

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

**HIPONATREMIA EM CRIANÇAS CIRRÓTICAS POR  
ATRESIA BILIAR: SOBREVIDA LIVRE DE  
TRANSPLANTE E PREDITORES DE MORTALIDADE  
NA LISTA DE ESPERA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

RENATA SILVA DUARTE DOS SANTOS

Porto Alegre, Brasil

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

**HIPONATREMIA EM CRIANÇAS CIRRÓTICAS POR  
ATRESIA BILIAR: SOBREVIDA LIVRE DE  
TRANSPLANTE E PREDITORES DE MORTALIDADE  
NA LISTA DE ESPERA**

**ORIENTADORA PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. SANDRA MARIA GONÇALVES VIEIRA**

RENATA SILVA DUARTE DOS SANTOS

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO**  
**ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

02/04/2019

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Jeferson Pedro Piva

Departamento de Pediatria e Puericultura/PPGSCA  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Patricia Miranda do Lago

Departamento de Pediatria e Puericultura/PPGSCA  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Mario Reis Alvares Silva

Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia/PPGG  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CIP - Catalogação na Publicação

Silva Duarte dos Santos, Renata  
HIPONATREMIA EM CRIANÇAS CIRRÓTICAS POR ATRESIA  
BILIAR: SOBREVIDA LIVRE DE TRANSPLANTE E PREDITORES DE  
MORTALIDADE NA LISTA DE ESPERA / Renata Silva Duarte  
dos Santos. -- 2019.  
65 f.  
Orientador: Sandra Maria Gonçalves Vieira.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Hiponatremia Hipervolêmica. 2. Hiponatremia  
Clinicamente Significativa. 3. Atresia Biliar. 4.  
Cirrose. 5. Transplante Hepático. I. Maria Gonçalves  
Vieira, Sandra, orient. II. Título.

*Dedico este trabalho à minha família, que  
sempre me incentivou e que é meu porto seguro.*

## **AGRADECIMENTOS**

À minha família, José Carlos, Maria de Lourdes, Carolina, Eduardo e Fernanda, pelo amor, apoio e incentivo incondicionais, por compreenderem minha ausência durante alguns momentos familiares. Agradeço especialmente ao meu pai por ser meu eterno modelo pessoal e profissional, por despertar em mim o gosto pela Medicina e, principalmente, pela Pediatria, e à minha mãe por servir também de exemplo de ser humano e de profissional, por todo carinho, amor e por toda dedicação durante a correção ortográfica.

À minha professora e orientadora, Dra. Sandra Maria Gonçalves Vieira, pelo incentivo, confiança, paciência, brilhantismo e tempo dedicado durante todas as etapas de construção desta pesquisa.

Ao Dr. Carlos Oscar Kieling, pelo auxílio na elaboração do banco de dados, na análise estatística, pelas sugestões e pelo tempo dispendido neste trabalho.

Ao Mariel Araújo da Silva pelo incentivo, companheirismo, paciência e suporte emocional.

Aos meus amigos e colegas, pelo apoio, carinho e compreensão. Em especial, à Catharina Mendonça Signorine, pelo auxílio técnico na confecção das tabelas e gráficos.

A todas as pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste projeto de pesquisa e desta dissertação e que, involuntariamente, deixaram de ser nominadas.

## RESUMO

**Contexto:** hiponatremia clinicamente significativa (HCS) é definida neste estudo como o sódio sérico inferior a 130mEq/L por dois ou mais dias consecutivos. É o distúrbio hidroeletrólítico mais comum que acomete o paciente cirrótico, com importante impacto na sobrevida livre de transplante. A repercussão desse distúrbio eletrólítico em crianças com cirrose secundária à atresia biliar (AB) tem sido pouco estudada. **Objetivos:** avaliar a prevalência de hiponatremia hipervolêmica e estimar a sobrevida livre de transplante em até 90 dias após o desenvolvimento deste evento em crianças e adolescentes cirróticos por AB listados para transplante hepático e que foram acompanhados na unidade de gastroenterologia e hepatologia infantil de um hospital terciário. **Metodologia:** este é um estudo descritivo, baseado na análise de dados históricos. Foram revisados os prontuários eletrônicos de todos os pacientes com idade até 18 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com cirrose (critérios clínico-laboratorial, ultrassonográfico e/ou histológico), que entraram em lista de espera para transplante de fígado entre janeiro de 2000 a dezembro de 2018. O diagnóstico de AB foi confirmado por colangiografia transoperatória e/ou histologia hepática. **Resultados:** ao total, 128 pacientes cirróticos foram listados para transplante hepático. A frequência geral de hiponatremia hipervolêmica foi de 30,5% (39/128): 10,2% (13/128) eram hiponatrêmicos na entrada em lista; 20,3% (26/128) desenvolveram hiponatremia durante o período de observação e foram incluídos na análise subsequente. A sobrevida actuarial livre de transplante foi de 83,3%. Pacientes hiponatrêmicos tiveram uma menor sobrevida livre de transplante, independentemente do tempo de duração do desequilíbrio do sódio ( $p=0,00$ ) e essa diferença foi mais evidente naqueles que permaneceram hiponatrêmicos por pelo menos dois dias consecutivos. Após análise multivariada, Taxa de filtração glomerular ( $P=0,00$ , RR= 0,96, IC 95%= 0,94 – 0,99), escore Z IMC para Idade ( $P=0,02$ , RR= 0,59, IC 95%= 0,39 – 0,91), INR ( $P=0,00$ , RR= 1,43, IC 95%= 1,17 – 1,74) e Sódio ( $P=0,04$ , RR= 0,91, IC 95%= 0,84 – 0,99)

foram independentemente associados à sobrevida livre de transplante. **Conclusão:** valores de sódio sérico < 130mEq/L por dois ou mais dias é preditor de mortalidade e tem impacto sobre a sobrevida livre de transplante.

**Palavras-chave:** Atresia biliar. Cirrose. Hiponatremia hipervolêmica. Sobrevida.



## ABSTRACT

**Background:** Clinically significant hyponatremia (HCS) is defined in this study as serum sodium below 130mEq / L for two or more consecutive days. It is the most common hydroelectrolytic disorder affecting the cirrhotic patient, with significant impact on transplant-free survival. The repercussion of this electrolyte disorder in children with cirrhosis secondary to biliary atresia (AB) has been poorly studied. **Objectives:** To evaluate the prevalence of hypervolemic hyponatremia and to estimate transplant-free survival within 90 days after the development of this event in cirrhotic AB cirrhotic children and adolescents listed for liver transplantation who were followed in the gastroenterology and childhood hepatology unit of a tertiary hospital. **Methodology:** This is a descriptive study based on the analysis of historical data. We reviewed the electronic medical records of all patients up to 18 years of age, of both sexes, diagnosed with cirrhosis (clinical, laboratory, ultrasound and / or histological criteria), who were placed on the liver transplant waiting list between January 2000. December 2018. The diagnosis of BA was confirmed by intraoperative cholangiography and / or liver histology. **Results:** A total of 128 cirrhotic patients were listed for liver transplantation. The overall frequency of hypervolemic hyponatremia was 30.5% (39/128): 10.2% (13/128) were hyponatremic on the list entry; 20.3% (26/128) developed hyponatremia during the observation period and were included in the subsequent analysis. Transplant-free actuarial survival was 83.3%. Hyponatremic patients had shorter transplant-free survival, regardless of the duration of sodium imbalance ( $p = 0.00$ ) and this difference was more evident in those who remained hyponatremic for at least two consecutive days. After multivariate analysis, glomerular filtration rate ( $P = 0.00$ ,  $RR = 0.96$ ,  $95\% \text{ CI} = 0.94 - 0.99$ ), Z BMI Age score ( $P = 0.02$ ,  $RR = 0.59$ ,  $95\% \text{ CI} = 0.39 - 0.91$ ), INR ( $P = 0.00$ ,  $RR = 1.43$ ,  $95\% \text{ CI} = 1.17 - 1.74$ ) and Sodium ( $P = 0.04$ ,  $RR = 0.91$ ,  $95\% \text{ CI} = 0.84 - 0.99$ ) were independently associated with transplant-free

survival. **Conclusion:** serum sodium values  $<130\text{mEq / L}$  for two or more days is a predictor of mortality and has an impact on transplant-free survival.

