

Isotonic saline solution as maintenance intravenous fluid therapy to prevent acquired hyponatremia in hospitalized children

Solução salina isotônica como fluidoterapia de manutenção intravenosa para prevenir hiponatremia adquirida em crianças hospitalizadas

Josélia T. L. Alves¹, Eduardo J. Troster², Carlos Augusto C. de Oliveira³

Resumo

Objetivos: Avaliar se o uso de soluções salinas hipotônicas como fluidoterapia de manutenção em crianças hospitalizadas aumenta o risco de hiponatremia, se a administração de fluidos isotônicos é capaz de proteger contra a hiponatremia adquirida e se as soluções isotônicas aumentam os riscos de efeitos deletérios como hipernatremia ou sobrecarga hídrica.

Fontes dos dados: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed (01/01/1969 a 13/07/2011), Embase (1989 a 2011) e Cochrane Library (1989 a 2011). Adicionalmente, referências foram incluídas dos estudos selecionados.

Síntese dos dados: Crianças hospitalizadas têm riscos potenciais para hiponatremia, e o uso de soluções salinas hipotônicas é o principal fator de risco para esse agravo. As soluções salinas isotônicas têm mostrado efeito protetor para hiponatremia e, até o momento, sem efeitos deletérios significativos, como sobrecarga hídrica, hipernatremia ou flebites.

Conclusões: As evidências indicam que a tradicional recomendação de Holliday & Segar quanto à fluidoterapia de manutenção para crianças doentes e hospitalizadas merece ser reconsiderada em virtude das evidências sobre os efeitos adversos dela advindos, assim como dos melhores resultados obtidos com o emprego das soluções isotônicas.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(6):478-86: Soluções isotônicas, soluções hipotônicas, fluidoterapia, hiponatremia, criança, hospitalização.

Abstract

Objectives: This review aims to evaluate if the use of hypotonic saline solutions as maintenance intravenous fluid therapy in hospitalized children increases the risk of hyponatremia, if the administration of isotonic fluids is able to protect against acquired hyponatremia and if the isotonic solutions increase the risks of deleterious effects such as hypernatremia or fluid overload.

Sources: We researched the relevant literature on the PubMed (Jan 01 1969 to Jul 13 2011), EMBASE (1989 to 2011) and Cochrane Library (1989 to 2011) databases. Furthermore, references of selected studies were included.

Summary of the findings: Hospitalized children are potentially at risk of developing hyponatremia and the use of hypotonic saline solutions is the main risk factor for this disease. Isotonic saline solutions have shown a protective effect against hyponatremia, and, so far, there have been no significant deleterious effects such as fluid overload, hypernatremia or phlebitis.

Conclusions: The evidence found indicates that the traditional recommendation of Holliday and Segar to use maintenance fluid therapy for sick and hospitalized children deserves to be reconsidered due to the adverse effects found to arise from it, apart from the better results obtained by using isotonic solutions.

J Pediatr (Rio J). 2011;87(6):478-86: Isotonic solutions, hypotonic solutions, fluid therapy, hyponatremia, child, hospitalization.

Introdução

A hiponatremia é definida como a concentração do sódio sérico inferior a 136 mmol/L. Quando sintomático, esse distúrbio pode manifestar-se por disfunção do sistema nervoso

central (SNC), caracterizado por: cefaleia, náuseas, vômitos, letargia, desorientação, depressão de reflexos tendinosos, convulsões, disfunção neurológica permanente, morte por

1. Médica pediatra. Especialização, Terapia Intensiva Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.
2. Professor livre-docente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Coordenador, UTI Pediátrica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP.
3. Doutor. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo, SP. Professor de Epidemiologia Clínica e Medicina Baseada em Evidências, Faculdade de Medicina, Univille, Joinville, SC. Coordenador, Disciplina de Medicina baseada em Evidências, Curso de Emergências Pediátricas, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, São Paulo, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Alves JT, Troster EJ, de Oliveira CA. Isotonic saline solution as maintenance intravenous fluid therapy to prevent acquired hyponatremia in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(6):478-86.

Artigo submetido em 02.07.11, aceito em 27.07.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2133>

edema cerebral e herniação de tronco cerebral¹. Dano cerebral e morte têm sido descritos como associados à hiponatremia adquirida em hospital, tanto em crianças como em adultos²⁻⁴. O principal fator que contribui para o desenvolvimento desse distúrbio em pacientes hospitalizados parece ser o uso rotineiro de fluidos hipotônicos nos que apresentam a excreção de água livre prejudicada, como aqueles com excesso de arginina vasopressina (AVP)⁵⁻⁷.

Praticamente todos os pacientes hospitalizados apresentam risco para o desenvolvimento de hiponatremia como resultado de múltiplos estímulos potenciais para produção de AVP². Esses estímulos podem ser hemodinâmicos, como nos casos de hipovolemia causada por: vômitos, diarreia, uso de diuréticos, perda renal de sal, hipoaldosteronismo; ou nos casos de hipervolemia causada por: nefrose, cirrose, falência cardíaca congestiva e hipoalbuminemia. Os estímulos de origem não hemodinâmica incluem: síndrome da liberação inapropriada do hormônio antidiurético, condição presente em distúrbios do SNC em pacientes com meningite, encefalite, lesão hipóxica ou abscesso cerebral; doenças pulmonares como asma e pneumonia; tumores de vários sítios (pulmonar, cerebral, genito-urinário, leucemias e linfomas); uso de medicações (carbamazepina, ciclofosfamida, vincristina e morfina); ocorrências de pós-operatórios (estresse, dor, deficiência de cortisol)^{1,2}.

Praticamente todos os pacientes necessitando de fluidos de manutenção têm estímulo potencial para o excesso de AVP e devem ser considerados de risco para hiponatremia⁸. Estudos em adultos e em crianças hospitalizadas com hiponatremia têm detectado secreção não osmótica de AVP na maioria dos pacientes⁹⁻¹¹. Além disso, crianças são um grupo de risco para o desenvolvimento de encefalopatia hiponatremica no pós-operatório. Nesses casos, o ponto de corte das concentrações de sódio séricas associadas às convulsões é mais alto que o observado em adultos, provavelmente pelo maior volume cerebral das crianças⁷.

