
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO

**HIPONATREMIA ASSOCIADA A FLUIDOTERAPIA ENDOVENOSA
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS:
ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO**

**PORTO ALEGRE
2013**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**HIPONATREMIA ASSOCIADA A FLUIDOTERAPIA ENDOVENOSA EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS:
ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO**

MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO

Porto Alegre, 2013

MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO

**HIPONATREMIA ASSOCIADA A FLUIDOTERAPIA ENDOVENOSA EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS HOSPITALIZADOS:
ESTUDO PROSPECTIVO RANDOMIZADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina / Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina / Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva

Coorientador: João Carlos Batista Santana

Porto Alegre, 2013

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

V136h Valadão, Maria Clara da Silva

Hiponatremia associada a fluidoterapia em pacientes pediátricos hospitalizados: estudo prospectivo randomizado / Maria Clara da Silva Valadão. – Porto Alegre, 2013.

71f.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Pediatria. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva

1. Criança Hospitalizada. 2. Apendicectomia. 3. Cuidados Pós-Operatórios. 4. Hiponatremia. 5. Hipernatremia. 6. Soluções Isotônicas. 7. Soluções Hipotônicas. I. Piva, Jefferson Pedro. II. Título.

CDD 617.98

Bibliotecária Responsável:
Elisete Sales de Souza - CRB 10/1441

MESTRANDA: MARIA CLARA DA SILVA VALADÃO

ENDEREÇO: PADRE GABRIEL BOLZAN, 1777, LOTE 64, CEP:97095-500
SANTA MARIA/RS

E-mail: mclaravaladao@yahoo.com.br

Fone: (55) 99713645

ÓRGÃO FINANCIADOR: CAPES

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

“Apenas quando somos instruídos pela realidade é que podemos mudá-la.”

Bertolt Brecht

Dedicatória

Às minhas filhas Isabela e Ana Clara, por me inspirarem a ser uma pessoa melhor.

Ao meu marido Rogério, pelo companheirismo e compreensão em todas as horas.

À minha sogra Maria Carolina, pela ajuda e pela presença junto às minhas filhas.

Aos meus pais Osmar e Maria Therezinha, pelo apoio e incentivo de toda uma vida.

Aos meus irmãos Marcia, Adriana, Osmar e Luciana, pela torcida.

AGRADECIMENTOS

- Às Crianças e seus pais que participaram deste estudo.
 - Ao meu orientador, Professor Dr. Jefferson Pedro Piva, por confiar a responsabilidade deste trabalho e por seu compromisso com a pesquisa.
 - Ao Professor João Carlos Batista Santana, pela coorientação deste trabalho.
 - À colega Marinez Casarotto, companheira inseparável nesta jornada, por sua amizade, incentivo e otimismo.
 - À equipe Médica e de Enfermagem do Pronto-Socorro Pediátrico do HUSM, pela presteza na inclusão dos pacientes e pelo incentivo constante.
 - À equipe de cirurgia pediátrica do HUSM: Gabriela Zanolla, Leir Nascimento, Rogério Knebel, por tornar possível a realização deste estudo.
 - Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina, Pediatria e Saúde da Criança, pela crescimento científico proporcionado e incentivo à pesquisa.
 - À colega Andréa Lucia Barcellos, pelo incentivo constante e pela amizade.
 - À secretária Carla Carmo de Melo Rothmann, pela ajuda desde o primeiro dia na Pós-Graduação, por sua amizade e compreensão das minhas dificuldades.
 - Aos meus Colegas do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, pela convivência revitalizadora e seu entusiasmo com a vida acadêmica.
 - À Professora Rita Mattiello, pela ajuda inestimável, disponibilidade, e pela amizade.
 - À professora Tânia Magnago (UFSM), pelo apoio constante e pela amizade.
 - À CAPES, pela bolsa de incentivo à pesquisa.
-
-

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ocorrência de hiponatremia em pacientes pediátricos hospitalizados, comparando o uso de solução de manutenção isotônica e hipotônica.

Métodos: O estudo clínico prospectivo randomizado foi realizado incluindo 50 pacientes submetidos à cirurgia de apendicectomia. Os pacientes foram randomizados para receber solução isotônica (grupo isotônica) ou hipotônica (grupo hipotônica) com um volume diário de 2.000 ml / m². A concentração de eletrólitos, glicose, ureia e creatinina foi medida na admissão, 24 horas e 48 horas após a cirurgia. O volume infundido (antes, durante a cirurgia, após 24 e 48 horas), o peso, a diurese, e o balanço hídrico foram também analisados.

Resultados: Vinte e quatro (49%) crianças apresentavam hiponatremia na admissão e 17 permaneceram hiponatrêmicas 48 horas após a cirurgia. Os níveis de sódio na 48^a hora pós-operatória no grupo isotônica foram $136,6 \pm 2,7$, e $136,2 \pm 2,3$ no grupo hipotônica, sem diferença estatisticamente significativa. Em ambos os grupos os níveis de sódio aumentaram 24 horas após a cirurgia ($137,4 \pm 2,2$ e $137,0 \pm 2,7$), não havendo diferença entre os grupos ($p = 0,593$). Os volumes infundidos e a diurese não diferiram entre os grupos nas três etapas do estudo. O balanço hídrico foi maior no período anterior à cirurgia em pacientes que receberam solução hipotônica ($p = 0,021$).

Conclusões: A administração de uma solução hipotônica (30mEq / L, 0,18%) não aumentou o risco de hiponatremia, quando comparada com uma solução salina isotônica, em pacientes em pós-operatório de apendicectomia. O balanço hídrico no período pré-operatório foi significativamente maior nos pacientes que receberam solução hipotônica.

Palavras-Chave: hiponatremia, hipernatremia, solução de manutenção, hidratação, fluido, solução isotônica, solução hipotônica, criança.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the occurrence of hyponatremia in hospitalized pediatric patients comparing the use of maintenance isotonic and hypotonic solution.

Methods: A prospective randomized clinical study was performed including 50 patients who underwent appendectomy surgery. The patients were randomized to receive isotonic (isotonic group) or hypotonic (hypotonic group) solution with a daily volume of 2000 ml/m². The concentration of electrolytes, glucose, urea and creatinine was measured at baseline, 24 hours and 48 hours after surgery. The volume infused (before, during, after 24 and 48 hours from surgery), diuresis, weight and fluid balance were also analyzed.

Results: Twenty-four (49%) infants had hyponatremia at baseline and 17 remained hyponatraemic 48 hours after surgery. Sodium levels in 48 h postoperative in the isotonic group were 136.6 ± 2.7 and 136.2 ± 2.3 hypotonic group, without statistically significant difference. In both groups sodium levels increased in the 24th post operative hour (137.4 ± 2.2 and 137.0 ± 2.7), with no difference between groups ($p = 0.593$). The volumes infused and diuresis did not differ between groups in the three stages of the study. The water balance was higher in the period prior to surgery in patients who received hypotonic solution ($p = 0.021$).

Conclusions: The administration of hypotonic solution did not increase the risk of hyponatremia compared to isotonic saline in postoperative appendectomy patients. The water balance in the preoperative period was significantly higher in patients who received hypotonic solution.

Keywords: hyponatremia, hypernatremia, maintenance solution, hydration, fluid, isotonic solution, hypotonic solution, child.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO III

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	52
Figura 2 - Evolução do sódio durante o protocolo	55

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1 - Características dos estudos revisados na íntegra	43
--	----

CAPÍTULO III

Tabela 1 - Características dos dois grupos de pacientes submetidos a apendicectomia, de acordo com a solução administrada.....	53
Tabela 2 - Eletrólitos e osmolaridade iniciais, 24 horas PO e 48 horas PO.....	56
Tabela 3 - Volumes infundidos, balanço hídrico e diurese no dois grupos.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	Hormônio Antidiurético
BH	Balanço Hídrico
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
K+	Potássio
mEq/L	Miliequivalente por Litro
mmol/L	Milimol por Litro
Na+	Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
PO	Pós-Operatório
PubMed	<i>Index at US National Library of Medicine</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	14
1.1 APRESENTAÇÃO	15
1.2 JUSTIFICATIVA	19
1.3 OBJETIVOS	20
1.4 BIBLIOGRAFIA	21
CAPÍTULO II.....	22
2.1 ARTIGO DE REVISÃO.....	23
CAPÍTULO III	44
3.1 ARTIGO ORIGINAL	45
CAPÍTULO IV.....	63
4.1 CONCLUSÕES.....	64
ANEXOS	65
ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL	66
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	67
ANEXO 3 - TERMO DE COMPROMISSO DE CONFIDENCIALIDADE.....	68
ANEXO 4 - FORMULÁRIO DE COLETA DOS DADOS.....	70

CAPÍTULO I

APRESENTAÇÃO

JUSTIFICATIVA

OBJETIVOS

REFERÊNCIAS

1.1 APRESENTAÇÃO

A terapia hídrica endovenosa hospitalar está entre os procedimentos mais frequentemente prescritos nos dias de hoje, sendo um dos principais itens da prescrição em Pediatria. Seu uso visa recuperar o conteúdo corporal extracelular em casos de depleção (desidratação, hipovolemia), mas também exerce importante papel na manutenção das necessidades hídricas do paciente em jejum. Nesse caso, a principal função é a reposição de perdas insensíveis (suor, respiração) e de perdas urinárias.¹

A fase aquosa do plasma humano contém 93% de água, com uma osmolaridade (tonicidade) de aproximadamente 154 mEq/L, que equivale ao somatório das concentrações dos cátions monovalentes sódio e potássio. A solução considerada isotônica se aproxima da tonicidade plasmática e é fornecida habitualmente por soro fisiológico 0,9%, que corresponde aproximadamente a 154 mEq/L de NaCl. As soluções hipotônicas utilizadas em pediatria têm uma proporção de cloreto de sódio que varia de 0,45% a 0,18%, o que corresponde a 77 e 34 mEq/L respectivamente.²

A solução endovenosa utilizada na clínica diária baseia-se na equação elaborada em 1957 por Holliday e Segar, que estima a necessidade hídrica ajustada ao gasto calórico e ao peso (100 ml/kcal em crianças com peso < 10 kg , 1000 ml+50 ml/kcal por kg acima de 10 kg em crianças com peso entre 10 e 20 kg e 1500 ml+20 ml/kcal por kg acima de 20 kg em crianças com peso superior a 20 kg). O volume resultante é acrescido 3 mEq/100Kcal/24 horas de sódio e 2 mEq/100kcal/24 horas de potássio, como reposição das perdas fisiológicas urinárias. Essa composição resulta em uma solução hipotônica em relação ao plasma normal.^{3,4} A recomendação foi baseada no metabolismo basal de crianças saudáveis, o que não se aplica necessariamente em crianças doentes, cujas necessidades hídricas e eletrolíticas não se equivalem. Muitos pesquisadores reconhecem atualmente que o gasto energético real é

muito menor do que se supunha previamente, mesmo em crianças com sepse ou submetidas a cirurgia.⁵

A hiponatremia adquirida no hospital está diretamente relacionada ao uso rotineiro de soluções hipotônicas em pacientes onde a excreção de água livre de eletrólitos pode estar comprometida pela elevação do Hormônio Antidiurético (ADH). A doença aguda leva à produção de água endógena, aumentando ainda mais o volume extracelular, resultando ou agravando a ocorrência de hiponatremia.⁶

Os valores de sódio considerados normais variam de 136 e 145 mEq/L. A hiponatremia pode ser considerada leve com sódio entre 135mEq/L e 130mEq/L, moderada <130mEq/L, e grave <125mEq/L.^{7,8}

Os sintomas mais comuns de hiponatremia incluem cefaleia, náuseas, vômitos e letargia, porém o efeito mais temido dessa condição é o edema cerebral e a consequente herniação de tecido nervoso, que frequentemente levam a sequelas neurológicas ou mesmo a óbito.^{9,10,11}

A hiponatremia é a alteração eletrolítica mais frequentemente observada no período pós-operatório em crianças recebendo fluidoterapia endovenosa de manutenção. Pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos têm maior risco de desenvolver hiponatremia devido à associação de estímulos não osmóticos (dor, náuseas, vômitos, *stress*, agentes anestésicos, opioides) que elevam à secreção de ADH.¹² Em um estudo observacional publicado em 2010, foi demonstrado que a incidência de hiponatremia no período pós-operatório de cirurgia pediátrica chegava a 21% doze horas após a cirurgia e 31% na 24^a hora pós-operatória.¹³

No CAPÍTULO II desta dissertação será apresentado o artigo de revisão “Hiponatremia associada a fluidoterapia em pacientes pediátricos hospitalizados: Solução de manutenção isotônica *versus* hipotônica”. Nesse artigo foram revisadas as principais

publicações das últimas décadas que abordaram a incidência da hiponatremia em crianças hospitalizadas.