**Keywords:** Biliary atresia. Cirrhosis. Hypervolemic hyponatremia. Survival.

## **LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO**

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 – Mecanismo de ação do hormônio antidiurético sobre a reabsorção de sódio e água na cirrose..... | 17 |
| Figura 2 – Mecanismo de formação da ascite na cirrose.....  | 24 |
| Figura 3 – Desenho do estudo.....   | 29 |

## **LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO**

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 – Desenho do estudo.....   | 44 |
| Figura 2 – Curva de sobrevida livre de transplante de acordo com o nível sérico de sódio pelo método de Kaplan- Meier ..... | 50 |

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 – Características da coorte .....  | 48 |
| Tabela 2 – Disposição dos pacientes hiponatrêmicos $\geq 2$ dias consecutivos ao final do período de estudo .....   | 49 |
| Tabela 3 – Risco de mortalidade conforme o tempo de duração da hiponatremia.....  | 51 |
| Tabela 4 – Análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes listados para transplante hepático e morte em 90 dias após entrada em lista:.....  | 52 |
| Tabela 5 –Análise multivariada das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes listados para transplante hepático e morte em 90 dias após entrada em lista ..... | 53 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

AB – Atresia biliar

ADH / HAD – Hormônio antidiurético

ANP - Peptídeo natriurético atrial

CEC – Compartimento extracelular

CIC – Compartimento intracelular

CO – Monóxido de carbono

DP – Desvio Padrão

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HCS – Hiponatremia clinicamente significativa

HD – Hiponatremia dilucional

INR – Relação normalizada internacional para o tempo de protrombina

IQ – Intervalo Interquartil

KTTP – Tempo de tromboplastina parcialmente ativada

NO – Óxido nítrico

PA – Pressão arterial

RR – Risco relativo

SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona

TFG – Taxa de filtração glomerular

TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética

TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica

SD – Standard deviation

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....   | 14 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA.....  | 16 |
| 2.1 FISILOGIA DO SÓDIO.....  | 16 |
| 2.1.1 <b>Distúrbios hidroeletrólíticos no paciente cirrótico</b> .....                         | 18 |
| 2.2 HIPONATREMIA HIPERVOLÊMICA OU DILUCIONAL.....  | 19 |
| 2.3 CIRROSE.....   | 23 |
| 3. JUSTIFICATIVA.....  | 25 |
| 4. QUESTÃO DE PESQUISA.....  | 26 |
| 5. HIPÓTESE.....   | 26 |
| 6. OBJETIVOS.....  | 26 |
| 6.1 OBJETIVO GERAL.....  | 26 |
| 6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....   | 27 |
| 7. MATERIAIS E MÉTODOS.....  | 27 |
| 7.1 DESENHO DO ESTUDO (FIGURA 1):.....   | 27 |
| 7.2 PACIENTES.....   | 27 |
| 7.3 DEFINIÇÃO DE HIPONATREMIA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA.....                                  | 27 |
| 7.4 FATORES ASSOCIADOS À HIPONATREMIA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA.....                          | 28 |
| 7.5 PELD-SÓDIO VERSUS PELD ORIGINAL.....   | 29 |
| 7.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....   | 30 |
| 7.7 ASPECTOS ÉTICOS.....   | 30 |
| 8. CONCLUSÕES.....   | 31 |
| 9. REFERÊNCIAS.....  | 31 |
| 10. ARTIGO ORIGINAL.....   | 38 |
| ANEXO 1 – TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR.....  | 61 |
| ANEXO 2 – CHILD-PUGH.....  | 62 |
| ANEXO 3 – FÓRMULA PARA CÁLCULO DO MELD ( <i>MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE</i> ).....       | 63 |
| ANEXO 4 – FÓRMULA PARA CÁLCULO DO PELD ( <i>PEDIATRICAL FOR END-STAGE LIVER DISEASE</i> )..... | 64 |

## 1. INTRODUÇÃO

Assim como na população adulta, o curso da doença hepática crônica na criança compreende estágios diferentes, variando de um período assintomático a um estado descompensado. A cirrose descompensada está associada a um alto risco de complicações e de morte a curto prazo (BRUNO *et al.*, 2013).

A homeostase do sódio, em especial a hiponatremia, indica desenvolvimento de descompensação hepática e é um problema comum em pacientes com cirrose e doença hepática terminal (HUDCOVA *et al.*, 2014). Nesse contexto, ela é definida como a concentração sérica de sódio inferior a 130mEq/L (CAREY *et al.*, 2010) e representa um estado de retenção excessiva de água, sendo um sinal de falha circulatória iminente (JOHN; THULUVATH, 2015).

Usando esta definição, a prevalência de hiponatremia em pacientes cirróticos relatada em um grande estudo de Angeli *et al.*, 2006, que envolveu os continentes asiático, europeu e americano do sul e do norte, foi de 22%. No entanto, se fosse utilizado um limiar de Na < 135mEq/L, que é a definição de hiponatremia na ausência de cirrose, a prevalência atingiria 49,4%.

A hiponatremia pode ser classificada em hipervolêmica, euvolêmica ou hipovolêmica, assim como também pode ser definida como aguda ou crônica. É o distúrbio hidroeletrólítico mais comum nos cirróticos, está associada ao aumento da morbimortalidade, sendo um preditor independente de mortalidade em pacientes em estágio avançado da doença, tanto antes quanto após o transplante hepático (GUEVARA, GINÉS, 2010; SINHA, KO, 2015).

O MELD (*Model end-stage liver disease*) é um sistema de pontuação usado para medir a gravidade da doença hepática crônica em pacientes maiores de 12 anos e é utilizado para priorizar a alocação de enxertos de fígado. A bilirrubina sérica do paciente, a creatinina e o tempo de protrombina estimado pela relação normalizada internacional (INR) são inseridos em

uma função de probabilidade de regressão logística que prediz o risco de mortalidade de pacientes cirróticos em um período de 3 meses. Para melhorar a precisão desse escore, e como a hiponatremia foi reconhecida como um preditor independente de mortalidade nos pacientes cirróticos, inseriu-se o nível de sódio sérico ao MELD, gerando o MELD-Na. Em 2016, a Rede Unida para Compartilhamento de Órgãos nos Estados Unidos determinou formalmente que o escore MELD-Na substituiria o escore MELD (CHENG *et al.*, 2018). No entanto, a concentração sérica de sódio pode diminuir com a sobrecarga hídrica e com o uso de diuréticos e, portanto, pode ser manipulada, gerando alguma vantagem para os pacientes selecionados que aguardam o transplante hepático (CIMEN *et al.*, 2015). É importante destacar que as intervenções descritas podem normalizar o valor do sódio sérico, mas que elas têm pouco efeito sobre a gravidade, o prognóstico da doença e a sobrevida do paciente (LEISE, CARDENAS, 2018; MACHICAO *et al.*, 2017). Em pediatria, temos conhecimento de dois estudos que acrescentaram o sódio ao critério PELD (*Pediatric end-stage liver disease*), utilizado para alocação de fígado para menores de 12 anos. Os resultados desses estudos são discordantes (CAREY *et al.*, 2010; PUGLIESE *et al.*, 2014).

Em nosso estudo, concentramo-nos nos casos de hiponatremia que ocorre no contexto de um soro hipo-osmolar e no aumento do volume de líquido extracelular, a chamada hiponatremia hipervolêmica (LEISE, CARDENAS, 2018). A escassa e conservadora literatura pediátrica sobre esse assunto considera hiponatrêmicos aqueles cirróticos com sódio inferior a 130mEq/L por 7 ou mais dias consecutivos (CAREY *et al.*, 2010; PUGLIESE *et al.*, 2014). Neste trabalho, consideramos hiponatrêmicos clinicamente significativos aqueles pacientes com sódio inferior a 130mEq/L por 2 ou mais dias, assim como é definido na população adulta (JIMÉNEZ *et al.*, 2017). Além disso, escolhemos uma população homogênea para o estudo – os cirróticos devido à atresia biliar (AB), que é a principal causa de transplante hepático infantil.