A administração de fluidos hipotônicos a pacientes com excesso de AVP torna previsível o desenvolvimento de hiponatremia, condição presente em até 30% dos pacientes hospitalizados¹²⁻¹⁵.

A determinação para uso de fluidos hipotônicos em crianças foi proposta em 1957 por Holliday & Segar, que justificaram essa opção pelo consumo de energia em crianças saudáveis e pela composição dos leites materno e de vaca¹⁶. Essa é ainda a recomendação vigente nos textos de medicina pediátrica^{17,18}. Recentemente, diversos trabalhos^{2,5-7,19-22} têm questionado se esse tipo de fluidoterapia de manutenção é o mais adequado para crianças hospitalizadas, entre outros motivos, pela maior liberação de hormônio antidiurético.

A discrepância entre as evidências acumuladas quanto ao uso das soluções hipotônicas e as recomendações para seu emprego indicam a necessidade de rever o estado atual do conhecimento sobre o tema.

Os objetivos desta revisão são avaliar se o uso de soluções salinas hipotônicas como fluidoterapia de manutenção em crianças hospitalizadas aumenta o risco de hiponatremia, se a administração de fluidos isotônicos é capaz de proteger

contra a hiponatremia adquirida e se as soluções isotônicas aumentam os riscos de efeitos deletérios como hipernatremia ou sobrecarga hídrica.

Método

Identificação dos estudos

A busca de publicações foi realizada nas bases de dados MEDLINE (01/01/1969 a 13/07/2011), Embase (1989 a 2011) e Cochrane Library (1989 a 2011). Adicionalmente, referências foram incluídas dos estudos selecionados. Os descritores usados para a pesquisa foram: *isotonic solutions, hypotonic solutions, fluid therapy, hyponatremia, hospitalization and child*. As estratégias de busca foram personalizadas para cada base de dados.

Crítérios de seleção das publicações

- Delineamentos: ensaios clínicos controlados, estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, estudos tipo caso-controle e revisões sistemáticas.
- Intervenções: fluidoterapia com solução hipotônica comparada com isotônica para manutenção de fluidos. Soluções foram consideradas hipotônicas se contivessem concentração < 0,9%, e isotônicas ou próximas de isotônicas se contivessem concentração de 0,9% ou se Ringer lactato.
- População: de 0 a 18 anos de idade, hospitalizados por qualquer condição clínica ou cirúrgica, e necessitando de fluidos de manutenção parenteral.
- Não houve restrição à língua de publicação.
- Os títulos e resumos de todas as citações foram revisados por um autor, e todos os artigos que preenchessem os critérios de inclusão para população, intervenção, comparação e desfechos de interesse foram recuperados em sua íntegra. As revisões sistemáticas foram avaliadas segundo protocolos específicos^{23,24}, e os trabalhos randomizados controlados foram avaliados pelo escore de Jadad.
- Desfechos: ocorrência de hiponatremia adquirida em crianças hospitalizadas. A hiponatremia foi definida como concentração plasmática de sódio < 136 mEq/L¹.

Crítérios de exclusão das publicações

- Editoriais, relatos de casos, artigos que incluíram população adulta na análise, revisões não sistemáticas, capítulos de livros, artigos cujo conteúdo não fosse relacionado ao tema da pesquisa.
- Estudos com crianças envolvendo fluidoterapia endovenosa ou oral para reidratação e não para manutenção. Estudos envolvendo recém-nascidos prematuros, em virtude da particularidade de seus balanços de sódio e água²⁵.
- Estudos com pacientes portadores de hiponatremia prévia ou com comorbidades que resultassem em distúrbios do sódio.

Desfechos avaliados

- Ocorrência de hiponatremia adquirida em crianças hospitalizadas.

Resultados

Conforme o diagrama da Figura 1.

Revisão crítica da literatura

Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Chil.* 2006;91:828-35.²⁶

Estudo com o objetivo principal de avaliar a segurança de soluções de manutenção intravenosas isotônicas e hipotônicas em crianças hospitalizadas. O objetivo secundário foi identificar subgrupos que tivessem maior risco de morbidade e para os quais a solução hipotônica deveria ser evitada.

As bases de dados pesquisadas foram MEDLINE (1966 a 2006), Embase (1980 a 2006) e Cochrane Library. Os critérios de inclusão foram: estudos controlados, coortes e estudos caso-controle com crianças de 1 mês a 17 anos de idade, hospitalizadas por qualquer condição clínica ou cirúrgica. Os desfechos estudados foram: balanço de fluidos, evidência clínica de sobrecarga de volume, hipertensão, convulsões, edema cerebral, morte, admissão e tempo de permanência em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) e hipernatremia ($\text{Na} > 145 \text{ mmol/L}$).

Foram incluídos: dois ensaios controlados e randomizados; um controlado, mas não randomizado; e três estudos observacionais. Desfechos adversos foram relatados em três dos estudos da revisão: Wilkinson et al.²⁷ relataram convulsões em 2/26 pacientes recebendo fluidos hipotônicos; Hoorn et al.¹² descreveram maior frequência de náuseas e vômitos em pacientes com hiponatremia em comparação aos controles isonatrêmicos; Burrows et al.²⁸ encontraram aumento de fluido intersticial na radiografia de tórax em 15/20 pacientes recebendo solução hipotônica e em 2/4 pacientes no grupo tratado com solução isotônica. A relevância clínica desses achados não foi comentada pelos autores, e outros desfechos de interesse não foram relatados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o volume de fluidos infundidos nos pacientes hiponatrêmicos comparados aos isonatrêmicos no estudo de Hoorn et al.¹²; contudo, o consumo calculado de água livre de eletrólitos foi três vezes maior no grupo que recebeu fluidos hipotônicos. Os dados numéricos do balanço e do volume de fluidos não foram apresentados nos outros estudos, mas apenas descritos como semelhantes em ambos os grupos. Quatro das publicações referiam-se a pacientes cirúrgicos. As soluções hipotônicas aumentaram o risco de desenvolvimento de hiponatremia [*odds ratio* (OR) 17,22; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 8,67-34,2]. Nenhum estudo relatou o desenvolvimento de hipernatremia, e três