As referências foram baseadas na seleção de artigos científicos originais através da revisão nas bases de dados MEDLINE/*Pubmed* e LILACS utilizando os termos: hiponatremia, hipernatremia, solução de manutenção, hidratação, fluidoterapia, solução isotônica, solução hipotônica, pós-operatório, crianças.

Foram incluídos cinco estudos observacionais e cinco ensaios clínicos prospectivos randomizados com crianças apresentando doenças agudas, internadas em UTI ou salas de emergência, e também pacientes submetidos a cirurgias eletivas ou urgentes. Foram revisados estudos randomizados que analisaram a segurança do uso de soluções isotônicas e hipotônicas e que abordaram o volume a ser infundido nesses pacientes. Alguns autores relacionam a hiponatremia com o excesso de fluidos administrados, outros a relacionam com o aumento do ADH, que diminui a excreção de água livre de eletrólitos, contribuindo para o aumento do conteúdo extracelular. A maioria dos estudos pôde concluir que o uso de soluções isotônicas previne a hiponatremia sem aumentar o risco de efeitos adversos.

No CAPÍTULO III desta dissertação será apresentado o artigo original “Hiponatremia associada a fluidoterapia endovenosa em pacientes pediátricos hospitalizados: estudo prospectivo randomizado”. No período de março de 2012 a janeiro de 2013 foi realizado um estudo clínico prospectivo randomizado no Hospital Universitário de Santa Maria com crianças submetidas a apendicectomia entre 1 e 14 anos de idade. Os pacientes foram sorteados para receber solução isotônica ou solução hipotônica, todos com volume diário de 2000 ml/m². A concentração de eletrólitos, glicemia, ureia e creatinina foi medida na admissão, 24 horas e 48 horas após a cirurgia. O volume infundido e a diurese foram registrados antes, durante, após 24 e 48 horas da cirurgia.

Os resultados do estudo sugerem que a administração de solução hipotônica (30mEq/L, 0,18%) não aumentou o risco de hiponatremia, quando comparada à solução isotônica em pacientes no período pós-operatório de apendicectomia. O balanço hídrico no período pré-operatório foi significativamente maior nos pacientes que receberam solução hipotônica. Não foram observados efeitos adversos como hiponatremia grave, hipernatremia ou complicações neurológicas.

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS(.) (Anexo1). Foram obtidos o consentimento dos pais ou responsáveis e o assentimento da criança através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

1.2 JUSTIFICATIVA

A terapia hídrica endovenosa é utilizada na maioria das crianças doentes e feridas internadas a nível hospitalar. Atualmente muitos autores propõem que a prescrição dos fluidos deva ser individualizada de acordo com a patologia do paciente pediátrico. O desenvolvimento de distúrbios hidroeletrólíticos, incluindo hiponatremia, é alto em crianças hospitalizadas, sobretudo naquelas submetidas a procedimentos cirúrgicos. Grandes volumes de soluções hipotônicas ainda são amplamente utilizados no pós-operatório pediátrico, elevando o risco de hiponatremia e encefalopatia (síndrome de intoxicação hídrica).

A apendicite aguda é uma das patologias cirúrgicas mais prevalentes da infância, atingindo seu pico de incidência entre 8 e 12 anos de idade. No último ano, 89 pacientes pediátricos foram submetidos a tratamento cirúrgico no Hospital Universitário de Santa Maria. Entretanto, ainda não existem dados que suportem a escolha da solução de manutenção que previna a hiponatremia, tanto no período pós-operatório quanto em crianças gravemente doentes. Apesar da relevância clínica dessa questão, informações obtidas através de estudos randomizados são escassas e necessitam ser definidas no nosso meio.

O presente estudo visa estabelecer a ocorrência de hiponatremia, seu agravamento e danos neurológicos, comparando solução salina de manutenção isotônica e hipotônica no período pós-operatório de apendicectomia em crianças.

1.3 OBJETIVOS

Geral:

Comparar a evolução do sódio de pacientes pediátricos submetidos a apendicectomias com a utilização de solução de manutenção isotônica ou hipotônica.

Específicos:

- Estimar a frequência de hiponatremia ou hipernatremia 24 horas e 48 horas após o procedimento cirúrgico apendicectomia.
 - Estimar a frequência de alterações nos níveis séricos de potássio, cálcio, cloro, creatinina, ureia, glicose e bicarbonato.
 - Avaliar as variações de peso, diurese e balanço hídrico no pós-operatório de pacientes submetidos a apendicectomia.
-

1.4 BIBLIOGRAFIA

1. Friedman AL Pediatric hydration therapy: Historical review and a new approach, *Kidney International*. 2005; 67: 380-8.
 2. Choong K, Bohn D. Maintenance parenteral fluids in the critically ill child. *J Pediatr*. 2007;83(2 Suppl):S3-10
 3. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957;19(5):823-32.
 4. Duke T, Molyneaux M: Intravenous fluids for serious ill children: time to reconsider. *The Lancet*. 2003;362:1320-23.
 5. Choong K, Kho ME, Menon K, et al. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review, *Arch Dis Child*. 2006;91(10):828-35.
 6. Moritz ML, Ayus JC. Intravenous fluid management for the acutely ill child. *Current Opinion in Pediatrics* 2011;23:186-93.
 7. Corsino R, Los-Arcos M, Hernández A, et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids in critically ill children: a multicenter prospective randomized study. *Acta Paediatr*. 2011; 100(8):1138-43.
 8. Alicia KA, Patricio ER, McBryde KD, Newman KD, Weistein SL, Bell MJ: Incidence of postoperative hyponatremia and complications in critically ill children treated with hypotonic and normotonic solutions. *J Pediatr*. 2008;152:33-8.
 9. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ*. 1992;304:1218-22.
 10. Halberthal M, Halperin ML, Bohn B: Acute hyponatremia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ*. 2001;322:780-2.
 11. Moritz ML, Ayus JC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol* .2005;20:1687-1700.
 12. Dearlove OR, Ram AD, Natsagdorj S, et al. Hyponatraemia after postoperative fluid management in children. *British Journal of Anaesthesia*. 2006; 97(6): 897-8.
 13. Eulmesekian PG, Pérez A, Mincez PG, et al. Hospital-acquired hyponatremia in postoperative pediatric patients: Prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11: 479-83.
-

CAPÍTULO II

ARTIGO DE REVISÃO

2.1 ARTIGO DE REVISÃO

Hiponatremia associada a fluidoterapia em pacientes pediátricos hospitalizados: solução de manutenção isotônica *versus* hipotônica

Submissão: Este manuscrito foi enviado para submissão para a Revista Scientia Medica em 20 de Fevereiro de 2013.

Currículo Lattes: todos os autores apresentam currículo Lattes atualizado.

Contribuição específica dos autores: todos os autores participaram da revisão da literatura, leitura e análise dos artigos, redação e aprovação final do manuscrito.

Conflito de interesse: os autores não apresentam conflito de interesse.

Instituição: Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)/Hospital Universitário de Santa Maria/UFSM.

Autor responsável para correspondência e contato:

Maria Clara da Silva Valadão

Fone: (55 99713645)

E-mail: mclaravaladao@yahoo.com.br

Contagem total das palavras do texto (excluindo resumo, *abstract*, referências bibliográficas e legendas das figuras): 3832

Contagem total de palavras do resumo: 240 palavras

Número de Tabelas: 1

RESUMO

Objetivo: O objetivo desta revisão foi avaliar os riscos relacionados com a infusão de soluções hipotônicas comparadas às isotônicas quanto às disnatremias em pacientes pediátricos hospitalizados.

Fonte de Dados: Ensaio clínicos e estudos observacionais publicados nos últimos dez anos e um estudo publicado em 1992, foram analisados a partir da base de dados MEDLINE/PUBMED. Termos e expressões utilizados na busca foram: crianças, hiponatremia, hipernatremia, solução isotônica, solução hipotônica e fluidoterapia pós-operatória.

Síntese dos dados: Nos últimos anos têm sido relatados óbitos e sequelas neurológicas graves relacionados à hiponatremia adquirida no hospital, secundária ao uso de fluidos de manutenção hipotônicos em relação ao plasma normal. Vários autores têm demonstrado benefícios do uso de soluções isotônicas, sugerindo o seu uso rotineiro como solução de manutenção para crianças com doença aguda, a exemplo de pacientes submetidos a cirurgia, que apresentam risco adicional de hiponatremia relacionado a elevada atividade do hormônio antidiurético (ADH).

Conclusões: Na última década foram demonstradas evidências dos benefícios do uso de soluções isotônicas sobre as hipotônicas em crianças hospitalizadas. Portanto, a prescrição rotineira da solução endovenosa de manutenção merece ser reconsiderada e muitas vezes individualizada para cada paciente e para cada fase de sua doença.

Palavras-chave: hiponatremia, hipernatremia, solução de manutenção, hidratação, fluido, solução isotônica, solução hipotônica, criança.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to assess the risks of disnatremia associated with the infusion of hypotonic solutions compared to isotonic solutions in hospitalized pediatric patients.

Data Source: Clinical trials and observational studies published over the last ten years and one published in 1992, were analyzed from MEDLINE / PUBMED. Terms used in the search were: children, hyponatremia, hypernatremia, isotônica solution, hypotonic solution and postoperative fluid therapy.

Data Synthesis: Deaths and serious neurological sequelae related to hospital-acquired hyponatremia, secondary to the use of hypotonic maintenance fluids have been reported. Several authors have demonstrated the benefits of using isotonic solutions. They suggest its routine use as a maintenance solution for children with acute disease, such as patients undergoing surgery who have additional risk of hyponatremia related to high activity of antidiuretic hormone (ADH).

Conclusions: In the last decade, the infusion of isotonic solutions in hospitalized children was beneficial compared to the use of hypotonic solutions. The routine maintenance of intravenous solution should be reviewed individually and concerning the stage of the disease.

Keywords: hyponatremia, hypernatremia, maintenance solution, hydration, fluid, isotonic solution, hypotonic solution, child.

Introdução

A primeira referência histórica da terapia endovenosa remete à transfusão sanguínea recebida pelo Papa Inocêncio VIII em 1492, levando a óbito o paciente e os doadores. Muitas experiências foram realizadas sem sucesso nas décadas seguintes, até 1832, durante a epidemia de cólera na Europa. Thomas Latta, um médico escocês, um ano após tentativa mal sucedida de infusão com uma solução contendo Sódio, Cloro e Bicarbonato em uma mulher, administrou outra solução endovenosa em 26 doentes com sobrevivência de 1/3 deles.¹ A experiência com a terapêutica endovenosa só evoluiu 70 anos após, quando o uso de água destilada estéril e o desenvolvimento de dispositivos adequados possibilitou sua prática. Gamble e colaboradores trabalharam para o melhor entendimento dos compartimentos intra e extracelulares e também descreveram detalhadamente o conteúdo eletrolítico desses compartimentos, possibilitando o aprimoramento desta prática.^{2,3}

A fluidoterapia endovenosa é provavelmente a terapia mais amplamente prescrita para pacientes pediátricos hospitalizados em países desenvolvidos e deve ser considerada como um procedimento invasivo. Sua utilização visa promover a recuperação do espaço extracelular nas situações de depleção ou de manutenção das funções basais, repondo perdas urinárias e imperceptíveis no paciente em jejum. A universalização de uma fórmula ideal de manutenção em pediatria ainda é bastante controversa, apesar das evidências contundentes dos benefícios do uso de soluções isotônicas.^{3,4,5}

Na prática diária, muitos clínicos ainda prescrevem soluções de manutenção baseadas nas recomendações de Malcom A. Holliday e William E. Segar, publicadas em 1957.⁶ Em 2006, num questionário aplicado a anestesiólogos do Reino Unido, foram consultados 289 médicos. Destes, 60,1% prescreviam soluções hipotônicas no transoperatório e 75,2% mantinham essa prescrição no período pós-operatório de cirurgias pediátricas.⁷ Outro estudo

publicado em 2008 demonstrou que 20% dos anesthesiologistas e 38% dos cirurgiões pediátricos na Grã Bretanha e Irlanda ainda prescreviam soluções hipotônicas.⁸

A principal fórmula elaborada e até hoje utilizada (Holliday and Segar) leva em conta as necessidades hídricas, estimando a evaporação de água e o gasto calórico em repouso. Esses preceitos se basearam no metabolismo de crianças saudáveis que se alimentavam por via oral, com uma possível estimativa incorreta de seu gasto energético e de suas perdas insensíveis durante a doença aguda. A fórmula não leva em conta a possibilidade de o rim gerar água livre de eletrólitos em algumas situações e o aumento da secreção de Hormônio Antidiurético (arginina vasopressina, ADH) que restringe a excreção de água livre. A fórmula prevê o uso de Sódio (3 mEq/100kcal/24h) e Potássio (2mEq/100kcal/24h) baseado nas necessidades nutricionais, ingestão e excreção urinária de sódio em lactentes saudáveis que eram alimentados com leite de vaca.⁵ A solução resultante é considerada hipotônica (0,2% de solução salina em 5% de solução glicosada) em relação ao plasma humano normal.

