casos não tinham informações sobre o tempo de internação e foram, portanto, excluídos desta análise.

fator prognóstico positivo na insuficiência cardíaca congestiva,²⁵ doença hepática,²⁶⁻²⁸ doença renal crônica,^{29,30} pneumonia,^{13e} hospitalizado^{10,11} populações. Até agora, no entanto, houve pouca evidência que ligasse a hiponatremia pré-operatória a resultados perioperatórios adversos, uma vez que pesquisas anteriores foram limitadas a análises exploratórias de subgrupos. Em um estudo anterior de centro único,^{10a} hiponatremia adquirida na comunidade foi associada a um maior risco de mortalidade hospitalar em um subgrupo de 6.393 pacientes internados em serviços cirúrgicos (aOR, 2,21; IC 95%, 1,49-3,29). Da mesma forma, um estudo mais recente¹¹ relataram que a mortalidade hospitalar aumentou com a hiponatremia em um subgrupo de 11.079 pacientes admitidos para procedimentos ortopédicos (aOR, 2,31; IC 95%, 1,25-4,27), mas não diferenciou entre hiponatremia pré-operatória e pós-operatória. A magnitude do risco que relatamos é menor em comparação com a de trabalhos anteriores (embora as atuais estimativas brutas fossem maiores), provavelmente porque (1) ajustamos para fatores de confusão que não foram medidos em estudos anteriores (como status funcional e fatores processuais), (2) restringimos a exposição ao trabalho laboratorial pré-operatório e (3) examinamos os resultados de 30 dias, em vez de indexar apenas eventos de hospitalização. A favor deste raciocínio, Greenblatt e colegas³¹ observaram que a hiponatremia pré-operatória estava independentemente associada à infecção do sítio cirúrgico, controlando as características demográficas dos pacientes, comorbidades pré-operatórias e variáveis operatórias; o risco relatado (aOR, 1,20; IC 95%, 1,02-1,42) foi quase idêntico ao do presente estudo (aOR, 1,24; IC 95%, 1,20-1,28). No geral, o presente estudo é consistente com trabalhos anteriores e fornece uma estimativa mais refinada do

risk real de complicações perioperatórias associadas à hiponatremia pré-operatória.

Existe controvérsia sobre se a hiponatremia é um marcador ou mediador de mortalidade e outros eventos adversos.^{30,32} Fisiologicamente, a hiponatremia resulta de distúrbios no equilíbrio hídrico, que normalmente é regulado pelas ações do hormônio antiidiurético. Consequentemente, algumas causas possíveis de hiponatremia pré-operatória incluem depleção de volume, dor e náusea e condições médicas predisponentes (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva), todas marcadas por níveis mais elevados de hormônio antiidiurético circulante.¹⁻³ Abordando isso, Waikar e colegas³⁰ demonstraram recentemente que a associação entre hiponatremia e mortalidade era independente de qualquer mecanismo mediado por hormônio antiidiurético. No entanto, resta provar se a própria hiponatremia é um determinante causal de eventos adversos ou se indica apenas a presença de outras condições subjacentes graves (manifestas ou subclínicas) que, por sua vez, medeiam a morbidade e a mortalidade. Embora esteja claro que as concentrações de sódio são críticas para várias funções celulares no corpo,^{1,30} ainda não há mecanismo patogênico conhecido para explicar como a hiponatremia poderia causar diretamente o aumento do risco observado de morbidade e mortalidade perioperatória. Dado o estado actual da informação, a hiponatremia deve ser considerada como um marcador substituto sensível para comorbilidade e gravidade da doença.

Embora este estudo forneça evidências de que a hiponatremia pré-operatória está associada à morbidade e mortalidade perioperatórias, mais pesquisas são necessárias para estabelecer se a correção da hiponatremia pré-operatória irá mitigar os riscos. Devem ser levantadas preocupações legítimas sobre a segurança dos