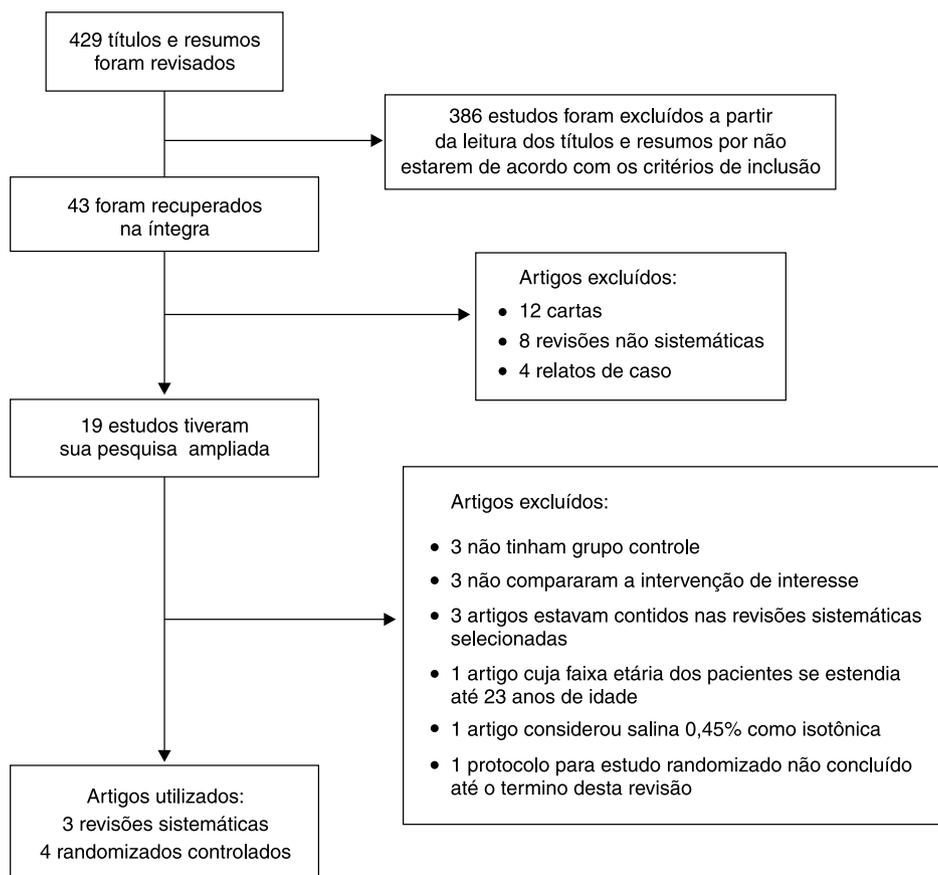


Figura 1 – Diagrama mostrando o processo de seleção desta revisão

descreveram diminuição do sódio plasmático a despeito da infusão de solução isotônica.

Os autores concluíram que a prescrição de fluidos de manutenção parenteral em crianças não é baseada em evidências clínicas com avaliação adequada de desfechos que são importantes para o paciente. Além disso, o uso de soluções hipotônicas parece exacerbar os riscos de hiponatremia, enquanto soluções isotônicas podem ser protetoras. Eles consideraram como limitações dessa revisão sistemática: a heterogeneidade dos delineamentos, a amostra pequena e limitada dos estudos, a qualidade variável e a não avaliação de variáveis confundidoras.

Beck CE. Hypotonic versus isotonic maintenance intravenous fluid therapy in hospitalized children: a systematic review. Clin Pediatr (Phila). 2007;46:764-70.²⁹

As bases de dados utilizadas foram MEDLINE (1966 a 2007), Embase (1980 a 2007), Cochrane (2006), ACP Journal Club (2006) e DARE (2006). Os trabalhos selecionados continham, no mínimo, dois grupos comparando fluidos hipotônicos e isotônicos. O desenho do estudo não foi fator limitante, mas foram excluídos trabalhos com recém-nascidos prematuros e aqueles nos quais a população tivesse usado fluidos para reidratação. Três estudos foram selecionados, todos observacionais.

Somente o trabalho de Burrows et al.²⁸ comparou soluções hipotônicas com isotônica, e foram poucos os pacientes que receberam a solução isotônica: somente quatro contra 20 que receberam solução hipotônica, o que enfraqueceu a validade interna do estudo. Adicionalmente, os pacientes eram de uma população específica de pós-operatório, o que dificulta a generalização dos resultados para outros pacientes que não os com essas características.

No estudo de Hoorn et al.¹², os casos receberam três vezes mais água livre de eletrólitos que os controles ($p < 0.001$) e maior volume total de fluidos ($p < 0,001$).

Beck²⁹ concluiu que, apesar de os estudos observacionais sugerirem desfecho adverso secundário ao uso de soluções hipotônicas em crianças hospitalizadas, a solução salina isotônica não tem sido bem avaliada no que diz respeito à eficácia para prevenir hiponatremia, ao perfil de risco de sobrecarga de volume, ou ao risco para hipernatremia. O autor sugere que mais estudos prospectivos comparando fluidos hipotônicos e isotônicos, bem como o volume de fluidos infundidos sejam realizados.

Limitações desse estudo segundo os revisores: 1) todos os trabalhos incluídos foram observacionais, com vieses inerentes a esse tipo de estudo e variáveis confundidoras que não foram discutidas adequadamente; 2) o autor não definiu, nos critérios de inclusão, quais as concentrações das soluções consideradas hipotônicas e isotônicas.