Alguns autores demonstram cautela no uso generalizado de soluções isotônicas que possam resultar em hipernatremia, e em alguns pacientes (doenças renais e cardiovasculares) também podem apresentar sobrecarga sódica e volêmica.⁹ Kellum, em 2002, afirma que a adição de quantidades iguais de Cloro e Sódio (ambos com 154 mmol/L) à solução endovenosa apresenta diferentes efeitos nas suas concentrações plasmáticas. A concentração de cloro aumenta mais do que a concentração de sódio, com risco adicional de hiperclorêmia e acidose hipoclorêmica.¹⁰

A hiponatremia é definida como sódio plasmático inferior a 136 mEq/l e pode resultar de déficit no aporte, mas também pode estar relacionado a uma oferta maior de água livre de eletrólitos.¹¹ Nas crianças hospitalizadas, o aporte hídrico comumente utilizado é fornecido através de soluções intravenosas hipotônicas. Além disso, nesses pacientes a atividade aumentada do Hormônio Antidiurético (ADH) limita a excreção renal de água mesmo na

presença de baixa osmolaridade plasmática, contribuindo ainda mais para a hemodiluição e hiponatremia. Outros fatores também podem contribuir com a secreção aumentada, como dor, drogas anestésicas, náuseas, vômitos e situações de *stress*, cenário comum às crianças agudamente doentes e previamente hígidas submetidas a tratamentos cirúrgicos de urgência. Esses fatores podem contribuir na etiologia da hiponatremia, considerada um evento comum após cirurgias eletivas, e quando aguda pode levar a sequelas neurológicas catastróficas.^{5,12,13}

Em uma retrospectiva realizada com 104 pacientes em um hospital do Reino Unido submetidos a apendicectomia no período de 2004 a 2005, apenas 51 crianças tinham seus eletrólitos monitorados nas primeiras 24 horas pós-operatórias (PO). Destas, 16 (32%) apresentaram Sódio entre 127 e 133 mmol/litro. Noventa e um pacientes receberam salina 0,45% + glicose 5% (solução hipotônica).¹⁴ Outro estudo comparou solução isotônica e hipotônica em crianças submetidas a correção de escoliose. Em ambos os grupos pôde ser observada queda do sódio plasmático que se mostrou mais acentuada no grupo que recebeu solução hipotônica.¹⁵

A encefalopatia hipossódica é a complicação mais severa da hiponatremia e pode levar à morte ou dano neurológico permanente. Normalmente existe um equilíbrio entre a tonicidade intracelular e o espaço extracelular no tecido cerebral. Quando ocorre um decréscimo da osmolaridade sérica por hiponatremia aguda (<130 mmol/L), a água se move do espaço extracelular para o interstício cerebral e daí para o interior das células nervosas através dos canais de aquaporina, com o objetivo de baixar a osmolaridade cerebral e se igualar à sérica.^{16,17} Um aumento no volume do cérebro de 5 a 7% eleva o risco de herniação cerebral e morte, principalmente nas crianças onde a razão volume intracelular/volume total do crânio é maior. Os sintomas se tornam evidentes quando a diminuição do sódio é rápida e intensa. Cefaleia, náuseas, vômitos, câimbras, inquietação e depressão dos reflexos são comuns, embora o sódio possa diminuir até 125 mmol/L e a hiponatremia ser assintomática.¹⁸

Apesar das evidências sugerindo que o uso das soluções isotônicas é protetor quanto à ocorrência de hiponatremia, estudos comparativos prospectivos em crianças ainda são limitados e alguns autores defendem que a principal causa da hiponatremia da doença aguda é resultante do volume excessivo das soluções de manutenção e não de seu conteúdo. A seleção de uma solução isotônica de manutenção ainda não é totalmente aceita pelo temor de excessiva oferta de sódio, desenvolvimento de hipernatremia e hiperclôremia, entre outros.^{9,10}

Neste artigo pretende-se revisar a segurança do uso de solução de manutenção isotônica e hipotônica em crianças hospitalizadas.

Métodos

A busca de publicações foi realizada na base de dados PUBMED/MEDLINE. Os termos utilizados para a pesquisa foram “fluid therapy”, “hyponatremia”, “hypotonic”, “isotonic”, “postoperative” e “children”. Selecionaram-se estudos observacionais e ensaios clínicos realizados nos últimos 10 anos comparando soluções isotônicas e hipotônicas.

Foram identificadas 57 citações potencialmente relevantes. Após a leitura dos resumos, foram afastados estudos com fluidoterapia de reposição oral ou endovenosa (28), fluidoterapias específicas (craniotomia, traumatismo craniano, cirurgia ocular) (4), infecções (meningite, dengue, cólera) (4), elaboração de protocolos (3), estudos com foco em outros aspectos das soluções (glicose, potássio, temperatura) (4), experimental (1), além de dois nas línguas russa e japonesa, e dois sem relação com o assunto. Foram analisados na íntegra 10 estudos (4 observacionais e 6 ensaios clínicos).

HIPONATREMIA E SOLUÇÃO HIPOTÔNICA

Em 1992, Arieff e colaboradores relataram um grupo de 16 crianças que haviam desenvolvido danos cerebrais irreversíveis, seis com sequelas e 10 evoluindo para óbito. As crianças eram previamente hígdas e foram internadas para procedimentos cirúrgicos menores, com sódio normal, e, ao redor de 37 horas após o início da infusão endovenosa, desenvolveram hiponatremia. Todas receberam solução endovenosa de manutenção hipotônica. Esse estudo também demonstrou que na revisão de 24.412 prontuários foram relatadas 83 crianças apresentando sódio menor que 128 mmol/L, e incidência de hiponatremia igual a 340/100.000. O estudo reflete a dimensão das possíveis complicações relacionadas à hiponatremia adquirida dentro do hospital em crianças previamente hígdas.¹⁹

Outra avaliação retrospectiva realizada em 2008 (Au) observou crianças admitidas na UTI no período pós-operatório (PO) durante um ano. O estudo considerou: a) hiponatremia severa $Na < 125$ ou moderada $Na < 130$ mmol/L; b) solução isotônica ringer lactato ou solução fisiológica 0,9% e hipotônica as demais soluções com menor tonicidade. A prescrição da solução ficou a critério do médico assistente. Foram incluídas 145 crianças, 116 (80%) com solução isotônica e 29 (20%) com solução hipotônica. No grupo “hipotônico”, três apresentaram hiponatremia severa, e 12 hiponatremia moderada no período pós-operatório. O grupo “isotônico” encontrou um paciente com hiponatremia moderada que havia recebido 1,4 vezes o volume de manutenção. As grandes limitações desse estudo foram a assimetria dos grupos incluídos e o tamanho da amostra.²⁰

Em ambos houve significativa incidência de hiponatremia no período pós-operatório em curto espaço de tempo (até 5 dias no primeiro e 1 dia no segundo). A retrospectiva de Au et al. registrou um paciente que, embora recebendo solução isotônica, também recebeu um volume de manutenção 1,4 vezes maior, apresentando hiponatremia.²⁰

No estudo relatado por Dearlove, 91 de 104 crianças utilizaram solução salina 0,45%; e encontraram-se 32% (16/51) dos pacientes nas 24 horas PO com $\text{Na}^+ < 133 \text{ mmol/L}$ (127 a 133), destes, sete com sódio inferior a 130 mmol/L.¹⁴ Essas evidências reforçam o risco de hiponatremia em pacientes que fazem uso de soluções hipotônicas, em especial aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos onde o aumento da secreção de ADH também pode contribuir com a retenção hídrica, piorando a hiponatremia.

Estudos clínicos randomizados e controlados também demonstraram a importância na escolha da solução de manutenção. Montañana conduziu estudo randomizado e controlado com uma população de crianças (29 dias a 18 anos) internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI) com diferentes patologias. As 122 crianças foram randomizadas em dois grupos para receber solução isotônica ($\text{Na}^+ 140 \text{ mEq/L}$) ou solução hipotônica ($\text{Na} 20 \text{ a } 100 \text{ mEq/L}$). O desfecho hiponatremia em 24 horas ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$) foi observado em 13 de 63 pacientes (20,6%) que receberam solução hipotônica e em três de 59 pacientes (5,1%) que receberam solução isotônica.²¹

Em outra publicação que examinava também crianças internadas em UTI por diferentes indicações, 62 pacientes foram eleitos para receber fluido endovenoso hipotônico (50-70 mmol/L), e 63, isotônico (156 mmol/L). Nesse estudo foi considerada hiponatremia leve $\text{Na} 130\text{-}134 \text{ mmol/L}$, e moderada, $\text{Na} < 130 \text{ mmol/L}$. No controle de eletrólitos realizado 12 horas após a admissão, o grupo que recebeu solução hipotônica apresentava $\text{Na}^+ 133,7 \text{ mmol/L}$ (+ 2,7 mmol/L), e o grupo de isotônica, $\text{Na}^+ 136,8 \text{ mmol/L}$ (+3,5 mmol/L). Um grupo de pacientes (32,8%) que já apresentava hiponatremia na admissão, quando recebeu solução isotônica, houve melhora do Na nas primeiras 12 horas sem diferença nas 24 horas do estudo. Os pacientes hiponatremicos na chegada e que receberam solução hipotônica não apresentaram mudança nos seus níveis de sódio.²²

Nos estudos revisados não houve uniformidade entre os limites de sódio considerados com hiponatremia, e variaram de <130 a < 135 mmol/l, mesmo assim todos demonstraram associação entre nível sérico de sódio baixo e o uso da solução hipotônica. Como isotônicas foram classificadas aquelas que continham 140 a 154 mEq/L e Ringer Lactato. Como hipotônicas, as diferenças foram maiores e a quantidade de sódio variou entre 20 e 77 mE/L.

HIPONATREMIA E VOLUME DA SOLUÇÃO DE MANUTENÇÃO

A grande maioria dos pesquisadores tem focado a importância do conteúdo sódico das soluções. Apesar disso, alguns estudos também questionam o papel do volume da infusão hídrica na hiponatremia. O estudo de Neville concluiu que a taxa de manutenção baseada em 100% do volume recomendado por Holliday e Segar e conteúdo isotônico não aumentou a ocorrência de hipernatremia e demonstrou maior estabilidade no sódio sérico.²⁶

Num estudo observacional, caso-controle realizado em 2004 (Hoorn et al) com crianças admitidas na sala de emergência, 97 de 432 pacientes apresentavam Sódio <136 mmol, e 62 apresentavam esse valor na admissão. Este grupo apresentou melhora nos níveis de sódio, exceto em cinco indivíduos que voltaram a apresentar piora nos níveis de sódio. Durante a internação, mais 35 crianças apresentaram hiponatremia, totalizando 40 pacientes que apresentaram queda no sódio depois de internados. A queda do sódio foi de 139 ± 3 mmol/L para 133 ± 2 mmol/L em um curto período de tempo (10 a 19 horas). A maioria dos pacientes havia recebido soluções hipotônicas e alguns pacientes necessitaram bolus de solução isotônicas. Em comparação com o grupo controle, esse grupo recebeu três vezes mais volume e também maior balanço hídrico ($p < 0,001$), não sendo significativa a diferença de

sódio recebida pelos dois grupos. No estudo foi relatada hipernatremia em 11 pacientes que receberam solução isotônica.²³