Procuramos identificar também os fatores de risco associados ao óbito em 90 dias após o desenvolvimento deste evento não raro e associado às altas morbidade e mortalidade.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 FISIOLOGIA DO SÓDIO**

O equilíbrio metabólico do sódio e da água é de fundamental importância para a homeostasia dos fluidos corporais e para a preservação da vida. O hormônio antidiurético (ADH) tem importância relevante na manutenção desse equilíbrio.

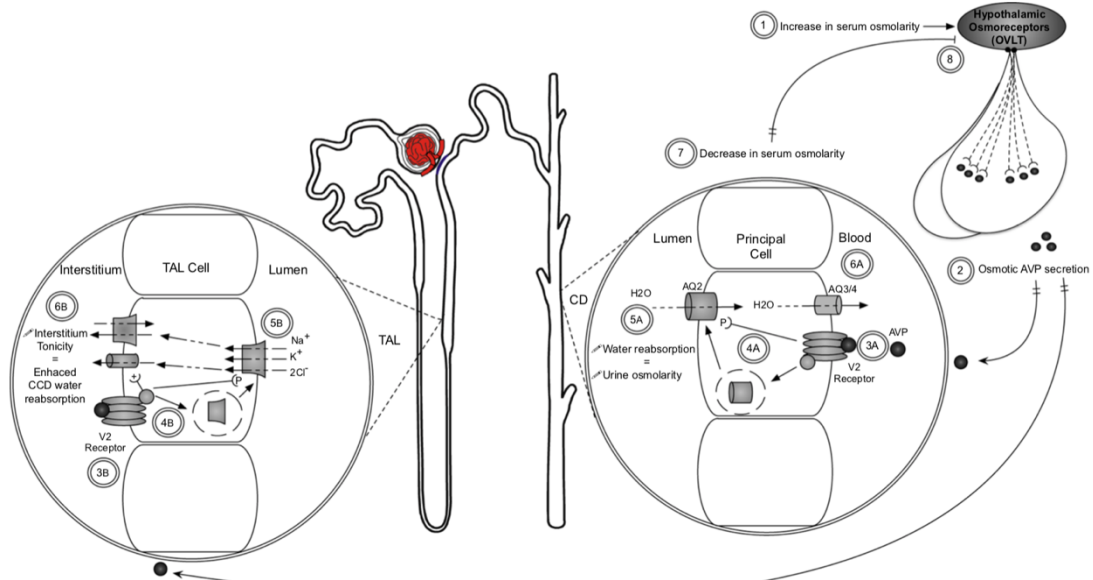
Dois terços da água corporal total situam-se no compartimento intracelular (CIC) e um terço no compartimento extracelular (CEC). O sódio é o principal íon do CEC e é o que determina o seu volume (HALPERIN; KAMEL; GOLDSTEIN, 2010)

A concentração de sódio no CEC (ou seja, a quantidade de sódio em relação à água) reflete o volume intracelular, pois ela se move livremente através das membranas celulares, em direção ao equilíbrio osmótico. Dessa forma, a hiponatremia indica diminuição do conteúdo de sódio em relação à água, o que acarreta edema celular (HIRSCHHEIMER, 2017).

O hormônio antidiurético é sintetizado nos neurônios dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo, é metabolizado nos rins e no fígado e armazenado e secretado pela neuro-hipófise, em resposta ao aumento da osmolaridade plasmática e à diminuição da volemia. A ação intracelular renal do ADH dá-se nas células endoteliais dos ductos coletores. Existem dois receptores para o ADH: vasopressina – 1 (V1) e vasopressina – 2 (V2). No túbulo distal e no ducto coletor, o ADH liga-se aos receptores específicos V2 na membrana basolateral, ativando a adenilciclase, com aumento da concentração intracelular de AMP cíclico, que ativa a proteínquinase A (PKA). A PKA aumenta a permeabilidade da membrana à água, por meio da inserção de canais de água (aquaporinas) na membrana luminal das células epiteliais do túbulo coletor (GINÉS; GUEVARA, 2008). Além de aumentar a permeabilidade à água,

facilitando a sua reabsorção, quando o AHD se liga aos receptores V1, ocorre vasoconstrição, com aumento da pressão arterial (PA) (JIMÉNEZ *et al.*, 2017) (figura 1).

**Figura 1 – Mecanismo de ação do hormônio antidiurético sobre a reabsorção de sódio e água na cirrose**



Fonte: JIMÉNEZ *ET AL.* (2017)

A normonatremia varia entre 135 – 145mEq/L. O balanço de sódio depende de sua ingestão e de sua excreção ou retenção em nível renal. Variações no conteúdo de sódio repercutem sobre a volemia. Quando há sobrecarga de sódio, o CEC sofre expansão e ocorre hipervolemia. Quando o conteúdo de sódio diminui, o CEC sofre contração e ocorre hipovolemia. Barroreceptores, localizados nos vasos centrais, são sensíveis a alterações no volume circulante e, com a ajuda de mediadores, como a angiotensina II, a aldosterona e os peptídeos natriuréticos, estimulam ou inibem a reabsorção de sódio (HIRSCHHEIMER, 2017).

Em situações normais, mais de 90% do sódio filtrado deve ser reabsorvido para manter o balanço desse mineral no organismo. No túbulo proximal, ocorre aproximadamente dois terços da reabsorção de sódio. Esse segmento é permeável à água, então a osmolaridade luminal é igual a do CEC (HALPERIN; KAMEL; GOLDSTEIN, 2010).

Na alça ascendente de Henle a reabsorção de sódio depende da sua concentração luminal, é estimulada pela ação do ADH e ocorre ativamente por meio do cotransportador sódio/potássio/cloro. No túbulo distal, a reabsorção de sódio está acoplada ao cotransporte ativo de cloro. Esse segmento é praticamente impermeável à água.

No ducto coletor, há reabsorção de sódio e de cloro, em troca da secreção tubular de potássio e de hidrogênio. Em situações de hipovolemia, a aldosterona age reabsorvendo sódio. Já em situações de hipervolemia, há liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP), que inibe a reabsorção de sódio (HIRSCHHEIMER, 2017).

### 2.1.1 Distúrbios hidroeletrólíticos no paciente cirrótico

Os distúrbios eletrolíticos e ácido-base são comuns no cenário de doença hepática terminal, como resultado dos mecanismos inerentes à doença em si e das intervenções terapêuticas necessárias (JIMÉNEZ *et al.*, 2017). Dentre as alterações eletrolíticas, os distúrbios do sódio são os que apresentam o maior impacto no paciente com doença hepática avançada (AHYA *et al.*, 2006).

Em um estado compensado, o paciente cirrótico mantém um estado eletrolítico e ácido-básico quase normal, mas esse equilíbrio delicado pode ser interrompido pela progressão da doença, infecção ou intervenção farmacológica (JIMÉNEZ *et al.*, 2017).

De acordo com o volume presente no CEC do indivíduo com hiponatremia, esta pode apresentar-se de três formas: hipervolêmica (que é observada no contexto da cirrose e será abordada a seguir), euvolêmica e hipovolêmica.

A hiponatremia hipovolêmica ocorre quando há um déficit de sódio e de água, causando depleção do volume do CEC, resultando na secreção de vasopressina e na diminuição da excreção de água livre (ELHASSAN; SCHRIER, 2011).

A hiponatremia euvolêmica ocorre nos casos de secreção inapropriada do ADH, na qual há estimulação da secreção de vasopressina, resultando na diminuição da excreção de água livre. Nessa situação, o balanço de sódio fica inalterado (ELHASSAN; SCHRIER, 2011).

## 2.2 HIPONATREMIA HIPERVOLÊMICA OU DILUCIONAL

A hiponatremia hipervolêmica é um evento comum no curso da cirrose descompensada. Está relacionada à incapacidade da excreção renal de água livre de soluto, a qual é desproporcional à retenção de sódio (KRAG *et al.*, 2010). O principal mecanismo fisiopatológico envolvido provavelmente seja a retenção não osmótica do ADH.