Mathur A, Duke T, Kukuruzovic R, South M. Soluciones salinas hipotónicas versus isotónicas para los líquidos intravenosos en el tratamiento de las infecciones agudas (Revisión Cochrane

traducida). In: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).³⁰

Revisão sistemática com o objetivo de comparar solução salina hipotônica (NaCl 0,9%) com isotônica (NaCl $< 0,9\%$) como fluidoterapia de manutenção em pacientes com infecções agudas. Os resultados de interesse incluíram distúrbios do sódio sérico, crises convulsivas, edema cerebral, super-hidratação, mortalidade e sequelas neurológicas. As bases de dados selecionadas foram MEDLINE, Embase e Registro Cochrane de Ensaio Controlados. Foram excluídos trabalhos com recém-nascidos prematuros e com pacientes com gastroenterite. Nenhum ensaio cumpriu os critérios de inclusão.

Como conclusão, os autores não encontraram evidências para apoiar o uso de solução salina isotônica como líquido de manutenção e afirmaram ser necessária a realização de trabalhos para avaliar vantagens e possíveis riscos do uso de solução isotônica como líquido de manutenção.

Montañana PA, Modesto i Alapont V, Ocón AP, López PO, López Prats JL, Toledo Parreño JD. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. Pediatr Crit Care Med. 2008;9:589-97.³¹

Estudo com os seguintes objetivos (escore de Jadad igual a 3): descrever a incidência de hiponatremia e hipernatremia e as possíveis associações com os fluidos de manutenção administrados a crianças gravemente doentes; identificar o potencial impacto deletério do uso de fluidos hipotônicos na fase de manutenção nesses pacientes; avaliar as recomendações atuais em relação à administração de fluidos de manutenção em crianças gravemente doentes; determinar se o uso de fluidos isotônicos previne a hiponatremia e se eles aumentam a incidência de eventos adversos.

Cento e vinte e dois pacientes pediátricos internados em unidade de terapia intensiva (UTI), com idades entre 29 dias e 18 anos e necessitando terapia de manutenção de fluidos foram randomizados para receber fluidos isotônicos (Na = 140 mEq/L e K = 15 mEq/L, tonicidade 155 mOsm/L) ($n = 59$) ou hipotônicos (Na = 20-100 mEq/L, correspondendo a 2-4 mEq/kg/24 horas) ($n = 63$).

Em ambos os grupos, o volume diário de líquidos foi calculado pela fórmula de Holliday & Segar¹⁶. A oferta dos demais eletrólitos e a concentração de glicose foram semelhantes para ambos os grupos. A concentração de eletrólitos plasmáticos, de glicemia e de pressão sanguínea foram medidas 0,6 e 24 horas após o início da fluidoterapia. Creatinina plasmática, densidade urinária e concentração de eletrólitos na urina foram medidas com 6 horas de tratamento. Os autores consideraram hiponatremia como Na sérico < 135 mEq/L e hipernatremia se Na sérico > 145 mEq/L.

Foram excluídos pacientes com falência renal aguda ou crônica, com risco de edema cerebral e com níveis de sódio

plasmático na admissão < 130 mEq/L ou > 150 mEq/L e/ou desidratação > 5% do peso corporal.

Às 6 horas, um total de 19 pacientes foi retirado do estudo: 18 por o médico julgar que a fluidoterapia deveria ser suspensa antes de 6 horas, e um por necessitar de cirurgia de emergência. Após 24 horas, 57 pacientes haviam sido perdidos, 48 por interrupção precoce de fluidos, oito por apresentarem sódio < 130 mEq/L, e um por cirurgia de emergência. Restaram para serem estudados 46 pacientes: 23 no grupo de infusão hipotônica e 23 no grupo de isotônica.

No momento da admissão, nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada quanto à natremia ou à ocorrência de hiponatremia. Com 24 horas, a incidência de hiponatremia no grupo hipotônico foi de 20,6%, e no grupo isotônico foi de 5,1% ($p = 0,02$). Nenhuma outra diferença quanto a eventos adversos foi observada.

Quando estudados os subgrupos por diagnóstico, foram observados níveis de natremia menores em pacientes submetidos à cirurgia abdominal e recebendo fluidos hipotônicos. O autor levantou a hipótese de que esses achados podem ser tendenciosos devido à formulação de fluidos usados durante a cirurgia. Contudo, esse dado não foi coletado no estudo, logo, mesmo com o desenho randomizado, tentando evitar essa confusão, não está claro se cirurgias abdominais podem agir como fator acelerador do efeito hiponatrêmico de fluidos hipotônicos, sendo necessária confirmação em estudos futuros.

Os autores concluíram que, após 24 horas de infusão, o uso de fluidos hipotônicos aumenta o risco de hiponatremia quando comparado com o uso de fluidos isotônicos. O uso de fluidos isotônicos como fluidoterapia de manutenção diminuiu o risco de hiponatremia iatrogênica em crianças internadas em UTI e não aumentou o risco de eventos adversos quando comparado com o emprego de fluidos hipotônicos.

Yung M, Keeley S. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Paediatr Child Health*. 2009;45:9-14.³²

Trabalho com o objetivo de estudar o efeito de dois tipos de fluidoterapia para manutenção intravenosa (escore de Jadad igual a 5).

Cinquenta crianças, das quais 37 pacientes cirúrgicas, e todas com níveis séricos de sódio entre 135-145 mmol/L, sem hipoglicemia e que necessitavam de fluidos de manutenção intravenosa por mais de 12 horas foram randomizadas para um grupo intervenção, recebendo solução salina a 0,9% e um controle com fluido a 0,18% com glicose 4%. Ambos os braços do estudo receberam uma taxa de manutenção de fluidos tradicional ou 2/3 dela. Foram medidos os eletrólitos urinário e plasmático, assim como a osmolalidade, tanto na admissão, como 12-24 horas após. O balanço de fluidos foi documentado da admissão até o fim do estudo quando a segunda amostra de sangue foi coletada. Os dados incluíram condições do pós-operatório, informações demográficas, uso de diuréticos e ventilação mecânica.