Yung e colaboradores, em estudo publicado em 2009, incluíram crianças internadas em UTI (37 patologias cirúrgicas e 13 clínicas) que eram sorteadas para receber solução salina 0,9% ou glicose 4% + salina 0,18%, com volume de manutenção tradicional em 100% ou 2/3 da manutenção. A mudança nas concentrações de sódio foi significativamente afetada pelo tipo de solução ($p=0,0063$), mas não pelo volume administrado ($p=0,12$) ou pela interação entre volume e tipo de solução utilizados.²⁴ A pesquisa prospectiva publicada por Eulmesekian em 2010 também ressaltou a importância do volume infundido no período pré e pós-operatório em cirurgias infantis. O grupo estudado incluiu 81 crianças admitidas na UTI com Na entre 136 e 144 mmol/L que recebiam solução hipotônica (Na^+ 40 mmol/L) com pelo menos 12 horas de infusão com volume $> 70\%$ da manutenção da equação de Holliday e Segar. A incidência de hiponatremia ($\text{Na}^+ < 135$ mmol/L) nas 12 horas foi 21% (17 dos 81 pacientes); em 24 horas, 31% (15 de 48 pacientes); e nenhum paciente apresentou $\text{Na}^+ < 130$ mmol/L. Os pacientes que tiveram hiponatremia nas 12 horas apresentavam um sódio urinário, balanço negativo e diurese maiores. Aqueles que se tornaram hiponatrêmicos nas 24 horas após a cirurgia receberam mais sódio e também apresentaram balanço hídrico positivo maior.²⁵

O fenômeno de dessalinização (produção de urina hipertônica que pode levar à geração de água livre) em combinação a níveis elevados de arginina vasopressina (ADH) podem estar relacionados a hiponatremia dilucional e foram mencionados nos estudos de Eulmesekian e Hoorn como possível mecanismo do distúrbio do sódio.^{23,25}

No estudo prospectivo e randomizado realizado por Neville em 2010, foram arroladas 124 crianças de 6 meses a 15 anos submetidas a cirurgias eletivas ou urgentes em jejum mínimo de 8 horas. Os grupos foram divididos pelo conteúdo sódico (solução salina 0,9% ou

0,45%) e pelo volume administrado (100% ou 50% da manutenção Holliday e Segar), com 31 indivíduos por grupo (4). Essa pesquisa incluiu a dosagem de ADH e eletrólitos urinários na indução anestésica, 8 horas e 24 horas após a cirurgia. Os grupos que receberam salina 0,45% apresentaram maior diminuição do sódio na medida das 8 horas do que o grupo que recebeu salina 0,9%, não havendo diferença na coleta das 24 horas. Todas as crianças estavam eurolêmicas e aproximadamente 30% apresentavam ADH elevado, provavelmente por estímulos não osmóticos como déficit subclínico de volume, dor, ansiedade ou náuseas. O grupo que recebeu 100% da manutenção apresentou elevação do ADH ($> 3\text{pg/ml}$) nas primeiras 24 horas e maior concentração de sódio urinário, o que pode explicar o aumento do risco para hiponatremia em pacientes que receberam solução salina 0,9%. O risco de hiponatremia nas primeiras 8 horas não foi menor no grupo que recebeu 50% de volume, independentemente do tipo de solução recebida. Na hora 24^a apenas um paciente do “grupo 50%” apresentava hiponatremia em comparação com cinco pacientes que receberam 100%. Entretanto, 23% das crianças do “grupo 50%” apresentavam neste momento sinais de desidratação, e havia três pacientes com hipernatremia moderada. No grupo que recebeu volume pleno (100%) um paciente apresentou hipernatremia. Na conclusão admitiu-se que o tipo de fluido e não o volume determinou maior risco para hiponatremia.²⁶

Em um ensaio clínico randomizado e controlado, Choong avaliou pacientes de 6 meses a 16 anos de idade, internados para cirurgias eletivas, que necessitassem de solução de manutenção nas próximas 24 horas. A randomização foi duplamente cegada para solução iso ou hipotônica em blocos de seis pacientes, e a amostra contou com 258 crianças internadas (128 receberam solução isotônica, e 130, hipotônica). A solução era instalada no PO imediato e eram coletados Na^+ plasmático e Na^+ urinário a cada 12 horas e ADH a cada 24 horas. O risco para hiponatremia foi maior nos pacientes que receberam solução hipotônica em comparação com solução isotônica (40,8% vs 22,7%; RR:1,82[95% IC: 1,21-2,74]; p=0.004).

Oito pacientes (6,2%) desenvolveram hiponatremia severa no grupo hipotônico, e um paciente (0,8%), no grupo isotônico. Os achados do estudo confirmam que os níveis de ADH são elevados após cirurgia e que a solução de manutenção isotônica é mais segura na escolha empírica para prevenir danos no sódio plasmático.²⁷

ENCEFALOPATIA HIPONATRÊMICA

Em uma revisão da literatura de 1975 a 2006, todos os pacientes com encefalopatia hiponatrêmica com evolução conhecida (N= 344), a totalidade da morbidade e mortalidade chega a 42%, o que torna este evento uma condição de emergência médica. Mais de 50% das crianças com sódio menor de 125 mmol/L desenvolvem encefalopatia hiponatrêmica.²⁸ A evolução dos pacientes com encefalopatia está relacionada à capacidade do cérebro em regular seu volume para prevenir o edema e se adaptar à hiponatremia. Vários fatores de risco têm sido relacionados à injúria cerebral hiponatrêmica, incluindo sexo (mulheres), idade (pré-púberes), discrepância entre o tamanho do crânio e tamanho do cérebro, ação hormonal (vasopressina e estrogênio) e a presença de hipóxia. A adaptação cerebral e o tratamento agressivo da hiponatremia corroboram com o risco de desmielinização osmótica que leva a desmielinização pontina e extrapontina dos neurônios, com consequentes disfunções neurológicas permanentes, como quadriplegia, paralisia pseudobulbar, convulsões, coma e até morte.¹⁸

Falha em reconhecer esta condição e tratá-la oportunamente, com frequência, gera um aumento do risco de morte e sequelas neurológicas irreversíveis.²⁹

Discussão

A fluidoterapia endovenosa, largamente utilizada para pacientes hospitalizados, quando integrada a outras medidas complementa o cuidado à criança doente. Sua utilização visa expandir o espaço extracelular em situações de depleção e também exerce importante papel na reposição de perdas insensíveis e urinárias no paciente em jejum. Neste caso é denominada solução endovenosa de manutenção, que em algumas situações pode também oferecer risco por alterações metabólicas, em especial hiponatremia.

O risco para hiponatremia na criança hospitalizada que recebe solução endovenosa é particularmente elevado pela ação do ADH, que em condições de normalidade responde à osmolaridade sérica elevada, hipovolemia e hipotensão. Vários estímulos não osmóticos, como dor, náuseas, vômitos, ansiedade e agentes anestésicos, podem levar ao incremento da secreção de ADH, situações comuns às crianças hospitalizadas e submetidas a procedimentos cirúrgicos.^{13,30} Nesses pacientes o ADH limita a excreção renal de água, mesmo com baixa osmolaridade plasmática presente, o que pode acarretar em hiponatremia dilucional pela excreção de urina hipertônica (sódio urinário aumentado). Fontes hídricas externas usando soluções hipotônicas podem reforçar a redução de sódio plasmático.

Apesar de não haver dados que suportem a escolha da solução para manutenção, a fórmula elaborada por Holliday e Segar em 1957 permanece como recomendação padrão em livros texto de pediatria e é universalmente utilizada. A equação estima que a manutenção seja 100 ml/kcal/dia acrescida de Na 3 mmol/kcal/dia, resultando em uma solução hipotônica. As recomendações são apropriadas para crianças saudáveis que se alimentam por via oral, mas podem não estar de acordo com as necessidades hídricas da criança doente cuja perda imperceptível de água não é constante. Alguns autores relatam que o estado hipermetabólico

da criança grave seja menor do que no adulto, podendo ser tão baixo quanto 50-60 ml/kcal/kg/dia.³¹

Nos últimos 20 anos há relatos de aproximadamente 60 casos de morte ou dano neurológico permanente resultantes de hiponatremia aguda adquirida no hospital. Esses eventos chamaram a atenção de órgãos envolvidos com a segurança em saúde no Reino Unido, Estados Unidos e Canadá, que elaboraram recomendações específicas para prevenir a hiponatremia, conforme citação de Moritz e Ayus em publicação de 2012.³²

Outro aspecto controverso na prescrição de soluções endovenosas de manutenção diz respeito ao volume a ser infundido. Nesta revisão incluímos estudo publicado em 2011 que tinha como um dos objetivos comparar volumes previstos na equação de Holliday e Segar, onde um grupo usou 100%, e outro, 50%. Não houve associação significativa entre o volume recebido e o aparecimento de hiponatremia, permanecendo a variável hipotonicidade com principal fator de risco para diminuição do sódio.²²

Em outra publicação, Kannan e colaboradores realizaram estudo que comparou três grupos: o primeiro recebeu solução isotônica e volume pleno; o segundo, solução hipotônica e volume pleno; e o terceiro, solução hipotônica com 2/3 do volume. O grupo que recebeu soro hipotônico em 100% do volume apresentou mais hiponatremia. Esse estudo também mensurou ADH em 32% dos pacientes (54/167), que mostrou-se elevado em todos os grupos sem diferença entre eles.³⁰

No estudo de Neville a restrição volêmica não protegeu do aparecimento de hiponatremia, independente da tonicidade, sendo a solução com volume pleno e isotônica a melhor com relação aos níveis de sódio, evitando a hiponatremia sem o aparecimento de hipernatremia. No grupo que recebeu restrição hídrica de 50%, três pacientes apresentaram hipernatremia e em 23% dos casos foi necessária a troca do regime de fluido por desidratação.²⁶

Assim como o estudo clínico de Neville, os outros estudos revisados aqui concluíram que o uso de fluido isotônico parece evitar o aparecimento da hiponatremia.²⁶ A maioria dos estudos apresentou número variável de pacientes, assim como o tipo de solução hipotônica, que foi diferente em alguns estudos. Montañana incluiu 122 pacientes e considerou hipotônica solução com Cloreto de Sódio < 100 mEq/L, enquanto que Neville, com 124 crianças, considerou hipotônica salina 0,45%, o que corresponde a 77 mEq/L de Cloreto de sódio, assim como o estudo de Saba (2011), com 37 pacientes, e Choong (2011) com 258.^{21,26,33, 27} No estudo de Corsino Rey (2011) considerou-se hipotônica a solução com 30 a 50 mEq/L.²² Todos consideraram isotônicas as soluções salinas 0,9%. Além disso, o grupo de pacientes estudados foi variável e incluiu crianças previamente híginas submetidas a cirurgia de urgência ou eletivas, bem como pacientes internados em UTI pediátrica com diversos diagnósticos, como no estudo de Corsino Rey e Montañana.^{21,22,26,27,33} Nestes protocolos não foi também possível o controle dos fluidos recebidos antes da internação, o que também pode afetar a uniformidade dos dados.

Embora não tenham sido relatados eventos adversos, como hipernatremia, hiperclôremia e hiperosmolaridade significativas, relacionados ao uso de fluidos isotônicos em crianças, o uso de soluções hipotônicas ainda é bastante comum. Em uma revisão sistemática realizada em 2006 não houve evidência de hipernatremia, efeito também ausente na população adulta, onde o uso de solução isotônica já está estabelecido na rotina.³⁴

Deve-se ressaltar que o uso de soluções isotônicas em volumes plenos não é apropriado em todas as patologias e em alguns casos pode resultar em sobrecarga hídrica. Em doenças que cursam com edema (insuficiência cardíaca, nefroses, cirrose, hipoalbuminemia) ou oligúria (glomerulonefrite aguda, necrose tubular aguda, estágios finais de doença renal) o uso da solução isotônica deve ser manejado individualmente, acompanhado de intensa monitoração.³⁵

A vasta maioria das crianças hospitalizadas que recebem soluções de manutenção apresenta risco elevado de desenvolver hiponatremia, expondo esses pacientes, muitas vezes previamente hígidos, a um risco desnecessário de desenvolver encefalopatia. Os pacientes cirúrgicos apresentam risco adicional para hiponatremia, portanto soluções hipotônicas devem ser evitadas no período perioperatório.³⁶

Conclusões

Estudos com populações e tonicidade das soluções mais uniformizadas podem ser necessários para estabelecer a superioridade dos fluidos isotônicos e o real papel do volume infundido. Até que ocorram novas padronizações, o uso de soluções isotônicas pode ser considerado seguro e prescrições individualizadas de acordo com os objetivos da fluidoterapia e patologia devem ser escolhidas.