Em indivíduos saudáveis, o aumento da ingestão de sódio é rapidamente compensado por um aumento na sua excreção renal. Na maioria dos estados edematosos ocorre um desequilíbrio desse mecanismo e o sódio é retido, a despeito da expansão progressiva do volume plasmático e do fluido extracelular (GINÉS; GUEVERA, 2008)

A hiponatremia na cirrose é causada por um distúrbio circulatório generalizado, cujas características incluem vasodilatação, hipertensão portal, resistência vascular sistêmica reduzida, aumento do débito cardíaco e hipotensão sistêmica (KASHANI *et al.*, 2008). A hipertensão portal leva ao aumento dos níveis de óxido nítrico (NO), que promove vasodilatação esplâncnica clinicamente manifestada por uma diminuição da pressão arterial (PA), que é percebida como uma diminuição no volume arterial efetivo pelos rins e pelos barorreceptores de grandes vasos. Isso, por sua vez, ativa o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e a liberação não-osmótica de vasopressina, com subsequente retenção de sódio e água, promovendo o aparecimento de ascite e da hiponatremia hipervolêmica (JIMÉNEZ *et al.*, 2017)

A hipotensão ativa os barorreceptores e faz com que o hipotálamo libere o HAD. A retenção de água resultante, mediada pelos receptores V2 da vasopressina nos ductos coletores, leva à hipo-osmolalidade sistêmica e à hiponatremia (HEUMAN, 2011). Nos estágios iniciais

da doença, quando a vasodilatação arteriolar esplâncnica é moderada e o sistema linfático consegue drenar para a circulação sistêmica um maior volume de linfa, o hipofluxo arteriolar é compensado por períodos transitórios de retenção de sódio. A absorção renal de sódio e água aumenta o volume plasmático, suprimindo o estímulo à antinatriurese.

À medida que a doença progride, o aumento da água corporal total, associado ao aumento da resistência portal e à vasodilatação esplâncnica intensa, ocasiona um aumento na pressão hidrostática vascular e a consequente retenção renal de sódio e de água como resposta a um continuado estímulo sistêmico vasoconstritor. Concomitantemente, a reduzida capacidade de síntese do fígado leva à hipoalbuminemia e à consequente diminuição da pressão oncótica intravascular. O fluido retido nessa situação excede a capacidade de drenagem linfática e vaza para a cavidade peritoneal como ascite e/ou para o interstício como edema. Isso resulta na liberação constante de vasopressina e na ativação do SRAA, com subsequente retenção de sódio e água (GUEVARA; GINÉS, 2010).

A hiponatremia hipervolêmica normalmente acomete cirróticos em estágio avançado da doença, que não são desidratados, que possuem uma concentração sérica de sódio diminuída, um volume plasmático aumentado, ascite e edema (KIM; LEE, 2013). A repercussão sistêmica está frequentemente mascarada pelas complicações da cirrose descompensada. No entanto, ressalta-se, principalmente, as consequências desta sobre o sistema nervoso central.

Quando a hiponatremia é iniciada, a diminuição da osmolalidade sérica leva ao deslocamento da água transcelular e ao edema dos astrócitos. Quando se desenvolve rapidamente, a capacidade de adaptação cerebral é excedida, o que pode resultar em edema cerebral (VERBALIS *et al.*, 2013). Embora todas as células sejam afetadas, as manifestações clínicas são principalmente neurológicas, devido ao espaço limitado para expansão de volume intracraniano (JIMÉNEZ *et al.*, 2017). Já nos cirróticos, a retenção de água livre e o acúmulo

de amônia são processos crônicos, motivo pelo qual esses pacientes raramente desenvolvem sintomas neurológicos (SINHA; KO, 2015).

Nenhum dado sugere que o método usado para corrigir a hiponatremia influencie nas complicações decorrentes da correção excessivamente rápida (VERBALIS *et al.*, 2013; NAGLER *et al.*, 2018). Sabe-se que a adaptação cerebral a um ambiente hipotônico representa uma ameaça importante porque a correção  $\geq 12\text{mEq/L}$  em 24 horas pode desencadear uma mudança osmótica que quebra a barreira hematoencefálica e promove a apoptose de oligodendrócitos (células produtoras de mielina do SNC), uma lesão conhecida como síndrome de desmielinização osmótica (STERNS *et al.*, 2015), que pode ser irreversível e fatal. Ela ocorre dois a sete dias após a correção rápida do sódio sérico e o método ideal para o diagnóstico é a ressonância nuclear magnética cerebral. Idealmente, deve-se evitar a correção do sódio sérico  $\geq 8\text{mEq/L}$  em um período de 24 horas (LEISE, CADERNAS, 2017; SINGH, FUGATE, RABINSTEIN, 2014).

A hiponatremia na cirrose geralmente desenvolve-se lentamente e é bem tolerada. As células do cérebro e de outros locais se adaptam ao ambiente hipo-osmolar durante dias ou semanas, reduzindo o conteúdo de soluto osmoticamente ativo. Por esse motivo, a correção da hiponatremia crônica nos cirróticos, em si, é controversa, uma vez que há poucas evidências que a correção desta, sem a melhora do distúrbio circulatório subjacente, possa melhorar a sobrevivência do paciente (JIMÉNEZ *et al.*, 2017).

Portanto, sabe-se que, até o momento, não existem estratégias para a correção da hiponatremia no paciente cirrótico bem definidas (VERBALIS *et al.*, 2013), mas que, de um modo geral, o tratamento pode ser dividido em dois grupos: 1) aqueles que reduzem o excesso de água livre e corrigem a hiposmolalidade; 2) aqueles que suprimem a secreção de vasopressina e abordam a desordem hemodinâmica subjacente (AHLUWALIA *et al.*, 2015).

Nos pacientes assintomáticos, a correção rotineira da hiponatremia não é recomendada (JOHN; THULUVATH, 2015).

O primeiro grupo tem como mecanismo de ação a indução de um balanço hídrico negativo e consiste na restrição de volume. Essa estratégia é considerada o padrão ouro no tratamento da hiponatremia hipervolêmica. No entanto, devido a dificuldades na adesão do paciente, sua eficiência é limitada (CARDENAS *et al.*, 2014). Outro tratamento dessa categoria é a administração de albumina.

Já o segundo grupo, por sua vez, engloba a administração de bloqueadores seletivos dos receptores V2 do hormônio antidiurético, os vaptans. Os vaptans produzem uma diluição da urina através da excreção de água livre, o que leva ao aumento do sódio sérico e da osmolalidade (POSE *et al.*, 2017). Eles podem produzir uma melhora sustentada da hiponatremia, mas o papel dessas medicações na doença hepática avançada e crônica ainda precisa ser estabelecido, pois são caras e podem induzir lesão hepática, se usadas por mais de 30 dias. Além disso, não há evidências sólidas sobre os seus benefícios (JIMÉNEZ *et al.*, 2017), especialmente na população pediátrica.

Os pacientes hiponatrêmicos que serão submetidos ao transplante hepático também devem ter seus valores de sódio sérico corrigidos porque a hiponatremia peritransplante está associada a complicações neurológicas pós-transplante. No transoperatório, tanto os hemoderivados quanto os fluidos de ressuscitação volêmica, podem causar aumentos rápidos na natremia. Uma nova modalidade terapêutica, que permite uma correção gradual da hiponatremia, é a hemofiltração venovenosa contínua com métodos dilucionais para correção do sódio (NAGAI; MOOKA; PATEL, 2018). Essa terapêutica parece promissora, mas ainda são necessários novos estudos para avaliação de sua eficácia e segurança.

### 2.3 CIRROSE

A cirrose representa o estágio final da maioria das doenças hepáticas crônicas. Trata-se de um estado dinâmico cujo insulto inicial é a lesão hepatocitária, a qual gera fibrose, culminando, por fim, na formação de nódulos regenerativos (LIOU, 2014; GARCIA-TSAO *et al.*, 2010). À medida que essas alterações progridem, há liberação irregular de oxigênio, nutrientes e metabólitos em diversas áreas do fígado, o que pode perpetuar o processo cirrogênico mesmo na ausência do insulto inicial (RAHIMI; ROCKEY, 2013).