A principal medida de desfecho foi a mudança no sódio plasmático da admissão e após 12-24 horas. Desfechos

secundários foram mudança na osmolalidade, necessidade de infusão de bolus adicionais de fluidos, eventos adversos incluindo complicações neurológicas (como cefaleia e convulsões), desidratação e choque. O sódio plasmático caiu em todos os grupos, e a média de queda foi de 2,3 mmol/L. O tipo de fluido ($p = 0,0063$) foi significativamente associado com a queda do sódio plasmático, diferente da taxa de infusão ($p = 0,12$). O grupo que recebeu solução salina 0,18% e glicose 4% apresentou maior queda no sódio plasmático que o grupo salina 0,9% (diferença média ponderada 3 mmol/L; IC95% 0,8-5,1). A taxa de manutenção plena produziu maior queda de sódio que a taxa restrita, mas a diferença foi pequena e não significativa (1,6 mmol/L; IC95% -0,7 a 3,9). Não houve diferença significativa na concentração de sódio entre os pacientes ventilados e não ventilados. Os achados para a osmolalidade acompanharam os da concentração de sódio. Não houve diferença entre os grupos quanto ao débito e ao sódio urinário. Dois pacientes apresentaram eventos adversos: um desenvolveu hiperglicemia resolvida precocemente e o outro desenvolveu hipoglicemia assintomática, que foi corrigida com infusão de glicose.

Limitações do estudo segundo os autores:

- A duração pequena e variável do seguimento (12-24 horas) limita a extrapolação dos achados para períodos maiores.
- A possível contaminação dos resultados pelos efeitos decorrentes do emprego de fluidos usados antes da admissão à UTI e durante a anestesia. O tamanho pequeno da amostra pode ter deixado desbalanceados os grupos quanto à sua composição, aumentando a possibilidade de vieses de seleção e fatores confundidores.
- Não foram estudados: sobrecarga de fluidos, peso e balanço de sódio, tampouco a evolução neurológica.
- A maioria dos pacientes foi de casos cirúrgicos e não ventilados, o que deixou a amostra com mais características de pacientes de pós-operatório e menos de pacientes de UTI.

Conclusão dos autores: 1) crianças doentes e em pós-operatório recebendo solução salina 0,18% com glicose 4% e taxa de manutenção tradicional são de risco para hiponatremia; 2) estudos com amostra maior e incluindo comparação de duas taxas de infusão de fluidos isotônicos, bem como estudos com população mais doente e com maior tempo de seguimento devem ser considerados. Trabalhos com medida de hormônio antidiurético (ADH) e hormônios regulatórios e protocolos para fluidos administrados antes da admissão dos pacientes na UTI e medidas de fluidos anestésicos também são necessários.

Kannan L, Lodha R, Vivekanandhan S, Bagga A, Kabra SK, Kabra M. Intravenous fluid regimen and hyponatremia among children: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2303-9.³³

O objetivo deste estudo (escore de Jadad igual a 4) foi comparar o efeito de três regimes de fluidos de manutenção intravenosa na incidência de hiponatremia em crianças

hospitalizadas na faixa etária de 3 meses a 12 anos, os pacientes inclusos (167 crianças) necessitaram de fluidos de manutenção por período mínimo de 24 horas de hospitalização. Foram excluídos pacientes com hipo ou hipernatremia, hiperglicemia, desnutrição, cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, síndrome nefrótica ou que recebessem drogas que alterassem o sódio plasmático. O desfecho primário medido foi a incidência de hiponatremia (Na plasmático < 130 mEq/L). Os desfechos secundários avaliados foram hipernatremia (Na plasmático > 150 mEq/L) e hipo ou hipernatremia sintomáticas (definidas como achados de encefalopatia não explicada por outros motivos). As crianças foram randomizadas para três grupos: grupo A, salina 0,9% em 5% de glicose com taxa de manutenção padrão (58 pacientes); grupo B, salina 0,18% em glicose 5% com taxa de manutenção padrão (56 pacientes); grupo C, salina 0,18% em glicose 5% com 2/3 da taxa de manutenção padrão (53 pacientes). O volume de manutenção foi calculado segundo a fórmula de Holliday & Segar.

A diferença na incidência de hiponatremia entre os grupos A e B foi estatisticamente significativa ($p = 0,014$). Pacientes do grupo A tiveram risco oito vezes menor de desenvolver hiponatremia do que os do grupo B [risco relativo (RR) = 0,12; IC95% 0,016-0,93]. Para os pacientes do grupo C, o risco de hiponatremia foi quatro vezes menor que os do grupo B, embora sem significância estatística (RR = 0,26; IC95% 0,059-1,19).

Nenhum paciente com sintomas atribuídos à hipernatremia foi observado, e um com encefalopatia hiponatremica foi randomizado para o grupo C. Segundo os autores, o estudo apresentou como limitação a avaliação da morbidade e da mortalidade devido à hiponatremia adquirida no hospital. Conclusão: A incidência de hiponatremia adquirida no hospital pode ser reduzida pela administração de salina 0,9% em glicose 5% com taxa de manutenção padrão.

Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. J Pediatr. 2010;156:313-9.³⁴

Estudo (escore de Jadad igual a 4) realizado em 124 pacientes na faixa etária de 6 meses a 15 anos, com peso corpóreo acima de 8 kg e submetidos a cirurgias eletivas ou de emergência e que permaneceram em jejum por período mínimo de 8 horas após a cirurgia. Pacientes com perda sanguínea significativa durante a cirurgia, com cirurgias associadas a excesso de secreção de ADH (craniana ou torácica) ou com anormalidades da secreção do ADH, diabetes insipidus nefrogênico, doença renal, pulmonar crônica ou desordens da glândula pituitária ou hipotálamo, bem como em uso de drogas estimuladoras da secreção de ADH foram excluídos. Os pacientes foram randomizados para um de quatro regimes de fluidos: salina 0,9% ou salina 0,45%, ambas com adição de glicose a 5 ou 2,5% em 50 ou 100% da taxa de manutenção calculada pela regra de Holliday & Segar. Foram medidos eletrólitos plasmáticos, osmolalidade

e ADH na indução anestésica, com 8 e 24 horas após a cirurgia. Glicose e cetonas foram medidas no sangue a cada 4 horas. Eletrólitos e osmolalidade foram medidos em amostras de urina. As concentrações de sódio plasmático caíram em ambos os grupos que receberam salina 0,45% com 8 horas após a cirurgia (grupo com taxa de manutenção 100%: -1.5 ± 2.3 mmol/L, e grupo com taxa de manutenção 50%: -1.9 ± 2.0 mmol/L; $p < 0,01$). A hiponatremia foi mais comum nos grupos que receberam salina 0,45% que nos grupos que receberam salina 0,9% com 8 horas após a cirurgia (30 versus 10%; $p = 0,02$) mas não com 24 horas após o procedimento cirúrgico. Os autores concluíram que o risco de hiponatremia foi diminuído pela solução salina isotônica, mas não pela restrição de fluidos.