Referências

1. Barsoum N, Kleeman C. Now and then , the history of parenteral fluid administration. *Am J Nephrol.* 2002;22:284-9.
 2. Darrow DC: Fluid ideas and rigid terminology. *Pediatrics.* 1960; 26:907-14.
 3. Friedman AL Pediatric hydration therapy: Historical review and a new approach, *Kidney International*; 2005, v. 67, p. 380-8.
 4. Beck CE. Hypotonic Versus Isotonic Maintenance Intravenous Fluid Therapy in Hospitalized Children: A Systematic Review. *Clin Pediatr.* 2007;46(9):764-70.
 5. Choong K, Bohn D. Maintenance parenteral fluids in the critically ill child. *J Pediatr.* 2007;83(2 Suppl):S3-10
 6. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957;19(5):823-32.
 7. Way C, Dhamrait R. Perioperative fluid therapy in children: a survey of current prescribing practice. *British Journal of Anaesthesia.* 2006; 97(3): 371-9.
 8. Davies P, Hall T, Ali T, et al. Intravenous postoperative fluid prescriptions for children: A survey of practice. *BMC Surgery.* 2008; 8-10.
 9. Holliday MA, Aaron LF, Segar WE, et al. Acute hospital-induced hyponatremia in children: a physiologic approach. *J Pediatr.* 2004; 145(5):584-7.
 10. Kellum JA. Saline-induced hyperchoremic metabolic acidosis. *Critical Care Medicine.* 2002; 30: 259-61.
 11. Shaffie MAS, Bohn D, Hoorn EJ, et al. *Q J Med.* 2003; 96:601-10.
 12. Duke T, Molyneux EM. Intravenous fluids for seriously ill children. *Lancet.* 2003;362:1320-3.
 13. Neville K, Verge CF, O'Meara MW. High Antidiuretic Hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics.* 2005;116 (6):1401-7.
 14. Dearlove OR, Ram AD, Natsagdorj S, et al. Hyponatraemia after postoperative fluid management in children. *British Journal of Anaesthesia.* 2006; 97 (6): 897-8.
 15. Brazel PW, McPhee IB. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in postoperative scoliosis patients: the role of fluid management. *Spine (Phila Pa 1976)*1996.15;21(6):724-7.
 16. Paut O, Lacroix F. Recent developments in the perioperative fluid management for the pediatric patient. *Current Opinion in Anaesthesiologist.* 2006,19:268-77.
-

17. Moritz MA, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia: Why are there still deaths. *Pediatrics*. 2004;113(5):1395 -6.
 18. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000; 342:1581-9.
 19. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in health children. *BMJ* 1992;304:1218-22
 20. Au AK, Ray PE, McBryde KD, et al. Incidence of postoperative hyponatremia and complications in critically-ill children treated with hypotonic and normotonic solutions. *J Pediatr*. 2008;152(1):33-8.
 21. Montañana PA, Alapont M V, Ocón AP, et al. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(6):589-97.
 22. Corsino R, Los-Arcos M, Hernández A, et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids in critically ill children: a multicenter prospective randomized study. *Acta Pædiatr*. 2011; 100(8):1138-43.
 23. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al. Acute Hyponatremia Related to Intravenous Fluid Administration in Hospitalized Children: An Observational Study. *Pediatrics*. 2004;113(5):1279-84.
 24. Yung M, Keeley S. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *Journal of Pediatrics and Child Health* 2009;45:9-14
 25. Eulmesekian PG, Pérez A, Mincez PG, et al. Hospital-acquires hyponatremia in postoperative pediatric patients: Prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11: 479-83.
 26. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156(2):313-9
 27. Choong K, Arora S, Cheng J, et al. Hypotonic Versus Isotonic Maintenance Fluids After Surgery for Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2011;128(5):857-66.
 28. Moritz ML, Ayus JC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrology*. 2005;20:1687-700.
 29. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressina and hypoxia. *A J Physiol Renal Physiol*. 2008; 295:619-24.
 30. Kannan L, Lodha R, Vivekanandhan S, et al. Intravenous fluid regimen and hyponatraemia among children: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrology*. 2010; 25(11): 2303-9.
 31. Briassoulis G, Venkataraman S. Energy expenditure in critically ill children. *Crit Care Med*. 2000; 28(4):1166-72.
-

-
32. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance intravenous fluids with 0.9% sodium chloride do not produce hypernatraemia in children. *Acta Pædiatrica*. 2012;101: 222-3.
 33. Saba TG, Fairbairn J, Houghton F, et al. A randomized controlled trial of isotonic versus hypotonic maintenance intravenous fluids in hospitalized children. *BMC Pediatrics*. 2011;23(11):82.
 34. Choong K, Kho ME, Menon K, et al. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review, *Arch Dis Child*. 2006;91(10):828-35.
 35. Moritz ML, Ayus JC. Water Water Everywhere: Standardizing Postoperative Fluid Therapy with 0.9% Normal Saline. *Anesth Analg*. 2010;110(2):293-5 .
 36. Holliday MA, Ray PE, Friedman AL. Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. *Arch Diseases Childhood*.2006; 92(6): 546-50
-

Tabela 1- Características dos estudos revisados na íntegra

Autores	Desenho do estudo	n	Resultados
Arief, 1992	Estudo de caso clínico, pacientes PO.	16	Na ⁺ inicial 138 mEq/L, Na ⁺ após 3 a 120 horas de solução com 115 mEq/L. 10 óbitos, 6 pacientes com sequelas neurológicas
Hoon, 2004	Estudo observacional retrospectivo, caso controle, 3 meses de internações na Emergência, pacientes normonatremicos que receberam solução hipotônica.	148	Na ⁺ <136 mEq/L em 40 pacientes com 19 + 10 horas de infusão. Grupo controle Na ⁺ 140 + 2 mmol/L
Dearlove, 2006	Estudo observacional retrospectivo, pacientes PO, solução 0,45%, solução de Hartmann e nutrição parenteral.	104	Na ⁺ em 24 horas 16/51(32%) com Na ⁺ 127-130mmol/L
Au, 2008	Estudo observacional retrospectivo, pacientes UTI. (Hiponatremia Na ⁺ <130 mEq/L moderada, Na ⁺ <125 mEq/L grave)	145	116 Solução hipotônica: 12 Na ⁺ <130, 3 Na ⁺ <125, 29 Solução Isotônica: 1 Na ⁺ <130, 0 Na ⁺ <125,
Montañana, 2008	Ensaio Clínico randomizado, controlado, pacientes UTI, 24 h PO. Solução isotônica ou hipotônica. (Hiponatremia Na ⁺ <135 mEq/L)	46	Hiponatremia: Solução Hipotônica:13/63(20,6%), Solução Isotônica: 3/59 (5,1%)
Yung, 2009	Ensaio Clínico randomizado. Sódio 12 h e 24 h, pacientes UTI solução 0,45% ou 0,9%, 2/3 volume de manutenção.	50	Solução 0,18%: queda de Na ⁺ 3 mEq/L 12h e 4,9 mE/L 24h. Solução 0,9%: aumento Na ⁺ 0,2 mEq/L 12h e 1,5 mEq/L 24h
Neville et al, 2010	Estudo Clínico Randomizado, pacientes PO 24 h. Solução 0,45% ou 0,9%, 100% ou 50% da manutenção. (Hiponatremia Na ⁺ <135 mEq/L)	124	Hiponatremia no Grupo NaCl 0,45%: Volume 50%= 29%, Volume 100%= 32%, Hiponatremia no Grupo NaCl 0,9%: Volume 50%= 3% , Volume 100%=16%
Eulmesekian, 2010	Estudo prospectivo observacional, pacientes PO, recebendo solução hipotônica. (Hiponatremia Na ⁺ <135)	81	Hiponatremia 12h PO: 17/81(21%) Hiponatremia 24h PO: 15/48 (31%)
Corsino Rey, 2011	Ensaio clínico randomizado, cego, controlado, pacientes UTI, 62 solução hipotônica e 63 isotônica. (Hiponatremia leve Na ⁺ 130-134 mmol/L, moderada Na ⁺ <130)	122	Pacientes com hiponatremia na admissão: 12 h Sol isotônica Na ⁺ 136,8 (+3,5) 24 h Sol hipotônica Na ⁺ 133,7 (+ 2,7)
Choong, 2011	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, pacientes PO, 128 solução isotônica e 130 solução hipotônica, (Hiponatremia Na ⁺ <134)	258	Hiponatremia: Solução Hipotônica 40,8% Solução Isotônica: 22,7%

CAPÍTULO III

ARTIGO ORIGINAL

3.1 ARTIGO ORIGINAL

Hiponatremia associada a fluidoterapia endovenosa em pacientes pediátricos hospitalizados. Estudo prospectivo randomizado

Resumo

Objetivo: Avaliar a ocorrência de hiponatremia em pacientes pediátricos hospitalizados comparando o uso de solução de manutenção isotônica e hipotônica.

Métodos: O estudo clínico prospectivo randomizado foi realizado incluindo 50 pacientes submetidos à cirurgia de apendicectomia. Os pacientes foram randomizados para receber solução isotônica (grupo isotônica) ou hipotônica (grupo hipotônica) com um volume diário de 2.000 ml / m². A concentração de eletrólitos, glicose, ureia e creatinina foi medida na admissão, 24 horas e 48 horas após a cirurgia. O volume infundido (antes, durante a cirurgia, após 24 e 48 horas), o peso, a diurese, e o balanço hídrico foram também analisados.

Resultados: Vinte e quatro (49%) crianças apresentavam hiponatremia na admissão e 17 permaneceram hiponatrêmicas 48 horas após a cirurgia. Os níveis de sódio na 48^a hora pós-operatória no grupo isotônica foram $136,6 \pm 2,7$ e $136,2 \pm 2,3$ grupo hipotônica, sem diferença estatisticamente significativa. Em ambos os grupos os níveis de sódio aumentou 24 horas no PO ($137,4 \pm 2,2$ e $137,0 \pm 2,7$), não havendo diferença entre os grupos ($p = 0,593$). Os volumes infundidos e a diurese não diferiram entre os grupos nas três etapas do estudo. O balanço hídrico foi maior no período anterior à cirurgia em pacientes que receberam solução hipotônica ($p = 0,021$).

Conclusões: A administração de uma solução hipotônica (30mEq / L, 0,18%) não aumentou o risco de hiponatremia, quando comparado com uma solução salina isotônica em pacientes em pós-operatório de apendicectomia. O balanço hídrico no período pré-operatório foi significativamente maior nos pacientes que receberam solução hipotônica.

Palavras-chave: hiponatremia, hipernatremia, solução de manutenção, hidratação, fluidoterapia, solução isotônica, solução hipotônica, pós-operatório, criança.

Abstract

Objective: To evaluate the occurrence of hyponatremia in hospitalized pediatric patients comparing the use of maintenance solution isotonic and hypotonic.

Methods: A prospective randomized clinical study was performed including 50 patients who underwent appendectomy surgery. The patients were randomized to receive isotonic (isotonic group) or hypotonic (hypotonic group) solution with a daily volume of 2000 ml/m². The concentration of electrolytes, glucose, urea and creatinine was measured at baseline, 24 hours and 48 hours after surgery. The volume infused (before, during surgery, after 24 and 48 hours), diuresis, weight and fluid balance were also analyzed.

Results: Twenty-four (49%) infants had hyponatremia at baseline and 17 remained hyponatraemic 48 hours after surgery. Sodium levels in 48 h postoperative in the isotonic group were 136.6 ± 2.7 and 136.2 ± 2.3 hypotonic group, without statistically significant difference. In both groups sodium levels increased in the 24th post operative hour (137.4 ± 2.2 and 137.0 ± 2.7), with no difference between groups ($p = 0.593$). The volumes infused and diuresis did not differ between groups in the three stages of the study. The water balance was higher in the period prior to surgery in patients who received hypotonic solution ($p = 0.021$).

Conclusions: The administration of hypotonic solution (30mEq / L, 0.18%) did not increase the risk of hyponatremia when compared with isotonic saline in patients in postoperative appendectomy. The water balance in the preoperative period was significantly higher in patients who received hypotonic solution.

Keywords: hyponatremia, hypernatremia, maintenance solution, hydration, fluid, , isotonic solution, hypotonic solution, child.