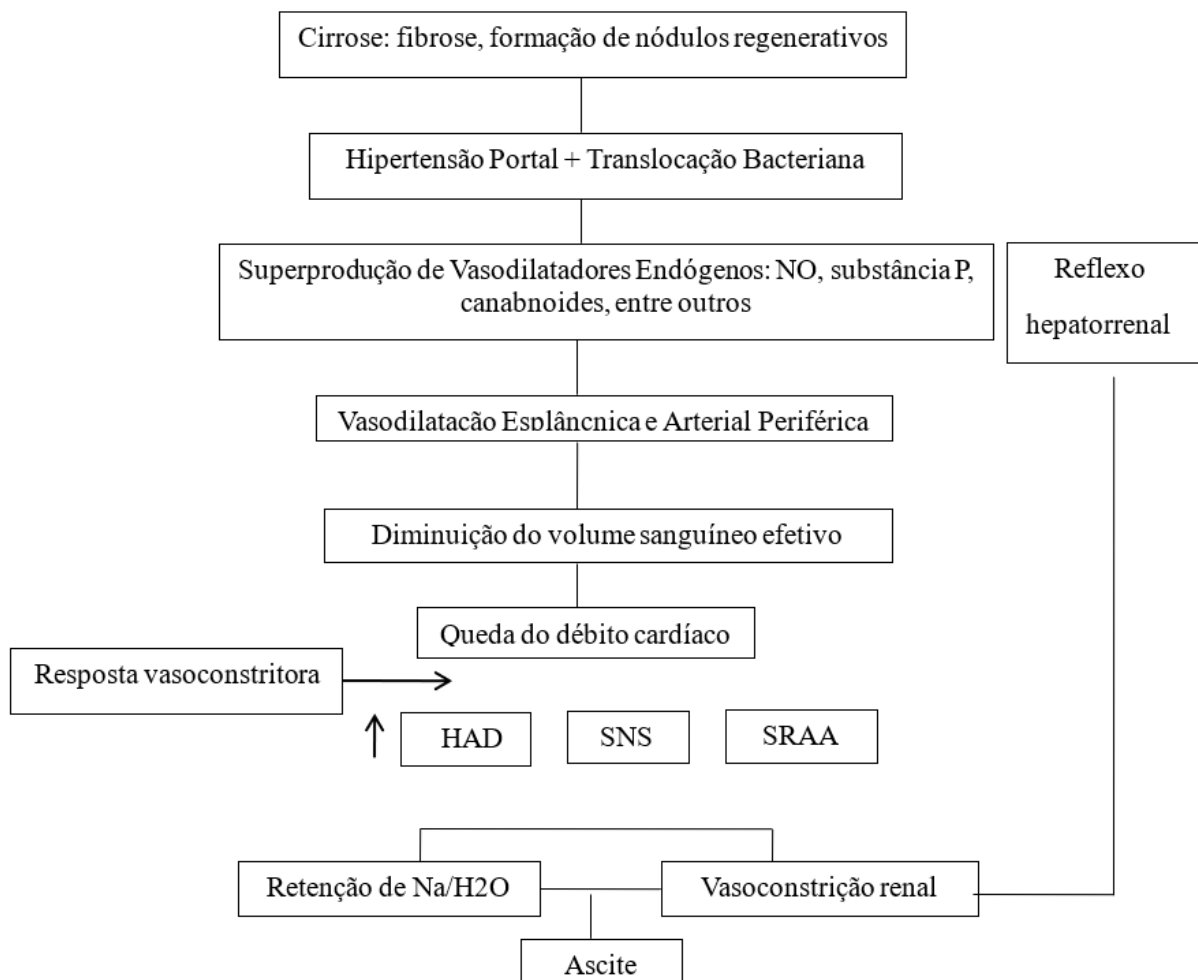
As alterações sistêmicas observadas nos pacientes cirróticos estão associadas ao desenvolvimento de um estado hiperdinâmico decorrente da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do sistema nervoso simpático e da secreção não osmótica do hormônio antidiurético. A estimulação desses sistemas resulta em vasoconstrição da artéria renal, gerando retenção de sódio e expansão de volume (LUBEL *et al.*, 2008; KOCKERLING *et al.*, 2019). A síndrome circulatória hiperdinâmica, típica do cirrótico, é caracterizada por aumento do débito cardíaco e da frequência cardíaca e por redução da resistência vascular sistêmica, o que gera baixa pressão arterial (BOLOGNESI *et al.*, 2014) (figura 2). A partir das vasodilatações esplâncnica e periférica, há redução do volume sanguíneo arterial efetivo e, por conseguinte, uma diminuição do fluxo renal nesses pacientes (LUBEL *et al.*, 2008; BOLOGNESI *et al.*, 2014; KOCKERLING *et al.*, 2019).

A principal causa de cirrose e de transplante hepático pediátrico é a atresia biliar. Trata-se de uma colangiopatia obliterante inflamatória congênita, caracterizada pela obstrução parcial ou completa dos ductos biliares intra e extra-hepáticos (GALLO, ESQUIVEL, 2013; BEZERRA *et al.*, 2014; WEHRMAN *et al.*, 2019). Essa é uma doença rara, típica do período neonatal, que, do ponto de vista clínico, caracteriza-se por icterícia colestática, iniciada ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida, apresentando-se com hepatomegalia, colúria e acolia persistentes (WEHRMAN *et al.*, 2019). O tratamento consiste na reconstituição do fluxo



biliar através da hepatoportoenterostomia por equipe cirúrgica experiente e em tempo hábil (entre 45-60 dias de vida). Embora essa abordagem seja considerada o padrão-ouro em todo o mundo, há considerável variação na sua eficácia (WONG; DAVENPORT, 2019). Apesar de grandes avanços no entendimento da patogênese da AB, a história natural da doença implica na progressão para cirrose e suas complicações (BIJL *et al.*, 2013; DE SOUZA *et al.*, 2014; ZHAO; LONG; XIA, 2014; BEZERRA *et al.*, 2018). Infelizmente, há poucas evidências de alta qualidade sobre o manejo.

**Figura 2 – Mecanismo de formação da ascite na cirrose**



HAD = Hormônio Antidiurético; SNS = Sistema Nervoso Simpático; SRAA = Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Fonte: Adaptado de KASHANI *ET AL.* (2008)

Há um comprometimento progressivo da via biliar intra-hepática, gerando precocemente ascite e varizes esofagogástricas e evoluindo para hipertensão portal (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2018; WEHRMAN *et al.*, 2019; KASAHARA *et al.*, 2017). Lactentes com AB diagnosticados tardiamente ou aqueles submetidos a hepatoportoenterostomia, mas que não obtém drenagem biliar adequada, progridem para insuficiência hepática e cirrose colestática, necessitando precocemente de transplante hepático.

Como nos pacientes adultos e nas crianças com cirrose de origem não biliar, a transição para descompensação pode ser devido à progressão da doença hepática subjacente ou a um insulto agudo sobreposto (HARRISON, 2015; MOORE; THIEL, 2013; YWAKIRI, 2014). Entretanto a assertiva “crianças não são adultos pequenos” é especialmente verdadeira para pacientes pediátricos com doença hepática crônica descompensada, devido a diferenças marcantes ditadas pela imaturidade da função hepática, pelo comprometimento nutricional durante o período de desenvolvimento e pela maior suscetibilidade aos distúrbios hidroeletrólíticos (HAAFIZ, 2017). Nesse contexto ressalta-se a importância da hiponatremia. Temos conhecimento de duas publicações sobre o tema que contemplam um número apreciável de pacientes, em que a população em estudo era heterogênea, que envolvia predominantemente crianças com atresia biliar, doenças autoimunes e distúrbios genético-metabólicos e em que os desfechos foram medidos apenas nos pacientes que apresentaram sódio sérico  $< 130\text{mEq/L}$  por 7 ou mais dias (PUGLIESE *et al.*, 2014; CAREY *et al.*, 2010). Em ambos os estudos a hiponatremia esteve associada, de forma independente, à mortalidade pré-transplante.