Discussão

Holliday & Segar¹⁶ propuseram um método para calcular a manutenção de água necessária a crianças usando cálculos simples. A necessidade estimada para manutenção foi determinada como sendo 100 mL/100 kcal/dia de solução hipotônica com sódio 3 mmol/100 kcal/dia³⁵. Embora essa hipótese não tenha sido confirmada em nenhum trabalho clínico, as soluções hipotônicas têm sido usadas para fluidoterapia de manutenção em pacientes pediátricos³¹, a despeito de advertências de que, em situações específicas, essas necessidades deveriam ser alteradas³⁵. Essa recomendação pode não estar associada a nenhum risco no caso de pacientes saudáveis, mas pode ter efeitos indesejáveis em crianças doentes com habilidade limitada para excretar água livre³¹.

Na presença de infecções agudas, há retenção hídrica por maior secreção de ADH, e a administração de mais sódio e menos água livre pode reduzir o risco de hiponatremia³⁵. Uma significativa correlação entre ganho de água livre e diminuição de sódio plasmático tem sido demonstrada³⁶, e a fonte primária de água livre é a administração exógena de fluidos hipotônicos^{28,37}. A revisão sistemática realizada por Marthur et al.³⁰ comparando soluções isotônicas e hipotônicas em crianças com infecções agudas não conseguiu responder a essa pergunta. À exceção do estudo realizado por Marthur et al.³⁰, todas as demais publicações incluídas nesta revisão mostraram que o uso de soluções hipotônicas aumenta o risco de hiponatremia adquirida. No estudo de Arieff et al.⁴, a incidência de mortes entre pacientes com hiponatremia foi de 8,4% (IC95% 1,85-15%), mostrando a relevância clínica dos distúrbios induzidos por fluidos hipotônicos.

Apesar de a tonicidade dos fluidos ser o cerne da discussão na maioria dos estudos^{2,5,6,38}, o volume de líquidos infundidos pode ter papel importante no distúrbio do sódio, e essa variável foi estudada em dois trabalhos desta revisão^{33,34}. Em ambos a taxa de infusão de fluidos não repercutiu de maneira estatisticamente significativa no distúrbio do sódio, sendo a variável da hipotonicidade a responsável pela hiponatremia. No trabalho de Kannan et al.³³, o grupo que recebeu taxa restrita de infusão de fluidos apresentou maior número de casos de hipernatremia, mas sem significância estatística, e nenhuma criança apresentou desidratação. Os autores desse estudo³³ atribuíram a redução da excreção de

água à elevação dos níveis vasopressina, visto que foram excluídas outras causas que podem levar ao prejuízo na excreção de água, como falência renal, contração do volume intravascular ou uso de diuréticos. Os níveis de vasopressina plasmática foram mensurados em 54/167 (32%) dos pacientes, e encontravam-se elevados nos três grupos do estudo, contudo sem significância estatística ($p = 0,54; 0,39$ e $0,1$ para medidas realizadas no início do estudo, com 24 e 48 horas respectivamente). No estudo de Neville et al.³⁴, o uso de salina isotônica com taxa de manutenção padrão 100% foi o regime de fluidos que melhor atendeu às necessidades de manutenção parenteral, sem mudanças na concentração média de sódio, menor chance de hiponatremia e sem hipernatremia. Em contraste com as crianças que receberam salina hipotônica, 30% desenvolveram hiponatremia independente da taxa de manutenção de fluidos. Os achados desse autor suportam a afirmativa de que, quando a salina isotônica é usada, a hiponatremia é menos provável de ocorrer e com risco insignificante para hipernatremia. Nenhuma criança desenvolveu acidose hiperclorêmica, e os níveis de cloro após 24 horas de cirurgia recebendo salina isotônica foram semelhantes aos da indução anestésica. Nesse estudo, a restrição de fluidos para taxa de manutenção 50% não atendeu às necessidades nem de fluidos nem de eletrólitos de um significativo número de crianças no período de 8 e 24 horas de cirurgia. A restrição de fluidos não reduziu o risco de hiponatremia independente do tipo de fluido, e com 24 horas, 23% dos pacientes que recebiam taxa restrita de fluidos tiveram seu regime de fluidos modificados por desidratação, e três pacientes apresentaram hipernatremia leve. Segundo os autores, o conteúdo de sódio foi mais importante que a taxa de infusão na prevenção de hiponatremia em crianças após cirurgia.

A revisão sistemática de Beck²⁹ usou três trabalhos, todos com foco para tonicidade dos fluidos, em um deles³⁵, 70% dos pacientes receberam mais de 50% do volume de manutenção recomendado, enquanto em outro, um estudo caso-controle¹², os casos receberam volume significativamente maior de fluidos quando comparado com os controles ($p < 0,001$). Na revisão sistemática realizada por Choong et al.²⁶, o balanço e o volume de fluidos não foram especificamente apresentados nos trabalhos, limitando-se os autores a relatar como iguais em ambos os grupos. Os estudos de Yung & Keeley³² e Montañana et al.³¹ documentaram o volume de fluidos; contudo, em ambos os casos, os autores enfatizaram mais a tonicidade dos fluidos. Montañana et al.³¹ administraram volumes de líquidos calculados pela fórmula de Holliday & Segar¹⁶ e observaram que, após 24 horas, a percentagem de hiponatremia no grupo hipotônico foi de 20,6%, enquanto no grupo isotônico foi de 5,1% ($p = 0,02$). No estudo de Yung & Keeley³², não está claro se os resultados sobre a contração do sódio se deveram mais ao tipo de fluido do que à taxa de administração, visto que os autores não mediram os hormônios regulatórios, os volumes de fluidos extracelular ou o peso dos pacientes.