Introdução

A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico mais comumente observado em pacientes hospitalizados e é definida como concentração sérica de sódio abaixo de 136 mmol/L. A etiologia tem sido relacionada à retenção hídrica. Se o volume de água infundido excede a capacidade renal de excreção, a diluição dos solutos extracelulares (Na^+ e K^+ = 154) diminui a osmolaridade.¹ A presença de hipotonicidade pode levar a edema cerebral pelo desequilíbrio entre a tonicidade intra e extracelular no tecido. Na ocorrência de diminuição aguda e/ou súbita do sódio ($\text{Na}^+ < 130$ mmol/), a água extracelular penetra o interior das células nervosas com o objetivo de igualar as tonicidades intra e extracelulares.^{2,3}

A solução de manutenção proposta por Holliday e Segar em 1957, ainda largamente utilizada, foi baseada no metabolismo de crianças saudáveis e calculada com base no peso corporal (≤ 10 kg, 11-20 Kg, >20 Kg, 3 mEq/L de Na^+ e 2 mEq/L de K^+), resultando em uma solução hipotônica e oferta hídrica excessiva para crianças agudamente doentes, podendo propiciar o aparecimento de hiponatremia.^{4,5,6,7,8,9,10} A presença de *stress* (dor, febre, cirurgia), náuseas, vômitos, anestesia, manipulação intestinal e hipovolemia são estímulos não osmóticos que aumentam a secreção e a atividade do hormônio antidiurético (arginina vasopressina).¹ A elevada ação do ADH limita a excreção de água livre e a doença aguda leva à produção de água endógena, aumentando o volume extracelular e resultando ou agravando a ocorrência de hiponatremia. Uma recente revisão envolvendo mais de 500 crianças em seis estudos prospectivos, revelou que o uso de soluções isotônicas previne a hiponatremia no PO e que o uso de fluidos hipotônicos resulta em diminuição de sódio.¹¹

Crianças submetidas a cirurgia estão em maior risco porque podem associar estímulos não osmóticos ao ADH e doença aguda, como em pacientes com apendicite, onde a possibilidade de produção de água endógena é maior.^{5,12,13} Todas essas circunstâncias elevam

as chances do aparecimento de hiponatremia e complicações neurológicas em pacientes previamente hígidos.

O uso de soluções isotônicas durante e após o procedimento cirúrgico tem sido sugerido como forma de evitar a hiponatremia no período PO.^{14,15,16,17} Alguns autores defendem que a incidência de hiponatremia muitas vezes pode estar ligada ao volume de solução administrada e não ao seu conteúdo sódico.¹⁸ Outro autor relatou a presença de encefalopatia em crianças submetidas a cirurgia que haviam recebido fluido hipotônico no período perioperatório, porém a maioria havia recebido volume maior do que o recomendado.¹⁹ Um estudo prospectivo e randomizado comparou fluido endovenoso isotônico versus hipotônico e volume de manutenção 50% ou 100%, concluindo que a solução isotônica e não o volume diminuía o risco de hiponatremia.¹⁴

Na última década, a prevenção da hiponatremia adquirida no hospital tem sido exaustivamente debatida, com alguns autores recomendando fortemente o uso de solução isotônica e outros recomendando o uso de fluidos isotônicos associados a restrição hídrica.^{3,20} Outros ainda se opõem ao uso de fluido isotônico, alegando que a hiponatremia resulta principalmente da hemodiluição e portanto a restrição de fluidos poderia prevenir a hiponatremia.²¹ O principal objetivo deste estudo foi avaliar e comparar o uso de soluções hipotônicas e isotônicas na manutenção (2.000 ml/m²) de pacientes submetidos a apendicectomia.

Métodos

Entre março de 2012 e janeiro de 2013 realizamos um estudo prospectivo, duplo cego e randomizado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade

Católica do Rio Grande do Sul (CEP 11/05688) e pelo Departamento de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário de Santa Maria, onde foi realizada a coleta dos dados. Para a inclusão no estudo foi assinado Termo de Consentimento Livre e esclarecido pelo responsável e, quando possível, pela criança. Foram incluídas crianças de 1 a 14 anos de idade com diagnóstico de apendicite aguda submetidas a tratamento cirúrgico de apendicectomia. Foram excluídos um paciente com diagnóstico diferente de apendicite aguda durante a cirurgia, um paciente com quadro de septicemia grave e cinco pacientes por quebra do protocolo. O tipo de apendicite foi classificado como não complicado naqueles casos em que o apêndice apresentava-se íntegro e complicada nos casos de perfuração do apêndice e/ou peritonite. Os pacientes foram pesados na admissão e 48 horas após o procedimento cirúrgico.

Os participantes eram sorteados para utilizar solução isotônica ou hipotônica no momento da internação no Pronto-Socorro Pediátrico. A randomização foi realizada em blocos de 10 pacientes, cinco para cada uma das soluções. O pesquisador não conhecia o conteúdo da solução e a enfermeira da Unidade de Pronto Socorro preparava as soluções com rótulo A ou B, e a prescrição médica incluía o nome da solução e o volume a ser infundido por hora. Em caso de distúrbios de Sódio e Potássio, o médico assistente era informado do conteúdo. Foi considerada isotônica a que continha Cloreto de sódio 150 mEq/L, Cloreto de potássio 30 mEq/L Glicose 5%, e Hipotônica, aquela com NaCl 30 mEq/L com mesmo conteúdo de glicose e potássio, com volume total de 2000 ml/m²/24h.

No momento da randomização foi realizada a coleta dos exames. Todos os pacientes receberam reposição inicial de perdas com solução fisiológica 0,9% com volume de 20 ml/kg antes das soluções específicas. No momento transoperatório foi utilizada SF 0,9% e o volume era estabelecido pelo anestesiológico.

A solução foi administrada desde a internação até 48 horas do período PO, exceto no transoperatório. Amostras para exames laboratoriais (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cloro⁻, Glicose, Ureia,

Creatinina e Bicarbonato) foram colhidas 24 e 48 horas após a cirurgia. Diurese e balanço hídrico foram realizados em três intervalos: admissão até a cirurgia, 24 e 48 horas após a apendicectomia. As demais medidas do cuidado ao paciente foram realizadas pela equipe médica assistente.

O desfecho primário foi a hiponatremia ($\text{Na} < 136 \text{ mEq/L}$) durante a intervenção e ao final das 48 horas de protocolo. Foi considerada hiponatremia moderada com $\text{Na} > 130$ e < 136 e grave $< 130 \text{ mEq/L}$. Os desfechos secundários foram os seguintes: (1) hiponatremia severa e/ou sintomática, (2) hipernatremia ($\text{Na} > 145$), (3) presença de hipervolemia (Balanço, ganho ponderal) sintomática ou não, (4) presença de outros distúrbios eletrolíticos.

As variáveis quantitativas de distribuição normal foram descritas por média e desvio e comparadas pelo teste t de Student e as variáveis de distribuição não normal pelo teste Mann Whitney. As variáveis categóricas são apresentadas como frequências relativas e absolutas e a verificação de associação foi realizada pelo teste qui-quadrado. Os valores foram considerados estatisticamente significativos se o valor de p fosse igual ou menor que 0,05. As análises foram realizadas com o auxílio do Statistical Package for the Social Sciences, versão 17.0 (SPSS Inc. EUA).

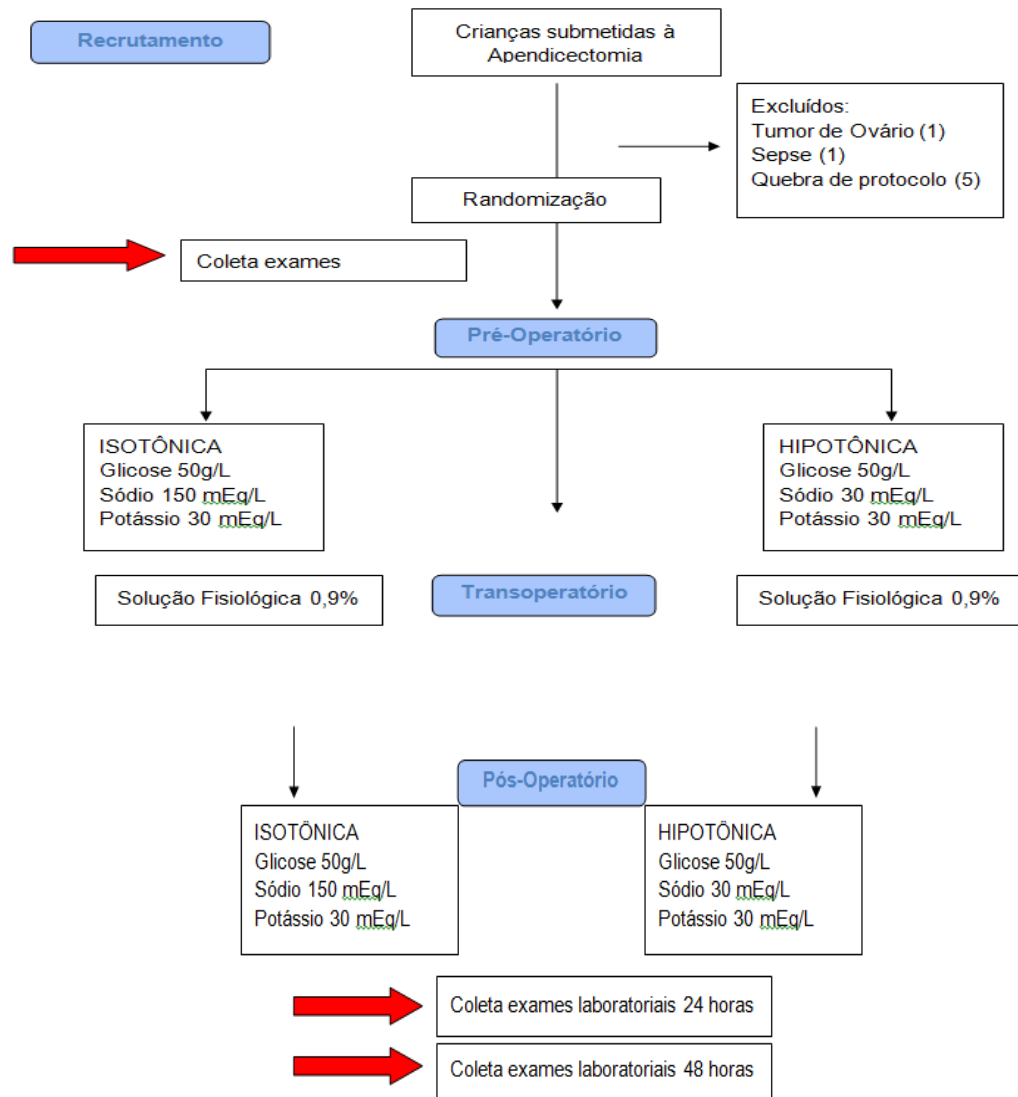


Figura 1 - Fluxograma do estudo

Resultados

No período de dez meses foram admitidas consecutivamente 57 crianças com idade entre 1 e 14 anos submetidas a apendicectomia que foram randomizadas para receber solução endovenosa de manutenção isotônica (27) ou hipotônica (30). Cinco pacientes foram excluídos por quebra de protocolo, um por sepse, e um por apresentar diagnóstico de tumor de ovário no transoperatório, restando 50 sujeitos no estudo. As características antropométricas foram semelhantes nos dois grupos. A dosagem de sódio na admissão foi realizada em 49

crianças, nas 24 horas em 46 e nas 48 horas em 50 pacientes, não havendo diferença significativa entre os grupos. Vinte e quatro (49%) pacientes apresentavam Na^+ entre 130 e 135 mEq/L na admissão e 25 (51%) pacientes estavam com sódio normal ($\text{Na} \geq 136$). Houve predomínio do sexo masculino (30 pacientes, 60%) e das apendicites complicadas (30 pacientes, 60%). Características antropométricas e bioquímicas são apresentadas nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 - Características dos dois grupos de pacientes submetidos a apendicectomia de acordo com a solução administrada

	Isotônica (N=23)	Hipotônica (N=27)	P
Idade, média, DP, anos	8,8 ± 3,6	10,3 ± 2,9	0,106*
Peso, média, DP, kg	35,1 ± 14,0	37,1 ± 12,2	0,596*
Sexo masculino n (%)	13 (43,3%)	17 (56,7%)	0,643**
IMC, média, DP	18,5 ± 3,4	20,7 ± 4,7	0,205*
Apendicite Complicada n, %	14 (45,1%)	17 (54,9%)	0,879**
Apendicite não Complicada n, %	9 (47,4%)	10 (52,6%)	0,880**
Jejum pré-operatório, IQ, horas	5 (3-9)	6 (4-12)	0,190***
Jejum pós-operatório, IQ, horas	33 (25-48)	38 (28-48)	0,748***
Tempo de internação, IQ, dias	6 (4-8)	6 (5-7)	0,745***

Valores de p baseados no teste *t de Student, ** chi -quadrado e *** Mann Whitney; DP, desvio padrão; IQ, intervalo interquartil; IMC, índice de massa corporal; kg, quilograma.