### **3. JUSTIFICATIVA**

A hiponatremia é o mais frequente distúrbio eletrolítico observado nos pacientes com cirrose descompensada e está associada a alta mortalidade em 90 dias nos pacientes com sódio

sérico  $< 130\text{mEq/L}$ , em no mínimo, dois dias consecutivos (JOHN; THULUVATH, 2015; JIMÉNEZ *et al.*, 2017; LEISE; CARDENAS, 2017).

Além de ser pouco descrita na população cirrótica pediátrica, o ponto de corte atualmente usado para definição de hiponatremia hipervolêmica nas crianças é muito maior que o usado para a população adulta, que tem maior conhecimento sobre o assunto.

#### **4. QUESTÃO DE PESQUISA**

Qual a prevalência da hiponatremia hipervolêmica (definida como sódio sérico  $< 130\text{mEq/L}$  por no mínimo 2 dias consecutivos) e o impacto dela na sobrevida dos pacientes pediátricos com AB e cirrose descompensada, comparativamente ao critério previamente utilizado na literatura?

#### **5. HIPÓTESE**

A prevalência de hiponatremia hipervolêmica em pacientes pediátricos, com AB e cirrose descompensada em nosso meio, considerando o critério acima descrito, é superior a 26%, conforme definido no estudo de Carey *et al.*, 2014 e tem impacto na sobrevida superior à dos pacientes normonatrêmicos.

#### **6. OBJETIVOS**

##### **6.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a prevalência de hiponatremia hipervolêmica em pacientes com diagnóstico de cirrose secundária à AB, em lista de transplante hepático, acompanhados na Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica de um hospital universitário terciário; estimar a mortalidade associada a hiponatremia persistente por período de 1 dia, 2-6 dias e maior ou igual a 7 dias; e determinar possíveis fatores associados à sobrevida livre de transplante.

## 6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Caracterizar a amostra de pacientes quanto às suas características demográficas;
- 2) Descrever a prevalência das complicações associadas à hiponatremia hipervolêmica;
- 3) No momento do diagnóstico de hiponatremia hipervolêmica, avaliar os fatores preditores de sobrevida livre de transplante.

## 7. MATERIAIS E MÉTODOS

### 7.1 DESENHO DO ESTUDO (FIGURA 1):

Foi realizado um estudo de coorte baseado na análise histórica de prontuários eletrônicos de pacientes com AB, acompanhados na Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2018.

### 7.2 PACIENTES

Foram incluídos pacientes com idade menor ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, portadores de cirrose secundária à AB, listados para transplante hepático. A partir dessas informações, foi criado um banco de dados específico para esta pesquisa, excluindo-se das análises os pacientes cujos registros estivessem incompletos.

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido a partir de características clínicas, ultrassonográficas, endoscópicas e/ou histológicas. A atresia biliar foi confirmada por histologia e por colangiografia transoperatória.

### 7.3 DEFINIÇÃO DE HIPONATREMIA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA

Foram revisados todos os registros dos pacientes incluídos por até 90 dias ou até o óbito, o transplante ou a perda de seguimento. Estimamos a frequência de hiponatremia (sódio

sérico  $< 130$  mEq/L) na entrada em lista e aquela desenvolvida durante o período de observação (frequência geral de hiponatremia). A partir dessa seleção, os pacientes foram classificados em normotramêmicos e hiponatrêmicos durante os seguintes períodos: 1 dia, 2-6 dias e 7 ou mais dias consecutivos. A sobrevida livre de transplante foi determinada para cada classe de pacientes e comparada. Consideramos hiponatremia clinicamente significativa (HCS) naqueles pacientes com Na sérico  $< 130$  mEq/L por dois ou mais dias consecutivos, uma vez que ela foi estatisticamente associada à sobrevida livre de transplante e foi significativamente menor do que aquela observada no grupo de pacientes normonatrêmicos.

#### 7.4 FATORES ASSOCIADOS À HIPONATREMIA CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA

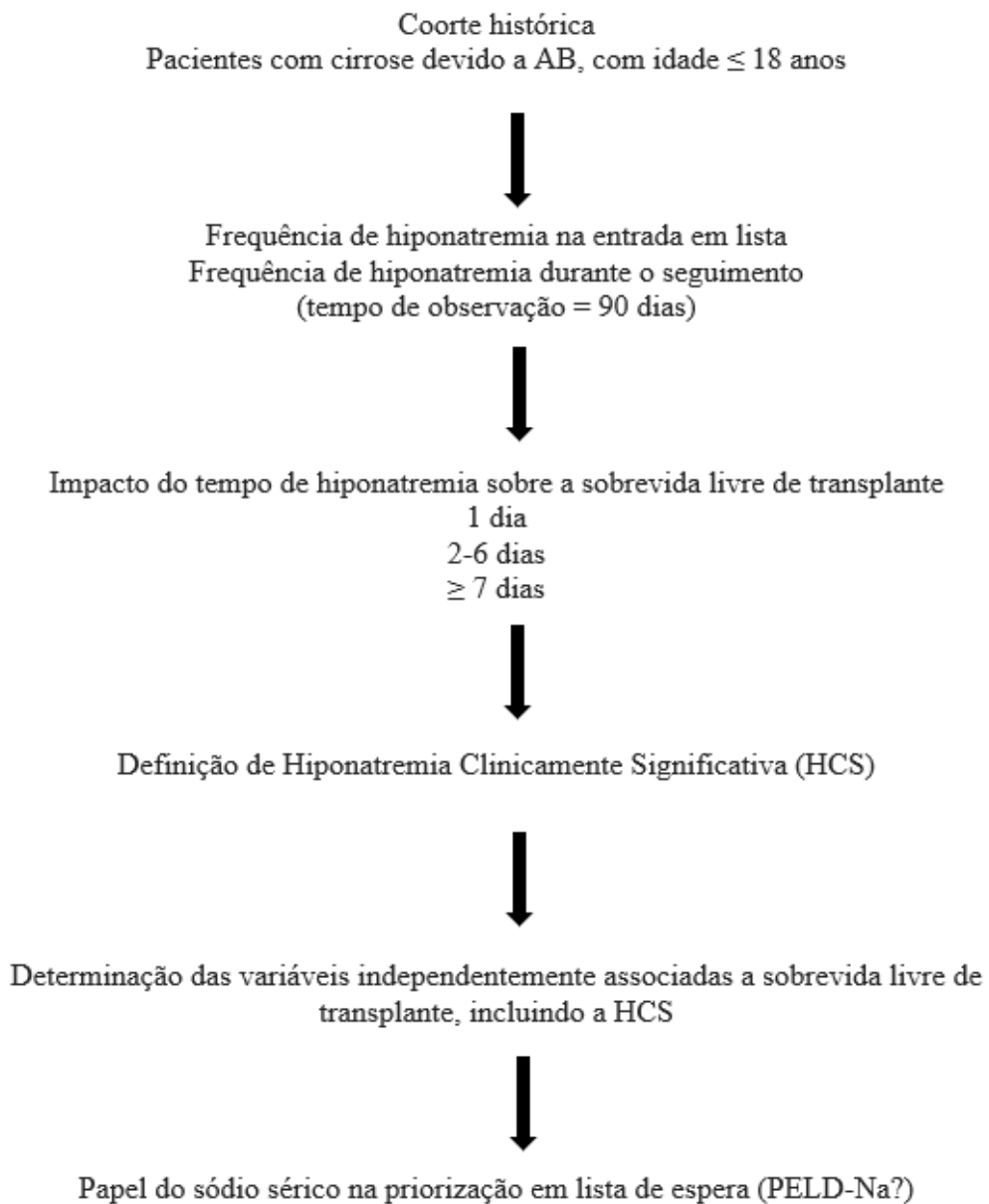
No momento da entrada em lista para transplante de fígado e durante o período de seguimento, os pacientes hiponatrêmicos tiveram as seguintes variáveis coletadas: idade; gênero; taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Schwartz; estado nutricional determinado pelo escore Z do IMC  $< -2$ ; hemorragia digestiva; tempo de protrombina estimado pelo INR; níveis séricos de bilirrubina total e albumina sérica; presenças de ascite, de peritonite bacteriana espontânea (PBE), de encefalopatia hepática (critério West Haven) e de hemorragia digestiva.