Quanto ao questionamento se fluidos isotônicos são capazes de proteger contra hiponatremia iatrogênica, três estudos^{31,33,34} mostraram que essas soluções podem ser usadas como fluidoterapia de manutenção em crianças hos-

pitalizadas com efeito protetor. Segundo Montañana et al.³¹, essa recomendação poderia ser estendida a pacientes com as mesmas características do estudo, tanto com condições clínicas quanto cirúrgicas e com valores basais de natremia de 130 a 150 mEq/L, recomendação mais liberal que a relatada em um estudo observacional¹², no qual a infusão de fluidos isotônicos foi recomendada para pacientes com sódio sérico < 138 mEq/L ou submetidos à cirurgia. Os autores acreditam que fluidos isotônicos deveriam ser dados a todos os pacientes como terapia de manutenção desde que não apresentem importante perda urinária de água livre (diabetes insipidus) ou anormalidades no sódio plasmático. Kannan et al.³³ concluíram que salina isotônica com taxa de manutenção padrão reduz a incidência de hiponatremia adquirida no hospital.

Em virtude dos riscos teóricos de hipernatremia, hipertensão por aumento volêmico e flebites decorrentes da osmolaridade acima da fisiológica, as soluções hipotônicas continuam a ser utilizadas⁷, embora, até o momento, nenhum efeito colateral tenha sido relatado com o uso de fluidos isotônicos em crianças³¹. Na revisão realizada por Choong et al.²⁶, os estudos selecionados não suportaram a preocupação de que fluidos isotônicos possam causar hipernatremia, condição também não relatada em adultos, nos quais os fluidos isotônicos são usados rotineiramente²⁶. Nos trabalhos realizados por Kannan et al.³³ e Neville et al.³⁴, hipernatremia foi observada nos pacientes que receberam taxa restrita de infusão de fluidos, mas não nos pacientes que receberam salina isotônica com taxa de manutenção padrão.

Vale ressaltar que o risco de hiponatremia existe também para pacientes que recebem fluidos isotônicos^{37,39}. Steele et al.⁴⁰ observaram que a expansão do volume do fluido extracelular com o emprego de fluidos isotônicos ou quase isotônicos no período perioperatório resultou em hiponatremia devido à produção de água livre decorrente da excreção de urina hipertônica, fenômeno que os autores chamaram de "dessalinização". A fisiopatologia desse processo não está completamente esclarecida, mas deve ser provavelmente multifatorial e relacionada aos volumes de infusão de solução salina para manter a pressão sanguínea adequada após a indução de anestesia, em combinação com o aumento de ADH, de peptídeo natriurético, da filtração glomerular aumentada e da supressão de aldosterona. No pós-operatório, ultrapassado o efeito anestésico, o excesso de expansão do volume do fluido extracelular estimula a excreção urinária de Na^+ e K^+ . A água livre de eletrólitos não é excretada em razão das ações do ADH, mesmo com o uso de soluções isotônicas ou quase isotônicas. Isso resulta no desenvolvimento de hiponatremia, cujo risco e gravidade são ainda mais exacerbados se uma solução hipotônica for administrada⁴¹.

Também em Montañana et al.³¹, a ocorrência de hipernatremia, flebites e hipertensão não foi diferente entre os grupos com 6 e 24 horas de fluidoterapia. Portanto, os supostos riscos do emprego da solução isotônica não parecem ser motivo para afetar a decisão de usá-los³¹. Nesse estudo não foram avaliadas alterações sobre o equilíbrio ácido-básico e, embora os autores recomendem os fluidos isotônicos, ainda deve ser determinado se é aconselhável a administração de

fluidos com sódio em outra forma que não cloreto, pelo risco de acidose hiperclorêmica.

Esta revisão abordou uma questão clínica atual e relevante para o cuidado de pacientes pediátricos gravemente doentes, buscando, através de uma revisão crítica, as melhores evidências disponíveis. Devem ser consideradas como limitações deste trabalho: apenas um revisor realizou a seleção dos artigos incluídos na revisão; uma das revisões sistemáticas foi composta apenas por estudos observacionais, sabidamente com vieses inerentes a esse tipo de estudo e nos quais variáveis confundidoras não foram adequadamente relatadas; parte da população avaliada participante de três dos trabalhos incluídos^{26,32,34} era de pacientes em pós-operatório cirúrgico, o que pode não refletir a situação de uma população geral de UTI e limitar a validade externa.

Maior número de estudos quantificando o volume de fluidos administrados antes da admissão em UTI para pacientes submetidos a cirurgias e durante a permanência para quaisquer pacientes deve ser realizado a fim de melhor esclarecer as implicações do volume e não apenas da tonicidade dos fluidos sobre a hiponatremia. São necessários também mais estudos randomizados controlados comparando soluções hipotônicas e isotônicas a fim de comprovar se o uso de soluções isotônicas tem papel protetor para hiponatremia iatrogênica e se não implica riscos para a população pediátrica gravemente doente. Ao término desta revisão, um protocolo para um estudo randomizado⁴² estava em andamento para avaliar soluções salinas hipo e isotônicas com taxa de infusão restrita em crianças em pós-operatório de apendicectomia. Esses estudos são necessários sobretudo em unidades de cuidados intensivos de população pediátrica geral, a fim de corroborar a recomendação se os soros isotônicos podem se tornar um novo padrão de cuidados em pediatria. As evidências indicam que a tradicional recomendação de Holliday & Segar¹⁶ quanto à fluidoterapia de manutenção para crianças doentes e hospitalizadas merece ser reconsiderada em virtude das evidências sobre os efeitos adversos dela advindos, assim como dos melhores resultados obtidos com o emprego das soluções isotônicas.