O grupo de pacientes que recebeu solução isotônica apresentou uma aumento médio de 1,7 mEq/L no período entre a admissão e dosagem de 24 horas, e grupo “Hipotônica” 1,2 mEq/L. Entre 24 e 48 horas houve uma queda de 0,8 mEq/L em ambos os grupos. Entre o Na^+ inicial e Na^+ final (48 h) houve um aumento de 0,9 mEq/L no grupo “Isotônica” e 0,4 mEq/L no grupo “Hipotônica”. Essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

No grupo de oito pacientes com sódio inicial **normal** (≥ 136) e sódio final **baixo** (\leq

135), três receberam **solução isotônica** e cinco **solução hipotônica com variação** inicial 136 a 140mEq/L e final (48h) de 132 a 135mE/L.

No grupo que internou com sódio baixo (130 a 135 mEq/L), nove crianças permaneceram hiponatrêmicas (132 a 135 mEq/L) no final, quatro receberam solução isotônica, e cinco, solução hipotônica.

Nos 15 pacientes que apresentaram hiponatremia inicial (Na^+ 130-135 mEq/L) e Na^+ normal na hora 48^a (136-140 mEq/L, sete receberam solução isotônica e 8 solução hipotônica.

Dos 17 pacientes que permaneceram normonatrêmicos, oito receberam solução isotônica, e nove, solução hipotônica.

Na evolução do Sódio de 24 para 48 horas, oito crianças que apresentaram sódio normal (136 a 142) na hora 24^a apresentaram hiponatremia na hora 48 horas após a cirurgia (132 a 135 mEq/L); metade delas recebeu solução isotônica, e metade, solução hipotônica.

Permaneceram hiponatrêmicos oito pacientes (24 h: 131-135 mEq/L e 48 h: 132-135 mEq/L), quatro usaram solução isotônica e quatro solução hipotônica. As outras 30 crianças apresentaram sódio normal nas 48 horas após a cirurgia. Em quatro pacientes não foi realizada a dosagem de sódio nas 24 horas do estudo.

A figura 2 apresenta a evolução do sódio durante o período de duração do protocolo.

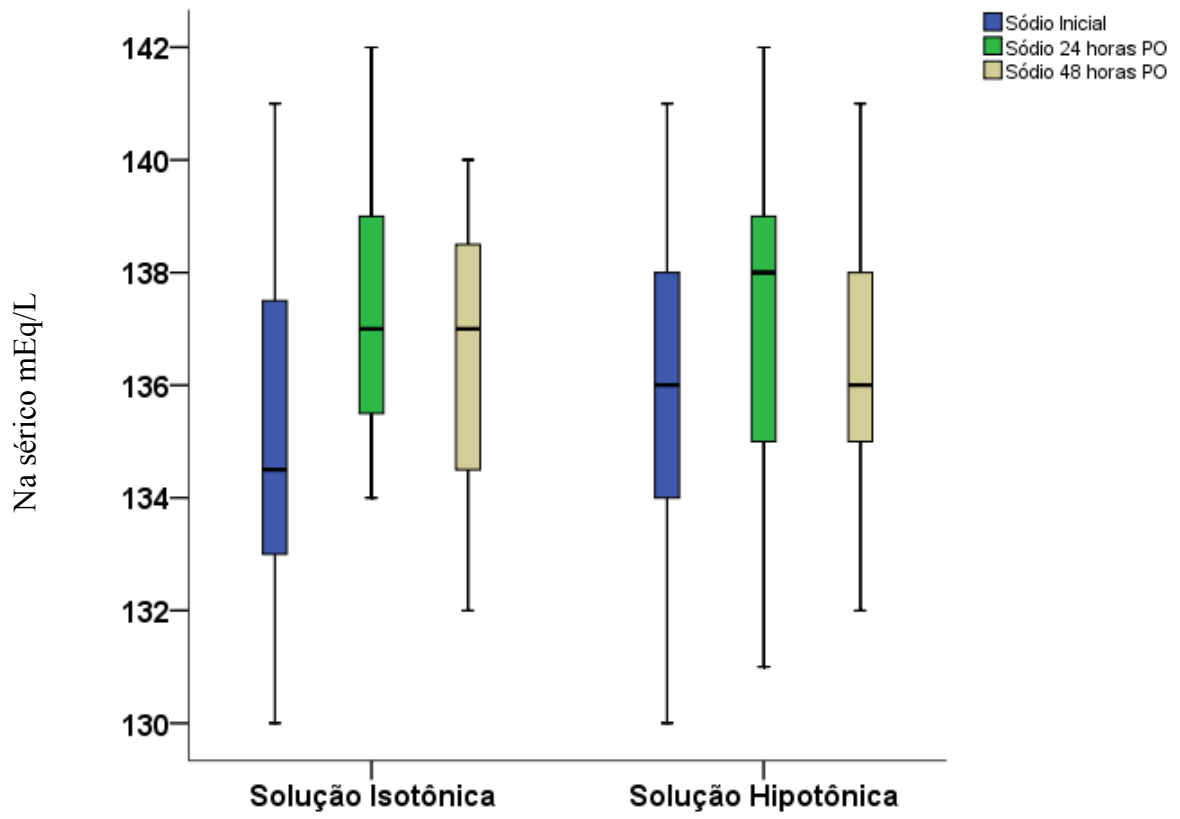


Figura 2 - Evolução do sódio durante o protocolo

Tabela 2 - Eletrólitos e osmolaridade iniciais, 24 horas PO e 48 horas PO

	Isotônica (N=23)	Hipotônica (N=27)	P
Na inicial (mEq/L) 49/50, média, DP	135,7 ± 3,3	135,8 ± 2,9	0,882
Na 24h (mEq/L) 46/50, média, DP	137,4 ± 2,2	137,0 ± 2,7	0,548
Na 48h (mEq/L) 50/50, média, DP	136,6 ± 2,7	136,2 ± 2,3	0,593
K inicial (mEq/L) 49/50 média, DP	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,4	0,846
K 24h (mEq/L) 46/40 média, DP	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,3	0,093
K 48h (mEq/L) 50/50 média, DP	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,3	0,405
Cloro inicial (mEq/L) 45/50, média, DP	100,3 ± 2,3	99,0 ± 3,5	0,162
Cl 24h (mEq/L) 46/50, média, DP	103,2 ± 2,5	101,4 ± 2,7	0,797
Cl 48h (mEq/L) 48/50, média, DP	101,0 ± 3,0	99,7 ± 2,2	0,085
Creatinina inicial (mg/dL) 49/50, média, DP	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,157
Creatinina 24h (mg/dL) 46/50, média, DP	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,797
Creatinina) 48h (mg/dL) 50/50, média, DP	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,146
Osmolaridade 24h (mOsm/L) 42/50, média, DP	281,7 ± 4,5	280,2 ± 5,4	0,356
Osmolaridade 48h (mOsm/L) 50/50, média, DP	279,5 ± 5,9	279,3 ± 4,2	0,853

*Valores de p baseados no teste t de Student; DP, desvio padrão; mEq/L, miliequivalentes por litro; mg/dL, miligramas por decilitro; mOsm/L, miliosmois por litro.

Nos dois grupos (isotônico e hipotônico) houve aumento de peso durante as primeiras 48h, mas a diferença entre eles não foi significativa. O balanço hídrico calculado no período pré-operatório foi significativamente maior no grupo que recebeu solução hipotônica (mediana 19,4 IQ 12,6;24,9) do que no grupo que recebeu solução isotônica (mediana 12,0, IQ 4;19,9) (p:0,021). Neste intervalo, que foi semelhante nos dois grupos, o grupo isotônico apresenta uma tendência a maior diurese (p: 0,097).

A expansão volumétrica após a cirurgia foi necessária em 4 pacientes, 3 usando solução isotônica e 2 solução hipotônica. No segundo dia do protocolo apenas 1 paciente necessitou expansão volumétrica rápida.

Tabela 3 - Volumes infundidos, balanço hídrico e diurese no dois grupos.

Variáveis	Isotônica	Hipotônica	p
Peso, média \pm DP, kg	35,1 \pm 14,0	37,1 \pm 12,2	0,596*
Peso 48h	35,62 \pm 14,6	37,56 \pm 12,5	0,615*
Expansão pré-operatória, mediana IQ, ml/m ²	347,8 (285,7;500)	363,6 (286,6;571,4)	0,740**
Volume pré-operatório, mediana IQ, ml/m ²	246,7 (86,3;653,3)	353 (166,5;695,0)	0,280**
Volume transoperatório, mediana IQ, ml/m ²	555,5 (384,6;750)	649,4 (357,1;833,3)	0,413*
Volume 24h PO, média \pm DP, ml/m ²	1956,3 \pm 369,7	2029,4 \pm 252,0	0,290*
Volume 48h PO, média \pm DP, ml/m ²	2010,6 \pm 262,1	2020 \pm 190,0	0,880*
Balanço hídrico pré-operatório, mediana IQ, ml/kg	12,00 (4;19,9)	19,4 (12,6;24,9)	0,021**
Balanço hídrico 24h PO, mediana IQ, ml/kg,	22,6 (8,7;33,6)	24,8 (4,4;27,5)	0,647**
Balanço hídrico 48h PO, mediana IQ, ml/kg	9,8 (-12,9;+17,9)	6,82 (-11,0;+19,4)	0,808**
Diurese pré-operatória, média \pm DP, ml/kg/h	1,92 \pm 2,91	0,85 \pm 1,41	0,097*
Diurese 24h PO, média \pm DP, ml/kg/h	1,99 \pm 1,01	1,98 \pm 0,8	0,957*
Diurese 48h PO, média \pm DP, IQ, ml/kg/h	2,7 \pm 1,3	2,6 \pm 1,2	0,780*

Valores de p baseados no *teste t de student, **Mann Whiney.

Discussão

Nesse estudo duplo cego randomizado envolvendo crianças submetidas a apendicectomia, observamos que: (a) a administração de solução hídrica de manutenção hipotônica não aumentou o risco de hiponatremia quando comparada a solução isotônica; (b) a infusão de solução isotônica não preveniu o aparecimento de hiponatremia no período pós-operatório, e também não aumentou a ocorrência hipernatremia no período pós cirúrgico; (c) boa parte do grupo que apresentava hiponatremia na admissão (24 pacientes) teve seu sódio normalizado (15) sem relação com o tipo de solução recebida; (d) a retenção hídrica no período pré-operatório foi maior naqueles pacientes que receberam solução hipotônica.

Nossos achados não confirmam os resultados da recente publicação de Choong (2011) onde a maioria dos pacientes eram cirúrgicos e apresentaram hiponatremia significativamente maior no grupo que recebeu solução com menor conteúdo de sódio.¹⁰ Deve-se ressaltar que no presente estudo os pacientes utilizaram o mesmo volume no período pós-operatório (2000ml/m²). Entretanto, como a maioria deles veio encaminhado de outros hospitais, não há como ter certeza da padronização de infusão de líquidos no período pré-hospitalar.

Observamos hiponatremia mesmo no grupo que recebeu manutenção de solução isotônica o que pode ser explicado pela possível elevação de ADH em todos os pacientes submetidos a cirurgia, conforme demonstrado no estudo de Choong com a dosagem sérica deste hormônio e dos eletrólitos urinários.¹⁰ Vários estudos randomizados, controlados, cegados ou não, apresentam evidências da proteção da solução isotônica quanto a hiponatremia no período próximo a cirurgia (antes, 12, 24, 48 horas após o procedimento). A maioria deles apresenta grupos heterogêneos de pacientes, incluindo situações clínicas de maior ou menor gravidade e/ou cirurgias de maior ou menor porte o que torna a comparação com o presente estudo mais difícil.^{9,15,16,17,23,24} Após a publicação de Hoorn em 2004 alguns autores questionaram a validade dos resultados que demonstravam superioridade da solução isotônica em prevenir hiponatremia, principalmente porque os grupos receberam a mesma solução hipotônica sem levar em conta seu sódio inicial. Este estudo demonstrou claramente que os pacientes hiponatremicos também haviam recebido um volume muito maior de solução e que a hiponatremia poderia ser derivada deste fator.^{18,24} Nosso estudo evidenciou um maior balanço hídrico prévio a cirurgia no grupo que recebeu solução hipotônica e ao mesmo tempo uma maior diurese no grupo isotônico no mesmo período. A hiponatremia pode ser explicada pelo aumento do conteúdo extracelular e conseqüente diluição dos solutos.