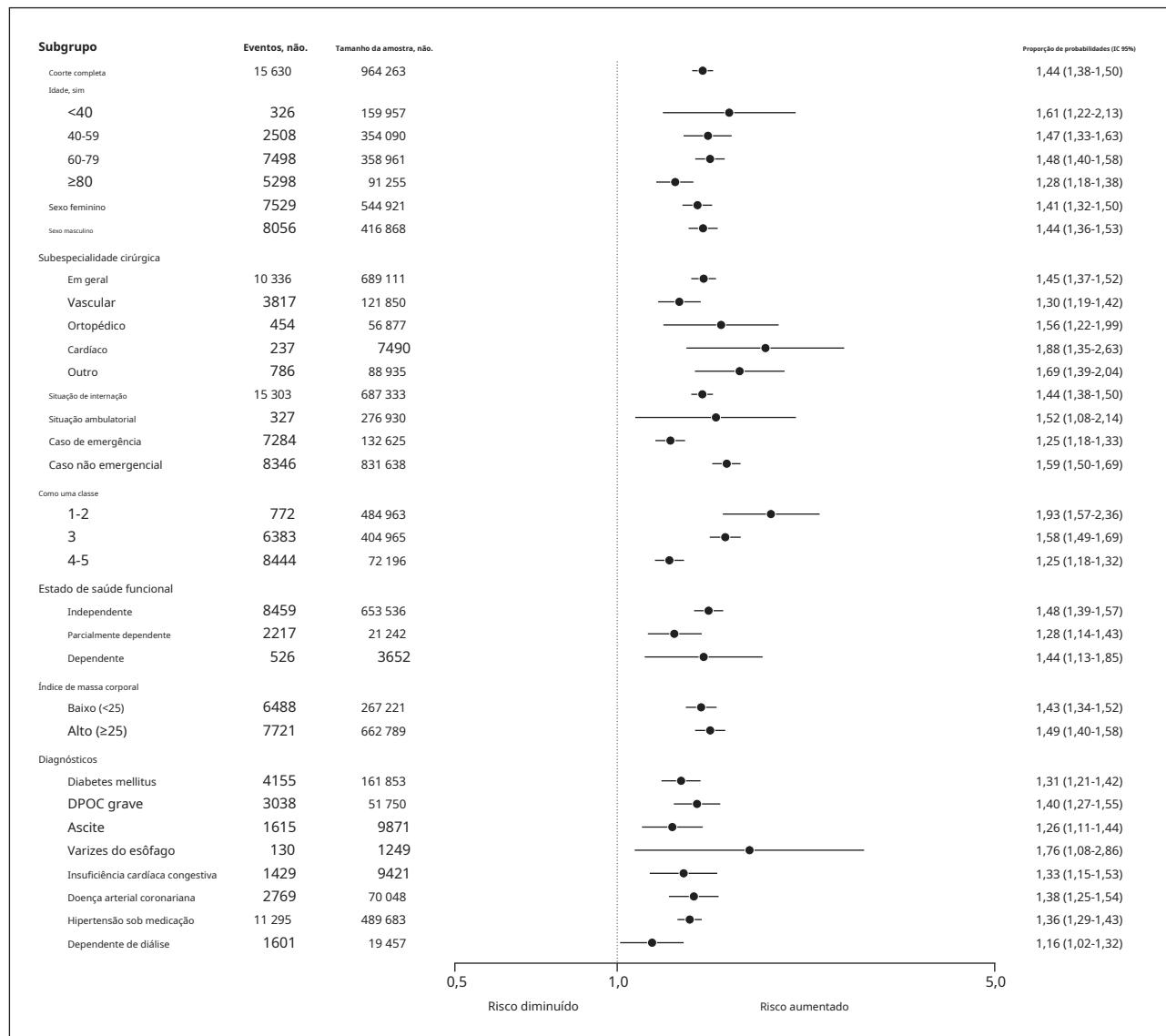


Figura 2. Associação de mortalidade pós-operatória em 30 dias com hiponatremia na coorte completa e subgrupos. O índice de massa corporal é calculado como o peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado. ASA indica Sociedade Americana de Anestesiologistas; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica.

intervenção, pois mudanças excessivamente rápidas ou grandes nos níveis de sódio em um curto período de tempo podem ser potencialmente desastrosas.³³ Por outro lado, se a correção monitorada da hiponatremia for considerada segura e benéfica, isso fortaleceria a inferência causal e seria transformador nos cuidados de rotina, uma vez que o sódio sérico não é atualmente reconhecido como um fator de risco independente e reversível para complicações perioperatórias.¹⁸

Essas descobertas devem ser interpretadas no contexto do desenho do estudo. Tal como acontece com todos os projetos não experimentais, este estudo está sujeito a possíveis confusões. Embora tenham sido coletadas informações sobre muitas variáveis clinicamente relevantes e tenhamos realizado ajustes estatísticos cuidadosos nas análises para levar em conta as diferenças entre os grupos de exposição, fatores de confusão não mediados ainda podem estar presentes. Em segundo lugar, relatamos os resultados perioperatórios de 30 dias porque estes foram relatados, verificados e validados rotineiramente pelo ACS NSQIP. Assim, não foram consideradas complicações ocorridas após esse período. No entanto, eventos mais distantes também têm menos probabilidade de serem sequelas diretas da própria cirurgia ou do pré-operatório.