Referências

- Adrogue HJ, Madias NE. [Hyponatremia](#). *N Eng J Med*. 2000;342:1581-9.
- Moritz ML, Ayus JC. [Hospital-acquired hyponatremia - why are hypotonic parenteral fluids still being used?](#) *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:374-82.
- Asadollahi K, Beeching N, Gill G. [Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality](#). *QJM*. 2006;99:877-80.
- Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. [Hyponatremia and death or permanent brain damage in healthy children](#). *BMJ*. 1992;304:1218-22.
- Moritz ML, Ayus JC. [Hospital-acquired hyponatremia: why are there still deaths?](#) *Pediatrics*. 2004;113:1395-6.
- Moritz ML, Ayus JC. [Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline](#). *Pediatrics* 2003;111:227-30.
- Moritz ML, Ayus JC. [Preventing neurological complications from dysnatremias in children](#). *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1687-700.
- Gerigk M, Gnehm HE, Rascher W. [Arginina vasopressin and renin in acutely ill children: implication for fluid therapy](#). *Acta Paediatr*. 1996;85:550-3.
- Gerigk M, Bald M, Feth F, Rascher W. [Clinical settings and vasopressin function in hyponatraemic children](#). *Eur J Pediatr*. 1993;152:301-5.
- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. [Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin](#). *Ann Intern Med*. 1985;102:164-8.
- Gross PA, Pehrisch H, Rascher W, Schömig A, Hackenthal E, Ritz E. [Pathogenesis of clinical hyponatremia: observations of vasopressin and fluid intake in 100 hyponatremic medical patients](#). *Eur J Clin Invest*. 1987;17:123-9.
- Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. [Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study](#). *Pediatrics*. 2004;113:1279-84.
- Singhi S. [Hyponatremia in hospitalized critically ill children: current concepts](#). *Indian J Pediatr*. 2004;71:803-7.
- Schrier RW, Bansal S. [Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness](#). *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:627-34.
- DeVita MV, Gardenzwartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. [Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit](#). *Clin Nephrol*. 1990;34:163-6.
- Holliday MA, Segar WE. [The maintenance need for water in parenteral fluid therapy](#). *Pediatrics*. 1957;19:823-32.
- Roberts KB. [Fluid and electrolytes: parenteral fluid therapy](#). *Pediatr Rev*. 2001;22:380-7.
- Siegel NJ. [Rudolph's Pediatrics](#). 21st ed. New York: McGraw Hill; 2003.
- Hatherill M. [Rubbing sat in the wound](#). *Arch Dis Child*. 2004;89:414-8.
- Moritz ML, Ayus JC. [Hospital-induced hyponatremia](#). *J Pediatr*. 2005;147:273-4.
- Friedman AL. [Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach](#). *Kidney Int*. 2005;67:380-8.
- Moritz ML, Ayus JC. [Hypotonic fluids should not be used in volume-depleted children](#). *Kidney Int*. 2005;68:409-10.
- Glasziou P, Del Mar C, Salisbury J. [Evidence-based practice workbook](#). London: Blackwood Publishing, BMJ Books; 2007.
- Jackson R, Ameratunga S, Broad J, Connor J, Lethaby A, Robb G, et al. [The GATE frame: critical appraisal with pictures](#). *Evid Based Med*. 2006;11:35-8.
- Rees L, Shaw JC, Brook GD, Forsling ML. [Hyponatremia in the first week of life in preterm infants. Part II. Sodium and water balance](#). *Arch Dis Child*. 1984;59:423-9.
- Choong K, Kho ME, Menon K, Bohn D. [Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review](#). *Arch Dis Chil*. 2006;91:828-35.
- Wilkinson E, Rieff J, ReKate HL, Beals S. [Fluid, blood, and blood product management in the craniofacial patient](#). *Pediatr Neurosurg*. 1992;18:48-52.
- Burrows F, Shutack JG, Crone RK. [Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a postsurgical pediatric population](#). *Crit Care Med*. 1983;11:527-31.
- Beck CE. [Hypotonic versus isotonic maintenance intravenous fluid therapy in hospitalized children: a systematic review](#). *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46:764-70.
- Mathur A, Duke T, Kukuruzovic R, South M. [Soluciones salinas hipotônicas versus isotônicas para los líquidos intravenosos en el tratamiento de las infecciones agudas \(Revisión Cochrane traducida\)](#). In: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

31. Montañana PA, Modesto i Alapont V, Ocón AP, López PO, López Prats JL, Toledo Parreño JD. The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9:589-97.
32. Yung M, Keeley S. Randomised controlled trial of intravenous maintenance fluids. *J Paediatr Child Health* 2009;45:9-14.
33. Kannan L, Lodha R, Vivekanandhan S, Bagga A, Kabra SK, Kabra M. Intravenous fluid regimen and hyponatremia among children: a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2303-9.
34. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JL. Prevention of hyponatremia during maintenance intravenous fluid administration: a prospective randomized study of fluid type versus fluid rate. *J Pediatr*. 2010;156:313-9.
35. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Lesson of the week: Acute hyponatremia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ*. 2001;322:780-2.
36. Cowley DM, Pabari M, Sinton TJ, Johnson S, Carroll G, Ryan WE. Pathogenesis of postoperative hyponatremia following correction of scoliosis in children. *Aust N Z J Surg*. 1988;58:485-9.
37. Brazel PW, McPhee IB. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in postoperative scoliosis patients: the role of fluid management. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:724-7.
38. Hoorn EJ, Lindemans J, Zieste R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:70-6.
39. Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, O'Meara MW, Walker JL. Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child*. 2006;91:226-32.
40. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 1997;126:20-5.
41. Choong K, Bohn D. Maintenance parenteral fluids in the critically ill child. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:S3-S10.
42. Flaring U, Lonnqvist PA, Frenckner B, Svensson JF, Ingolfsson I, Wallensteen L, et al. The efficacy of hypotonic and near-isotonic saline for parenteral fluid therapy given at low maintenance rate in preventing significant change in plasma sodium in post-operative pediatric patient: protocol for a prospective randomized non-blinded study. *BMC Pediatr*. 2011;11:61.

Correspondência:
Josélia T. L. Alves
Rua Garabeba 251 - Apto. 21
Chácara Klabin - CEP 04116-210
Vila Mariana - São Paulo, SP
E-mail: joseliatramontin@hotmail.com