O volume infundido também exerce importante papel na ocorrência de hiponatremia e muitos estudos apesar de focarem no conteúdo sódico também oferecem aos pacientes um

volume acima do que é recomendado habitualmente.^{24,25} Um estudo transversal publicado em 2007 por Armon, avaliou crianças de 17 hospitais em um único dia que estavam recebendo solução endovenosa de manutenção. A grande maioria recebia soluções hipotônicas (77/99) e 38% recebiam manutenção maior que 105% do volume recomendado. Vinte e um de 86 pacientes apresentavam hiponatremia (< 135 mmol/L).²⁶

Nosso estudo foi desenhado na intenção de analisar um grupo de pacientes com características semelhantes e submetidos a procedimento cirúrgico do mesmo porte, quanto a importância da prevenção da hiponatremia com o uso da solução de manutenção isotônica. No entanto este grupo de pacientes demonstrou diferença apenas na retenção hídrica. (BH maior no grupo hipotônico e diurese maior no grupo isotônico) o que provavelmente demonstra possível interferência da ação do ADH nestes pacientes.

A principal limitação do presente estudo refere-se ao tamanho amostral, com poder insuficiente para testar se a ocorrência de hiponatremia estava relacionada ao tipo de solução infundida. Além disso, uma grande parte dos pacientes apresentava apendicite complicada (30/50) com evolução arrastada e tempo de jejum prolongado, o que não pode ser controlado. Uma outra limitação é o fato de não ter sido mensurado o ADH, nem os eletrólitos urinários o que impossibilitou inferências sobre a presença de urina hipertônica e retenção de líquidos atribuída ao hormônio.

Mesmo considerando as limitações metodológicas, podemos concluir baseados em nossos resultados que a manutenção hídrica com solução isotônica em pacientes submetidos a apendicectomia não aumenta a incidência de hipernatremia e causa menor retenção hídrica do que o observado com soluções hipotônicas.

Conclusão

A terapia endovenosa exerce importante papel no cuidado à criança doente e ao mesmo tempo a coloca em risco para o desenvolvimento de hiponatremia, com potencial evolução para complicações neurológicas. Provavelmente tanto a infusão de fluidos hipotônicos, volume hídrico excessivo e ação do ADH contribuem no processo que resulta em hiponatremia, portanto estudos que avaliem profundamente estes tópicos são necessários para que sejam estabelecidas novas diretrizes para soluções de manutenção endovenosas nos pacientes pediátricos.

Bibliografía:

1. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342:1581-9.
 2. Paut O, Lacroix F. Recent developments in the perioperative fluid management for the pediatric patient. *Current Opinion in Anaesthesiologist*. 2006;19:268-77.
 3. Moritz MA, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia: Why are there still deaths. *Pediatrics*. 2004;113(5):1395 -6.
 4. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957;19(5):823-32.
 5. Duke T, Molyneux EM. Intravenous fluids for seriously ill children. *Lancet*. 2003;362:1320-3.
 6. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatremia and death or permanent brain damage in health children. *BMJ* 1992;304:1218-22
 7. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al. Acute Hyponatremia Related to Intravenous Fluid Administration in Hospitalized Children: An Observational Study. *Pediatrics*. 2004;113(5):1279-84.
 8. Au AK, Ray PE, McBryde KD, et al. Incidence of postoperative hyponatremia and complications in critically-ill children treated with hypotonic and normotonic solutions. *J Pediatr*. 2008;152(1):33-8.
 9. Corsino R, Los-Arcos M, Hernández A, et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids in critically ill children: a multicenter prospective randomized study. *Acta Pædiatr*. 2011; 100(8):1138-43.
 10. Choong K, Arora S, Cheng J, et al. Hypotonic Versus Isotonic Maintenance Fluids After Surgery for Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2011;128(5):857-66.
 11. Moritz ML, Ayus JC. Intravenous fluid management for the acutely ill child. *Current Opinion in Pediatrics* 2011;23:186-93.
 12. Neville K, Verge CF, O'Meara MW. High Antidiuretic Hormone levels and hyponatremia in children with gastroenteritis. *Pediatrics*. 2005;116 (6):1401-7.
 13. Shaffie MAS, Bohn D, Hoorn EJ, et al. *Q J Med*. 2003; 96:601-10.
 14. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, et al. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156(2):313-9
 15. Eulmesekian PG, Pérez A, Minces PG, et al. Hospital-acquires hyponatremia in postoperative pediatric patients: Prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11: 479-83.
-

16. Montañana PA, Alapont M V, Ocón AP, et al. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(6):589-97.
 17. Yung M, Keeley S. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2009;45:9-14
 18. Hatherill M, Waggle Z, Salie S, Argent A. Hospital-acquired hyponatremia is associated of intravenous maintenance fluid. *Pediatrics*. 2004;114:1368-70.
 19. Paut O, Rémond C, Lagier P, Fortier G, Camboulives J. Severe hyponatremic encephalopathy after pediatric surgery: report of seven cases and recommendations for management and prevention. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2000;19(6):467-73.abstract.
 20. Taylor D, Durward A. Pouring salt on troubled Waters. *Arch Dis Child*. 2004;89:411.
 21. M Hatherill. Rubbing salt in the wound *Arch Dis Child*. 2004;89:414-8.
 22. Choong K, Kho ME, Menon K, et al. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review, *Arch Dis Child*. 2006;91(10):828-35.
 23. Saba TG, Fairbairn J, Houghton F, et al. A randomized controlled trial of isotonic versus hypotonic maintenance intravenous fluids in hospitalized children. *BMC Pediatrics*. 2011;23(11):82.
 24. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al. Acute Hyponatremia Related to Intravenous Fluid Administration in Hospitalized Children: An Observational Study. *Pediatrics*. 2004;113(5):1279-84.
 25. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia in children admitted to hospital retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ*. 2001;322:780-2
 26. Armon K, Riordan A, Playfor S, Millman G, Khader A. Hyponatremia and hypokalaemia during intravenous fluid administration. *Arch Dis Child*. 2008;93:285-7.
-

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

4.1 CONCLUSÕES

- O uso de solução de manutenção hipotônica ou isotônica não alterou significativamente a evolução do sódio nas crianças submetidas a apendicectomia.
 - Soluções de manutenção isotônicas podem ser consideradas seguras, sem efeitos adversos importantes.
 - A infusão de fluidos hipotônicos, volume hídrico excessivo e a ação do ADH contribuem para o processo que resulta em hiponatremia.
 - São necessários estudos que avaliem o tipo de solução, o volume hídrico e o ADH para que sejam estabelecidas novas diretrizes para soluções de manutenção endovenosas, seja para pacientes pediátricos clínicos ou pacientes cirúrgicos.
-

ANEXOS

**ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL**

Sist. ou



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP- 238/12

Porto Alegre, 10 de fevereiro de 2012.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05688 intitulado **“Influência do uso de solução isotônica ou hipotônica na incidência de distúrbios hidroeletrólíticos em crianças submetidas à apendicectomia”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Jefferson Pedro Piva
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Influência do uso de solução Isotônica ou Hipotônica na incidência de distúrbios hidroeletrólíticos em Crianças submetidas à Apendicectomia

Toda criança que vai ser operada necessita permanecer em jejum para evitar complicações durante a cirurgia. Para não sofrer desidratação ou alteração de glicose e outros eletrólitos, como sódio e potássio, a criança deve receber soro na veia. As crianças com apendicite aguda recebem um soro que é calculado conforme o peso com sódio e potássio. Há muitos anos, em todo o mundo, vem sendo usado um soro com quantidades menores de sódio, mas estudos atuais já demonstram que a infusão de soros com maiores quantidades de sódio pode ser vantajosa para as crianças no período de pós-operatório. Neste estudo vamos comparar dois soros (com mais sódio, e o tradicional com menos sódio) e avaliar a evolução no pós-operatório de crianças com apendicite. Os trabalhos já realizados sobre este assunto em outros países demonstraram ser uma prática segura e benéfica para as crianças. Os exames que vão avaliar o sódio já fazem parte da rotina nos casos de apendicite e serão coletados antes e após a cirurgia, o que pode causar desconforto e dor. Os benefícios dessas coletas incluem o diagnóstico precoce de alterações nos eletrólitos bem como seu tratamento. Ressaltamos que a concordância em participar deste estudo não implica necessariamente em qualquer modificação do tratamento do seu filho. Da mesma forma, a não concordância em participar do estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento já estabelecido.

Eu,..... (pai ou responsável), responsável pelo paciente, fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação acerca do tratamento e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento posso solicitar novas informações e modificar minha decisão, se assim desejar. A Dra. Maria Clara Valadão certificou-me de que, se houver danos à saúde do meu filho causados diretamente por este trabalho, estes terão pronto tratamento médico. Caso eu tenha novas dúvidas sobre este estudo, posso entrar em contato com a Dra. Maria Clara no telefone (55) 9971 3645. Autorizo a participação do meu filho na pesquisa e declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Este formulário foi lido para _____

Assinatura do Responsável _____

Assinatura do Pesquisador _____

Assinatura de Testemunha _____

Santa Maria _____, de _____, de 20____

Termo de Assentimento da Criança

Eu fui convidado a participar de uma pesquisa, onde vou receber soro na veia e vou coletar exames de sangue algumas vezes durante os dias em que estiver internado no Hospital Universitário de Santa Maria. Concordo em participar desta pesquisa.

Assinatura do paciente _____

ANEXO 3 - TERMO DE COMPROMISSO DE CONFIDENCIALIDADE

Maria Clara da Silva Valadão, brasileira, casada, médica, inscrita no CPF/MF sob o nº 39462170010, abaixo firmada, assume o compromisso de manter confidencialidade e sigilo sobre todas as informações técnicas e outras relacionadas ao projeto intitulado: “Influência do uso de solução Isotônica ou Hipotônica na incidência de distúrbios hidroeletrolíticos em Crianças submetidas à Apendicectomia”, do qual é pesquisadora, aluna de Mestrado em Saúde da Criança e Pediatria, a que tiver acesso durante a execução do Projeto.

Por este Termo de Confidencialidade compromete-se:

- a não utilizar as informações confidenciais a que tiver acesso, para gerar benefício próprio exclusivo e/ou unilateral, presente ou futuro, ou para uso de terceiros;
- a não efetuar nenhuma gravação ou cópia da documentação confidencial a que tiver acesso relacionada à tecnologia acima mencionada;
- a não apropriar-se para si ou para outrem de material confidencial e/ou sigiloso que venha a ser disponibilizado através da tecnologia ora mencionada;
- a não repassar o conhecimento das informações confidenciais, responsabilizando-se por todas as pessoas que vierem a ter acesso às informações por seu intermédio, e obrigando-se, assim, a ressarcir a ocorrência de qualquer dano e/ou prejuízo oriundo de uma eventual quebra de sigilo das informações fornecidas.

Neste Termo, as seguintes expressões serão assim definidas:

“Informação Confidencial” significará toda informação revelada relacionada ao projeto acima descrito, através da execução do projeto, a respeito de, ou associada com a Avaliação, sob a forma escrita, verbal ou por quaisquer outros meios.

“Informação Confidencial” inclui, mas não se limita, à informação relativa às operações, processos, planos ou intenções, informações sobre produção, instalações, equipamentos, segredos de negócio, segredos de fábrica, dados, habilidades especializadas, projetos, métodos e metodologia, fluxogramas, especificações, componentes, fórmulas, produtos, amostras, diagramas, desenhos, desenhos de esquema industrial, patentes, oportunidades de mercado e questões relativas a negócios revelados durante a execução do projeto.

“Avaliação” significará todas e quaisquer discussões, conversações ou negociações entre, ou com as partes, de alguma forma relacionadas ou associadas com a apresentação da proposta acima mencionada.

A vigência da obrigação de confidencialidade, assumida por mim mediante este

Termo, terá validade por 20 anos, ou enquanto a informação não for tornada de conhecimento público por qualquer outra pessoa, ou ainda, mediante autorização escrita, concedida à minha pessoa pelas partes interessadas neste Termo.

Pelo não cumprimento do presente Termo de Confidencialidade, fica o abaixo assinado ciente de todas as sanções judiciais que poderão advir.

Em 00/00/00

TESTEMUNHAS:

Nome:

CPF:

Nome:

CPF:

ANEXO 4 - FORMULÁRIO DE COLETA DOS DADOS

Número _____ Solução _____

Nome: _____ SAME _____

DN: ___/___/___ Data da admissão: ___/___/___ Sexo _____

PESO: _____ kg ESTATURA: _____ m SC: _____ m²

Data Cirurgia: _____ Início: _____ Término: _____

Anátomo-patológico: _____

Tempo de jejum:

período pré-operatório: _____ horas

período pós-operatório: _____ horas

Data				
	Pré início _____ término _____ total _____ h	Trans início _____ término _____ total _____ h	24 h	48 h
Expansões ml				
ml/m ²				
Volume ml				
ml/m ²				
Na				
K				
Ca				
Cl				
Glic				
Ureia				
Creatinina				
Bicarbonato				
Diurese				
BHT				
Peso				