

HIPONATREMIA EM IDOSOS INTERNADOS ESTÁ ASSOCIADA À POLIFARMÁCIA, MAIOR PERMANÊNCIA HOSPITALAR E MAIOR MORTALIDADE

Hyponatremia in hospitalized older adults is associated with polypharmacy, longer hospital stay, and higher mortality

Lívia Auriemma^a , Genolvia Viana Quarto^a , Guilherme Azevedo Fracalossi^b ,
Brenda Costa Buzatto^b , Thaís Petri Felix^b , Alessandra Tieppo^{ab} , Renato Lírio Morelato^{ab} 

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a hiponatremia em pacientes idosos durante o período de internação e sua associação com polifarmácia, permanência hospitalar e mortalidade. **MÉTODO:** Estudo observacional, transversal e analítico, de pacientes com mais de 65 anos de idade durante o período de internação. A primeira amostra de sódio solicitada pelo médico foi considerada para análise. A hiponatremia foi classificada quanto à gravidade em: leve (130 – 135 mEq/L), moderada (125 – 129 mEq/L) e grave (< 125 mEq/L); quanto à osmolaridade em: isotônica (275 – 295 mOsm/L), hipotônica (< 275 mOsm/L) e hipertônica (> 295 mOsm/L). Empregamos o teste do χ^2 e a análise de variância (ANOVA a uma via), com teste *post hoc* de Tukey, para analisar o período de permanência entre os grupos (normonatremia, hiponatremia leve/moderada e grave), e o teste do χ^2 , para comparar a mortalidade entre os grupos. **RESULTADOS:** Cento e setenta e quatro pacientes com idade média de 74 ± 7 anos (65 – 95 anos), sendo 52,3% do sexo masculino, foram avaliados. Do total, 44,8% apresentaram normonatremia; 37,8%, hiponatremia leve; 9,2%, hiponatremia moderada; e 8%, hiponatremia grave. Houve aumento do período de permanência hospitalar nos pacientes com hiponatremia, sendo mais acentuado em portadores de hiponatremia grave. Polifarmácia esteve presente em 39,3% dos pacientes. Entre aqueles com hiponatremia grave, 71,4% apresentavam polifarmácia ($p = 0,01$). **CONCLUSÕES:** Idosos hospitalizados apresentam alta frequência de hiponatremia e associação importante com polifarmácia e prolongamento da permanência hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: hiponatremia; tempo de internação; saúde do idoso.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate hyponatremia in older patients during hospital stay and determine its association with polypharmacy, length of hospital stay, and mortality. **METHOD:** This was an observational, analytical, cross-sectional study of patients aged 65 years and older during hospitalization. The first sodium sample requested by the physician was considered for analysis. Hyponatremia was classified according to severity as mild (130–135 mEq/L), moderate (125–129 mEq/L), or severe (< 125 mEq/L) and according to osmolarity as isotonic (275–295 mOsm/L), hypotonic (< 275 mOsm/L), or hypertonic (> 295 mOsm/L). The χ^2 test and one-way analysis of variance followed by Tukey's *post hoc* test were used to analyze length of hospital stay between the groups (normonatremia and mild, moderate, and severe hyponatremia). The χ^2 test was also used to compare mortality between the groups. **RESULTS:** We included 174 patients, with a mean age of 74 (SD, 7; range, 65–95) years; 52.3% were men. Overall, 44.8% had normonatremia, 37.8% had mild hyponatremia, 9.2% had moderate hyponatremia, and 8.0% had severe hyponatremia. Increased hospital stay was observed in patients with hyponatremia, being longer in those with severe hyponatremia. Polypharmacy occurred in 39.3% of patients. Of patients with severe hyponatremia, 71.4% had polypharmacy ($p = 0.01$). **CONCLUSIONS:** Hospitalized older adults showed a high rate of hyponatremia and an important association with polypharmacy and prolonged hospital stay. **KEYWORDS:** hyponatremia; length of stay; health of the elderly.

^aResidência em Geriatria, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Vitória (ES), Brasil.

^bGraduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM) – Vitória (ES), Brasil.