estado. Terceiro, embora os dados que utilizamos sejam ricos e na sua maioria completos, existem algumas limitações inerentes ao conjunto de dados, algumas das quais foram introduzidas deliberadamente para salvaguardar a privacidade dos pacientes, tais como a remoção de identificadores únicos dos pacientes. Também não tínhamos dados sobre medicamentos e, portanto, não pudemos determinar como o risco pode variar de acordo com as diversas exposições a medicamentos. Além disso, foi impossível garantir completamente que alguns indivíduos não contribuíram mais de uma vez para a análise durante o intervalo do estudo, embora isso fosse improvável com base nos métodos de amostragem utilizados e na exclusão de pacientes com histórias cirúrgicas recentes.²⁰ Além disso, os resultados das análises de sensibilidade sugerem que qualquer viés de seleção resultante da falta de dados laboratoriais provavelmente não seria significativo. Finalmente, a hiponatremia é um distúrbio heterogêneo com uma variedade de etiologias potenciais, mas uma limitação deste conjunto de dados é que não classificamos os participantes do estudo de acordo com a osmolalidade sérica ou o status do volume clínico. Como tal, embora estas conclusões possam não ser específicas de qualquer subgrupo em particular, também podem ser

disse que a ampla inclusão de todos os tipos de hiponatremia aumenta potencialmente a generalização do estudo.

Concluindo, descobrimos que a hiponatremia pré-operatória (mesmo em grau leve) é comum e prediz morbidade e mortalidade pós-operatória, mesmo em pacientes relativamente saudáveis (ou seja, classificados como ASA classe 1 ou 2) e naqueles submetidos a cirurgia não emergencial. Essas descobertas dão origem a várias implicações importantes. Primeiro, estes resultados ilustram que mesmo perturbações leves do sódio sérico não são inconsequentes e não devem ser ignoradas. A hiponatremia, quando detectada no pré-operatório, deve ser considerada um marcador prognóstico de complicações perioperatórias, e sua presença deve alertar os médicos para uma situação de risco aumentado que necessita de vigilância mais rigorosa no período perioperatório. Em segundo lugar, sempre que possível, a causa subjacente da hiponatremia deve ser determinada. Embora a eficácia e segurança da intervenção na hiponatremia pré-operatória ainda não tenham sido estabelecidas, uma abordagem razoável é monitorar complicações perioperatórias em todos os pacientes em risco e tratar seletivamente a hiponatremia antes de procedimentos cirúrgicos não emergenciais quando uma causa reversível for encontrada. Conseqüentemente, são necessários mais estudos sobre a melhor forma de abordar a hiponatremia no ambiente perioperatório.

Aceito para publicação: 7 de junho de 2012. **Publicado online:** 10 de setembro de 2012. doi:10.1001/archinternmed.2012.3992

Correspondência: David W. Bates, MD, MSc, Divisão de Medicina Interna Geral e Cuidados Primários, Brigham and Women's Hospital, BrighamCircle, 1620 Tremont St, Third Floor, Boston, MA 02120 (dbates@partners.org).

Contribuições do autor: *Conceito e desenho do estudo:* Leung, McAlister, Wright e Bates. *Aquisição de dados:* Rogério. *Análise e interpretação de dados:* Leung, McAlister, Rogers, Pazo, Wright e Bates. *Redação do manuscrito:* Leung. *Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:* Leung, McAlister, Rogers, Pazo, Wright e Bates. *Análise estatística:* Leung. *Financiamento obtido:* Bates. *Apoio administrativo, técnico e material:* Rogers e Bates. *Supervisão do estudo:* Rogers e Bates. **Divulgação Financeira:** Nenhum relatado. **Financiamento/Apoio:** Dr Leung é apoiado por um Clinical Fellowship Award da Alberta Innovates–Health Solutions e por um Fellowship Award dos Canadian Institutes for Health Research. Dr. McAlister é apoiado por um prêmio salarial de carreira da Alberta Innovates – Health Solutions como acadêmico sênior de saúde.

Isenção de responsabilidade: O Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica do American College of Surgeons e os hospitais participantes do ACS NSQIP são a fonte dos dados aqui utilizados; eles não verificaram e não são responsáveis pela validade estatística da análise dos dados ou pelas conclusões derivadas dos autores. **Material somente online:** As eTables estão disponíveis em <http://www.archinternmed.com>.