Para análise estatística, as variáveis foram categorizadas com base nos critérios de gravidade já existentes na literatura e também, com base em outro trabalho do nosso grupo que calculou a área sobre a curva ROC e estudou a mortalidade em pacientes com AB e ascite. Desta forma, os pontos de corte foram: idade (0-1 versus  $\geq 1$  ano); PELD ( $\leq 20$  versus  $> 20$ ), INR ( $< 1,7$  e  $\geq 1,7$ ); bilirrubina total ( $\leq 10$  versus  $> 10$  mg/dL); albumina sérica ( $< 2,8$  versus  $\geq 2,8$  g/dL) e sódio sérico ( $< 130$  versus  $\geq 130$  mEq/L). A desnutrição foi definida como escore Z do IMC para idade abaixo de  $-2$ , sendo utilizado o peso seco no paciente.

## 7.5 PELD-SÓDIO VERSUS PELD ORIGINAL

Com o objetivo de testar a capacidade do sódio em prever a sobrevida livre de transplante, incorporamos o sódio sérico dos pacientes a cada escore PELD, criando o escore PELD-sódio, o qual foi comparado com os resultados do PELD original (figura 3).

**Figura 3 – Desenho do estudo**



## 7.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram armazenados empregando-se o programa Excel, da Microsoft. Os cálculos estatísticos e a elaboração dos gráficos e das tabelas foram realizados pelo programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 20.0.

As variáveis contínuas foram expressas em médias e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, sendo comparadas com teste t de Student e teste U de Mann-Whitney, respectivamente. Variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e foram comparadas com o teste qui-quadrado de Person ou exato de Fisher. Para análise uni e multivariada foi realizada regressão de Cox e Kruskal-Wallis, conforme a presença de normalidade (teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov). Os dados foram censurados no momento do óbito ou do transplante hepático ou, ainda, quando a última informação sobre o status de vida foi obtida.

A probabilidade cumulativa de sobrevida categorizada pelo tempo de hiponatremia foi calculada usando o método de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas entre si pelo teste *log-rank*. Um valor de *P* inferior a 0,05 foi considerado significativo.

Para identificar os preditores independentes de sobrevida, as variáveis com um mínimo de 5% de significância ( $p < 0,05$ ) na análise univariada foram posteriormente incluídas em uma análise multivariada de risco proporcional de Cox ( $p < 0,05$ ).

A estatística C – avaliada pela determinação da área sob a curva (ROC) e por Nagelkerke  $R^2$  – foi utilizada para comparar o desempenho dos modelos PELD sódio e PELD original, como preditores da sobrevida livre de transplante. Esses dados estatísticos variam de 0-1, com o valor 1 indicando discriminação perfeita.

## 7.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido à avaliação quanto aos seus aspectos metodológicos e éticos e foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 17-0334.

## 8. CONCLUSÕES

1. Em nosso estudo, de um total de 128 crianças listadas para transplante hepático por cirrose secundária à atresia biliar, a frequência geral de hiponatremia foi de 30,5% (39/128);
2. A sobrevida actuarial livre de transplante foi de 83,3%.
3. Dentre as variáveis estudadas, taxa de filtração glomerular, escore Z IMC/idade, INR e sódio foram independentemente associados à sobrevida livre de transplante;
4. Os pacientes que permaneceram hiponatrêmicos por pelo menos 2 dias consecutivos tiveram uma menor sobrevida livre de transplante.

## 9. REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, V. *et al.*. Correction of hyponatremia improves cognition, quality of life, and brain edema in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 62, n. 1, p. 75 -82, jan. 2015.
- AHYA, S.N. *et al.*. Acid-base and potassium disorders in liver disease. **Seminars in Nephrology**, v. 26, n. 6, p. 466-470, nov. 2006.
- ANGELI, P. *et al.*. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. **Journal of Hepatology**. v. 44, n. 6, p.1535-1542, dez. 2006.
- ANGELI, P. *et al.*. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of *Ascites*. **Journal of Hepatology**, v 62, n 4, p. 968-974, dez. 2014.
- BEZERRA J.A. *et al.*. Biliary atresia: clinical and research challenges for the 21st century. **Hepatology**, 31 mar. 2018. DOI: 10.1002/hep.29905.
- BEZERRA, J.A *et al.*. Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial. **JAMA**, v. 311, n. 17, p.



1750-1759, maio 2014.

BIJL, E.J. *et al.*. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review. **Netherlands Journal of Medicine**, v.71, n. 4, p. 170-173, 2013.

BOLOGNESI, M. *et al.*. Splanchnic vasodilation and hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 10, p. 2555-2563, mar. 2014.

BRUNO, S. *et al.*. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 7, p. 1112-1122, jul. 2013.

CARDENAS, A. *et al.*. Hyponatremia influences the outcome of patients with acute-on-chronic liver failure: an analysis of the CANONIC study. **Critical Care**, v. 18, n. 6, p. 700-708, dez. 2014.

CAREY, R.G. *et al.*. Hyponatremia increases mortality in pediatric patients listed for liver transplantation. **Pediatric Transplantation**, v. 14, n. 1, p. 115-120, fev. 2010.

CHAPIN, C.A.; BASS L.M. Cirrhosis and portal hypertension in the pediatric population. **Clinical Liver Disease**, v. 22, n. 4, p. 735-752, nov. 2018.

CHANG, C.H. *et al.*. Accuracy of the Pediatric End-stage Liver Disease Score in Estimating Pretransplant Mortality Among Pediatric Liver Transplant Candidates. **JAMA Pediatric**, v. 172, n. 11, p. 1070-1077, set, 2018.

CHENG, Y. *et al.*. Prognostic value of model for end-stage liver disease incorporating with serum sodium score for development of acute kidney injury after liver transplantation. **Clinical Medical Journal**, v. 131, n. 11, p. 1314-1320, jun. 2018.

CIMEN, S. *et al.*. Implications of hyponatremia in liver transplantation. **Journal Clinical Medicine**, v. 4, n. 1, p. 66-74, jan. 2015.

DE SOUZA, A.F. *et al.*. Angiopoietin 1 and angiopoietin 2 are associated with medial thickening of hepatic arterial branches in biliary atresia. **Pediatric Research**, v. 75, n. 1-1, p.

22-28, jan. 2014.

ELHASSAN, E.A., SCHRIER, R.W. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 20, n. 2, p.161-168, mar. 2011.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 69, n. 2, p. 406-406, ago. 2018.

FORTUNE, B.; CARDENAS, A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. **Gastroenterology Report**, v. 5, n. 2, p. 104-112, maio 2017.

GALLO, A.; ESQUIVEL, C.O. Current opinions for management of biliary atresia. **Pediatric Transplantation**, v. 17, n. 2, p. 95-98, jan. 2013.

GARCIA-TSAO, G. *et al.*. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. **Hepatology**: v. 51, n. 4, p. 1445-1449, abr. 2010.

GINÉS, P. GUEVARA, M. Hyponatremia in Cirrhosis: Pathogenesis, Clinical Significance, and Management. **Hepatology**, v. 48, n. 3, p. 1002-1010, set. 2008.

GUEVARA, M. GINÉS, P. Hyponatremia in liver cirrhosis: pathogenesis and treatment. **Endocrinología y Nutricion**, v. 57, n. S2, p. 15-21, maio 2010.

HAAFIZ, A.B. A mechanism based approach to management of children with end-stage liver disease. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 12, p. 1085-1094, dez. 2017.

HALPERIN, M.L.; KAMEL, K.S; GOLDSTEIN, M.B. **Fluid, electrolyte, and acid-base physiology**: a problem-based approach. 4. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010.

HARRISON, P. M. Management of patients with decompensated cirrhosis. **Clinical**

**Medicine Journal (London)**, v. 15, n. 2, p. 201-203, abr. 2015.

HARTLEY, J.; DAVENPORT, M.; KELLY, D. Biliary atresia. **The Lancet**, v. 374, n. 9702, p. 1704-1713, nov. 2009.

HEUMAN, D.M. Clinical implications of hyponatremia in cirrhosis. In: GERBES, A.L. (Ed.). **Ascites, Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome: Progress in Treatment**. Basel: Karger, 2011. p. 83-90.