Dados para correspondência

Renato Lírio Morelato – Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória – Rua Doutor João dos Santos Neves, 143 – Vila Rubim – CEP: 29025-023 – Vitória (ES), Brasil. E-mail: renato.morelato@emescam.br

Recebido em: 04/12/2018. Aceito em: 21/12/2018

DOI: 10.5327/Z2447-211520181800061

INTRODUÇÃO

A concentração de sódio plasmático em níveis normais é de 135 a 145 mEq/L, definida como normonatremia. A hiponatremia caracterizada por níveis plasmáticos de sódio inferiores a 135 mEq/L, é uma das mais frequentes alterações eletrolíticas.^{1,2} O grau de hiponatremia é estratificado em um dos três grupos:

- leve: sódio entre 130 e 135 mEq/L;
- moderada: entre 125 e 129 mEq/L;
- grave: menor que 125 mEq/L.

A hiponatremia leve é frequentemente assintomática, mas quando associada a declínio cognitivo passa a ter risco mais significativo. Nessas circunstâncias, podem surgir sintomas como: confusão mental, distúrbio de marcha e alteração da consciência. Convulsões podem ocorrer com o aumento da gravidade da redução do sódio plasmático, sendo a forma aguda sintomática uma emergência médica. Na forma assintomática de hiponatremia grave, a infusão de solução salina hipertônica endovenosa é utilizada para aumentar lentamente a concentração de sódio.³

Ainda não existem evidências se a hiponatremia apresenta uma relação causal ou apenas um marcador de gravidade clínica. Contudo um estudo prospectivo demonstrou um risco de 2,7 vezes maior na mortalidade em portadores de hiponatremia³ e outros estudos associaram, além de mortalidade, aumento na permanência hospitalar e reinternações, na população geral.⁴ Independentemente da idade, a hiponatremia ocorre em até 30% dos pacientes hospitalizados, sendo a forma grave presente em 2 a 3% durante as internações hospitalares.^{5,6} Na população idosa, a taxa de mortalidade é mais elevada em pacientes com hiponatremia do que naqueles com normonatremia.⁷

O objetivo deste estudo foi avaliar a hiponatremia em pacientes idosos durante o período de internação e sua associação com polifarmácia, sobre a permanência hospitalar e a mortalidade.

MÉTODO

Estudo observacional, transversal e analítico, de pacientes com mais de 65 anos de idade, durante o período de internação nas enfermarias do Hospital Geral Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Espírito Santo, no período de dez meses (agosto de 2016 a maio 2017). Foram incluídos no estudo os pacientes internados que concordaram participar do estudo após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Por se tratar de um estudo observacional, a primeira amostra de sódio solicitada pelo médico assistente foi considerada para análise.

- O grau de hiponatremia foi alocado em um dos três grupos:
- leve: sódio plasmático entre 130 e 135 mEq/L;
 - moderada: sódio entre 125 e 129 mEq/L;

- grave: níveis menores que 125 mEq/L.³

A osmolaridade sérica foi calculada por meio da fórmula: $2 \times \text{Na} + \text{glicose}/18 + \text{ureia}/16$. Quanto à osmolaridade, a hiponatremia foi classificada em: isotônica (275–295 mOsm/L), hipotônica (< 275 mOsm/L) e hipertônica (> 295 mOsm/L).⁸ A hiponatremia hipotônica foi classificada de acordo com o líquido extravascular em hipovolêmica, hipervolêmica ou euvolêmica.⁹ A polifarmácia foi considerada em paciente com mais de cinco fármacos prescritos no prontuário.

As variáveis foram representadas pela média (desvio padrão) e percentagem quando contínuas e categóricas, respectivamente. As variáveis independentes foram consideradas como dicotômicas (ausência ou presença) em relação às patologias analisadas (neoplasias diversas, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, cirrose e hipotireoidismo em tratamento).

Empregamos o teste do χ^2 e a análise de variância, com teste *post hoc* de Tukey com contraste polimodal e tendência linear, para analisar o período de permanência entre os grupos (normonatremia, hiponatremia leve, moderada e grave). O teste do χ^2 foi utilizado para comparar a mortalidade entre os grupos. O *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 25.0) licenciado para Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), foi utilizado. Valores $p \leq 0,05$ foram considerados significantes. Projeto aprovado em 23 de fevereiro de 2016 (CEP-EMESCAM), sob CAAE nº 50772615.6.0000.5065.

RESULTADOS

Cento e setenta e quatro pacientes com idade média de 74 \pm 7 (65 – 95) anos foram incluídos na amostra, sendo 52,3% (n = 91) do sexo masculino e 47,7% (n = 83) do sexo feminino. Noventa e seis pacientes (52,2%) apresentaram concentração de sódio sérico alterado, sendo 37,8% (n = 66) com hiponatremia leve (HL), 9,2% (n = 16) com hiponatremia moderada (HM) e 8% (n = 14) com hiponatremia grave (HG).