REFERÊNCIAS

1. Adrogue HJ, Madias NE. Hiponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1581-1589.
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidência e prevalência de hiponatremia. *Sou J Med*. 2006;119(7)(supl. 1):S30-S35.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiologia da hiponatremia. *Semin Nefrol*. 2009;29(3):227-238.
4. Decaux G. A hiponatremia assintomática é realmente assintomática? *Sou J Med*. 2006; 119(7) (suplemento 1):S79-S82.
5. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Hiponatremia leve e risco de fratura em idosos ambulatoriais. *QJM*. 2008;101(7):583-588.
6. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. A hiponatremia crônica leve está associada a quedas, instabilidade e déficit de atenção [publicado on-line em janeiro de 2006]. *Sou J Med*. 2006;119(1):71.e1-71.e8. doi:10.1016/j.jamjmed.2005.09.026.
7. Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hiponatremia como fator de risco para mortalidade hospitalar. *QJM*. 2006;99(12):877-880.
8. Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Características e mortalidade da hiponatremia grave – um estudo hospitalar. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):246-249.
9. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. O prognóstico da hiponatremia na admissão hospitalar. *J Gen Estagiário Médico*. 1986;1(6):380-385.
10. Wald R, Jaber BL, Preço LL, Upadhyay A, Madias NE. Impacto da hiponatremia associada ao hospital nos resultados selecionados. *Arquistagiário Médico*. 2010;170(3):294-302.
11. Waikar SS, Monte DB, Curhan GC. Mortalidade após hospitalização com hiponatremia leve, moderada e grave. *Sou J Med*. 2009;122(9):857-865.
12. Zilberman MD, Exuzides A, Spalding J, et al. Epidemiologia, resultados clínicos e econômicos da hiponatremia de admissão entre pacientes hospitalizados. *Opinião Curr Med Res*. 2008;24(6):1601-1608.
13. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hiponatremia em pneumonia adquirida na comunidade. *Sou J Nefrol*. 2007;27(2):184-190.
14. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Anemia pré-operatória e resultados pós-operatórios em cirurgia não cardíaca: um estudo de coorte retrospectivo. *Lanceta*. 2011;378(9800):1396-1407.
15. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, et al. Níveis pré-operatórios de hematócrito e resultados pós-operatórios em pacientes idosos submetidos a cirurgia não cardíaca. *JAMA*. 2007;297(22):2481-2488.
16. Erva Daninha HG. Resultados da consulta médica pré-operatória. *Arquistagiário Médico*. 2011; 171(4):367-369.
17. Macpherson DS, Parenti C, Nee J, Petzel RA, Ward H. Um internista ingressa no serviço de cirurgia: o co-gerenciamento faz diferença? *J Gen Estagiário Médico*. 1994; 9(8):440-444.
18. Bader AM. Avanços na avaliação e gerenciamento de risco pré-operatório. *Curr Probl Surg*. 2012;49(1):11-40.
19. Khuri SF. O NSQIP: uma nova fronteira em cirurgia. *Cirurgia*. 2005;138(5):837-843.
20. Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica do American College of Surgeons. Guia do usuário para o arquivo de dados de uso dos participantes de 2010. http://site.acsnsqip.org/wpcontent/uploads/2012/03/2010-User-Guide_FINAL.pdf. Updated July 2012. Acessado em 10 de julho de 2012.
21. Programa Nacional de Melhoria da Qualidade Cirúrgica do American College of Surgeons. Critérios de inclusão/exclusão. <http://site.acsnsqip.org/program-specifics/inclusaoexclusao-criterios-4>. Atualizado em julho de 2012. Acessado em 10 de julho de 2012.
22. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Anestesia de Miller*. Filadélfia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.
23. Groenländia S, Finkle WD. Uma visão crítica dos métodos para lidar com covariáveis ausentes em análises de regressão epidemiológica. *Sou J Epidemiol*. 1995;142(12):1255-1264.
24. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimar o risco relativo em estudos de coorte e ensaios clínicos de resultados comuns. *Sou J Epidemiol*. 2003;157(10): 940-943.
25. Bettari L, Fiuzat M, Felker GM, O'Connor CM. Significado da hiponatremia na insuficiência cardíaca. *Rev. de insuficiência cardíaca*. 2012;17(1):17-26.
26. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Relevância clínica da hiponatremia para o resultado hospitalar de pacientes cirróticos. *Escavar Dis do Fígado*. 2000;32(7):605-610.
27. Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Efeito da hiponatremia nos resultados após transplante ortotópico de fígado. *Fígado Int*. 2009;29(7):1071-1077.
28. Yun BC, Kim WR, Benson JT, et al. Impacto da hiponatremia pré-transplante no resultado após transplante de fígado. *Hepatologia*. 2009;49(5):1610-1615.
29. Kovacs CP, Lott EH, Lu JL, et al. Hiponatremia, hipernatremia e mortalidade em pacientes com doença renal crônica com e sem insuficiência cardíaca congestiva. *Circulação*. 2012;125(5):677-684.
30. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM. Mortalidade associada à baixa concentração sérica de sódio na hemodiálise de manutenção. *Sou J Med*. 2011;124(1):77-84.
31. Greenblatt DY, Rajamanickam V, Mell MW. Preditores de infecção de sítio cirúrgico após revascularização aberta de membros inferiores. *J Vasc Surg*. 2011;54(2):433-439.
32. Ghali JK. A hiponatremia é um marcador ou mediador? *Sou J Med*. 2011;124(8):e23-e25.
33. Achinger SG, Moritz ML, Ayus JC. Disnatremias: por que os pacientes ainda morrem? *Sul Med J*. 2006;99(4):353-364.