Ocorreram 23,6% de óbitos (n = 41), com a seguinte distribuição entre os grupos: sódio normal (NN), 10,3% (n = 8); hiponatremia leve (HL), 31,3% (n = 21); hiponatremia moderada (HM), 45,5% (n = 5); e hiponatremia grave (HG), 38,7% (n = 7) ($p < 0,002$), com diferença *post hoc* entre os grupos: NN \times HL ($p = 0,01$), NN \times HM ($p = 0,01$) e NN \times HG ($p = 0,01$). Não observamos significância estatística entre os grupos com hiponatremia.

Na amostra total, 36,8% (n = 64) pacientes apresentaram neoplasia como causa de internação, sendo as urogenitais e gastrointestinais as mais frequentes. Entre esses, 35,93% (n = 23) faleceram em decorrência da neoplasia ($p = 0,04$), com diferença no teste *post hoc* apenas entre os grupos de NN \times HM ($p = 0,04$).

Entre os pacientes com hiponatremia leve, 59,1 e 40,9% apresentaram osmolaridade baixa e normal, respectivamente; naqueles com hiponatremia moderada, a relação foi de 81,2 e 18,8%, respectivamente. Todos os pacientes com hiponatremia grave apresentaram osmolaridade hipotônica (Tabela 1). A osmolaridade plasmática não esteve associada com a permanência hospitalar ($F = 2,025$; $p = 0,35$).

Cento e vinte e seis pacientes (72,4%) apresentaram normovolemia: 46, 40,5, 4 e 9,5%, respectivamente, nos grupos de NN, HL, HM e HG. Quarenta e seis pacientes (26,4%) apresentaram hipovolemia: 43,6, 32,6, 13 e 10,5% nos grupos de NN, HL, HM e HG, respectivamente. Apenas dois pacientes apresentaram hipervolemia, um no grupo de HL e outro no HG ($c^2 = 9,220$; $p = 0,16$).

A hiponatremia grave esteve associada a maior permanência hospitalar, com média de 24 dias internados *versus* 12 dias para a normonatremia ($p = 0,03$) (Tabela 2).

A polifarmácia foi presente em 39,3% ($n = 68$) dos pacientes e 58% ($n = 101$) faziam uso de, pelo menos, um fármaco com risco para desencadear hiponatremia. Entre esses, os

diuréticos e os inibidores de bomba de prótons foram os mais empregados durante a internação, 51,7 e 27%, respectivamente. Dos pacientes com hiponatremia grave, 71,4% ($n = 10$) apresentavam polifarmácia ($p = 0,01$).

A neoplasia não esteve associada à hiponatremia ($p = 0,08$).

DISCUSSÃO

Este estudo, realizado em um hospital filantrópico geral, identificou hiponatremia em 55,2% dos pacientes durante o período de internação, prevalência elevada comparada a uma metanálise em que a hiponatremia foi observada em até 20% dos pacientes hospitalizados.¹⁰

Na população idosa, avaliada em nossa amostra, a hiponatremia esteve relacionada com maior tempo de permanência hospitalar e mortalidade, dado similar ao encontrado em outras publicações.¹¹⁻¹³

Estudos têm demonstrado que os pacientes idosos são mais propensos à hiponatremia como resultado de condições comórbidas associadas, tais como doenças crônicas

Tabela 1 Apresentação da amostra ($n = 174$) em relação à osmolaridade plasmática em pacientes do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Natremia	Osmolaridade hipotônica (< 275 mOsm/L)	Osmolaridade isotônica (275 – 295 mOsm/L)	Osmolaridade hipertônica (> 295 mOsm/L)	Total*
Normonatremia (> 135 mEq/L)	1 (1,3%)	65 (83,3%)	12 (15,4%)	78 (100%)
Hiponatremia leve (130 – 135 mEq/L)	39 (59,1%)	27 (40,9%)	–	66 (100%)
Hiponatremia moderada (125 – 129 mEq/L)	13 (81,2%)	3 (18,8%)	–	16 (100%)
Hiponatremia grave (124 mEq/L)	14 (100%)	–	–	14 (100%)

*Teste do $\chi^2 = 98,937$ ($p < 0,001$).

Tabela 2 Permanência hospitalar entre os grupos normal ($n = 78$) *versus* hiponatremia ($n = 96$) dos pacientes no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

	Normal ($n = 78$)	Hiponatremia leve ($n = 66$)	Hiponatremia moderada ($n = 16$)	Hiponatremia grave ($n = 14$)	Valor p	Total ($n = 174$)
Idade	76 ± 8	74 ± 7	74 ± 5	74 ± 7	0,58	74 ± 7
Glicemia mEq/L	92 ± 38	86 ± 16	93 ± 36	87 ± 15	0,65	
Ureia mEq/L	50 ± 33	32 ± 32	48 ± 16	60 ± 56	0,70	
Creatinina mEq/L	1,3 ± 0,84	1,4 ± 0,94	1,4 ± 0,87	1,42 ± 0,80	0,98	
Permanência hospitalar (dias)	12 ± 12*	16 ± 12	22 ± 19	24 ± 25*	0,02	02 a 120

*Teste ANOVA a uma via com *post hoc* de Tukey diferença em relação à permanência entre os grupos normal *versus* hiponatremia grave ($p = 0,02$).

(por exemplo, insuficiência renal, cardíaca, hepática, entre outras), polifarmácia e alterações fisiológicas do envelhecimento, como redução da taxa de filtração glomerular e da água corporal total.¹¹

A gravidade dos sinais e os sintomas de hiponatremia são variados e geralmente mais proeminentes em pacientes idosos, devido a sua incapacidade de mecanismos de homeostase.¹¹

Hiponatremia foi observada em 15 a 30% dos pacientes internados para doenças agudas ou crônicas² e nas unidades geriátricas a incidência foi de 22,2% de hiponatremia leve e 4,5% de grave.¹⁴ Em nosso estudo, analisamos a presença de hiponatremia durante o período de internação e observamos frequência superior à encontrada pelos demais estudos.^{5,6}

A presença de polifarmácia foi maior no grupo com hiponatremia grave (71,4%), porém não observamos associação com fármacos de risco individualmente. Outros estudos demonstraram relação importante entre polifarmácia com hiponatremia.¹⁵⁻¹⁷

As limitações consistem na dificuldade de avaliar reinternações associadas à hiponatremia, no acompanhamento no pós-alta hospitalar, bem como na falta de controle de outras covariáveis, como distúrbios do sistema nervoso central,

insuficiência cardíaca, insuficiência renal, doença pulmonar crônica, diabetes mellitus, neoplasias, entre outros. Além disso, um estudo do tipo coorte seria o mais adequado para demonstrar os riscos relativos associados às variáveis.

Em razão da importância e da elevada frequência desse distúrbio hidroeletrolítico, deve-se ressaltar a necessidade do conhecimento acerca da gravidade e do reconhecimento dos sintomas de hiponatremia por profissionais médicos, por conta do risco de graves consequências para o paciente, caso não ocorra o adequado manejo clínico.

CONCLUSÃO

A população estudada de pacientes idosos apresentou alta frequência de hiponatremia e uma associação importante com polifarmácia e prolongamento da permanência hospitalar.

AGRADECIMENTOS

Projeto financiado como projeto de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES).

REFERÊNCIAS

1. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *New Eng J Med*. 2000;342:1581-15. <http://doi.org/10.1056/NEJM200005253422107>
2. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006;119(7 Supl. 1):S30-5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.005>
3. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):960-5. <https://doi.org/10.2215/CJN.10101110>
4. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009;122(9):857-65. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.01.027>
5. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2009;29(3):227-38. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.004>
6. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures; the Rotterdam Study. *J Bone Mineral Res*. 2011;26(8):1822-8. <https://doi.org/10.1002/jbmr.380>
7. Mannesse CK, Vondeling AM, van Marum RJ, van Solinge WW, Egberts TC, Jansen PA. Prevalence of hyponatremia on geriatric wards compared to other settings over four decades: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):165-73. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.006>
8. Rocha P. Hyponatremia: basic concepts and practical approach. *J Bras Nefrol*. 2011;33(2):248-60.
9. Rondon-Berrios H, Agaba E, Tzamaloukas A. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(11):2153-65. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0839-2>
10. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M, et al. The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med*. 2016;129(8):823-35. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.03.007>
11. Chua M, Hoyle G, Soiza R. Prognostic implications of hyponatremia in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;45(3):253-8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2006.11.002>
12. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer*. 2010;68(1):111-4. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.05.015>
13. Berardi R, Caramanti M, Castagnani M, Guglielmi S, Marcucci F, Savini A, et al. Hyponatremia is a predictor of hospital length and cost of stay and outcome in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(10):3095-101. <https://doi.org/10.1007/s00520-0152683-z>
14. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(6):788-92.
15. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):144-53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.004>
16. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med*. 1995;238(2):97-110.
17. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer*. 2000;8(3):192-7.