HIRSCHHEIMER, M.R. Secreção inapropriada de hormônio antidiurético e diabetes insípido. In: PIVA, J.P.; CARVALHO, W.B. (Orgs.). **PROTIPED Programa de Atualização em Terapia Intensiva Pediátrica: Ciclo 9**. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2017. p. 45-89.

HUDCOVA, J. *et al.*. Sodium homeostasis during liver transplantation and correlation with outcomes. **Anesthesia and Analgesi**, v. 119, p. 1420-1428, 2014.

JIMÉNEZ, J.V. *et al.* Electrolyte and acid–base disturbances in end-stage liver disease: a pathophysiological approach. **Digestive Diseases and Science**, v. 62, n. 8, p. 1855-1871, ago. 2017.

JOHN, S.; THULUVATH, P.J. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 11, p. 3197-3205, mar. 2015.

KASAHARA, M. *et al.*. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. **Pediatric Surgery International**, v. 33, n. 12, p. 1289-1295, dez. 2017.

KASHANI, A. *et al.*. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. **Quarterly Journal of Medicine**, v. 101, n. 2, p. 71-85, fev. 2008.

KIM, H.J.; LEE, H.W. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. **Clinical and Molecular Hepatology**, v. 19, n. 2, p. 105-115, jun. 2013.

KOCKERLING, D. *et al.*. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 8, p. 888-908, fev. 2019.

- KRAG, A. *et al.*. Impaired free water excretion in child C cirrhosis and ascites: relations to distal tubular function and the vasopressin system. **Liver International**, v. 30, n. 9, p. 1364-1370, out. 2010.
- LEISE, M. CARDENAS, A. Hyponatremia in cirrhosis: implications for liver transplantation. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 11, p. 3197-3205, nov. 2018.
- LIOU, I.W. Management of end-stage liver disease. **Medical Clinics of North America**, v. 98, n. 1, p. 119-152, jan. 2014.
- LUBEL, J.S. *et al.*. Liver disease and the renin–angiotensin system: recent discoveries and clinical implications. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 23, n. 9, p. 1327-1338, jun. 2008.
- MACHICAO, V.I. Model for end-stage liver disease-sodium score: the evolution in the prioritization of liver transplantation. **Clinical Liver Disease**, v. 21, n. 2, p. 275-287, maio 2017.
- MOORE, C.M.; VAN THIEL, D.H. Cirrhotic ascites review: pathophysiology, diagnosis and management. **World Journal of Hepatology**, v. 5, n. 5, p. 251-263, maio 2013.
- NAGAI, S.; MOONKA, D.; PATEL, A. Novel intraoperative management in the model for end-stage liver disease-sodium era: continuous venovenous hemofiltration for severe hyponatremia in liver transplantation. **Liver Transplantation**, v. 24, n. 2, p. 304-307, fev. 2018.
- NAGLER, E.V. *et al.*. Interventions for chronic non-hypovolaemic hypotonic hyponatraemia. **Cochrane Database Systematic Review**, v. 6:CD010965, jun. 2018. DOI: 10.1002/14651858.
- POSE, E. *et al.*. Limited efficacy of tolvaptan in patients with cirrhosis and severe hyponatremia: real -life experience. **American Journal of Medicine**, v. 130, n. 3, p. 372-375, mar. 2017.

- PROHIC, D. *et al.*. Prognostic Significance of Ascites and Serum Sodium in Patients with Low Meld Scores. **Medical Archives**, v 70, n. 1, p. 48-52, fev. 2016.
- PUGLIESE, R. *et al.*. Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. **Hepatology**, v. 59, n. 5, p. 1964-1971, maio 2014.
- RAHIMI, R.S.; ROCKEY, D.C. End-stage liver disease complications. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 29, n. 3, p. 257-263, maio 2013.
- SINGH, T.D.; FUGATE, J.E.; RABINSTEIN, A.A. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. **European Journal of Neurology**, v. 21, n. 12, p. 1443-1445, dez. 2014.
- SINHA, V.K.; KO, B. Hyponatremia in cirrhosis – pathogenesis, treatment, and prognostic significance. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 22, n. 5, p. 361-367, set. 2015.
- STERNS, R.H. Disorders of plasma sodium – causes, consequences, and correction. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 1, p.55-65, jan. 2015.
- VERBALIS, J. *et al.*. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. **Neuroscience**, v 168, n 4, p 862-870, mar. 2010.
- VERBALIS, J. *et al.*. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. **American Journal of Medicine**, v. 126, n. 10 Supl. 1, p. 1-42, out. 2013.
- WEHRMAN, A.; WASBOURD-ZINMAN, O.; WELLS, R.G. Recent advances in understanding biliary atresia. **F1000 Faculty Reviews**, v. 218, 2019. DOI: 10.12688/f1000research.16732.1.
- WITT, M *et al.*. Prognosis of Biliary Atresia After 2-year Survival With Native Liver: A Nationwide Cohort Analysis. **Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition**, v. 67, n. 6, p.689-694, dez. 2018.

WONG, Z.H.; DAVENPORT, M. What happens after Kasai for biliary atresia? A European multicenter survey. **European Journal of Pediatric Surgery**, v. 29, n. 1, p. 1-6, fev. 2019.

YWAKIRI, Y. Pathophysiology of portal hypertension. **Clinical Liver Disease**, v. 18, n. 2, p. 281-291, maio 2014.

ZHAO, D.; LONG, X.D.; XIA, Q. Recent advances in etiology of biliary atresia. **Clinical Pediatrics**, v. 54, n. 8, p. 723-731, set. 2014.

## 10. ARTIGO ORIGINAL

### **Hiponatremia e sobrevida livre de transplante em crianças com atresia biliar e cirrose**

Renata Silva Duarte dos Santos, MD<sup>1</sup>; Carlos Oscar Kieling, MD, PhD<sup>2</sup>; Marina Rossato Adami, MD, MsC<sup>2</sup>; Renata Rostirola Guedes, MD, MsC<sup>2</sup>; Sandra Maria Gonçalves Vieira, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>

SANTOS, R.S.D; KIELING, C.O; ADAMI, MR; GUEDES, R. R; VIEIRA, S.M.G

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação Saúde da Criança e do Adolescente

2 Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Serviço de Pediatria. Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica. Programa de Transplante Hepático Infantil

3 Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Departamento de Pediatria

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Autor para correspondência:

Renata Silva Duarte dos Santos. Endereço: Rua Leopoldo Bier, 461/604, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, 90620-100. Número de telefone: +55 51 98308-0117.

E-mail: renataduarte\_santos@hotmail.com

## RESUMO

**Contexto:** atresia biliar é a principal causa de transplante hepático em crianças e hiponatremia é o principal distúrbio eletrolítico que acomete cirróticos descompensados. Há raras publicações relacionadas à hiponatremia na criança cirrótica. Nelas, define-se hiponatremia como sódio sérico  $< 130\text{mEq/L}$  por período  $\geq 7$  dias consecutivos. **Objetivos:** neste estudo, avaliamos a sobrevida livre de transplante (Kaplan-Meier) de crianças cirróticas por atresia biliar, com sódio  $< 130\text{mEq/L}$  nos períodos 1, 2-6 e  $\geq 7$  dias consecutivos. **Metodologia:** trata-se de uma coorte histórica, de um único centro. Incluímos todos os pacientes com idade  $\leq 18$  anos, listados para transplante hepático. Avaliamos 128 pacientes. **Resultados:** a frequência geral de hiponatremia foi de 30,5% (39/128), sendo que 10,2% (13/128) eram hiponatrêmicos à entrada em lista e 20,3% (26/128) desenvolveram-na durante o seguimento. A sobrevida actuarial livre de transplante foi de 83,3%. Os pacientes que permaneceram hiponatrêmicos pelo menos 2 dias consecutivos tiveram uma menor sobrevida livre de transplante. Taxa de filtração glomerular ( $P= 0,00$ , RR= 0,96, IC 95%= 0,94 – 0,99), escore Z IMC/idade ( $P= 0,02$ , RR=0,59, IC 95%= 0,39 – 0,91), INR ( $P= 0,00$ , RR= 1,43, IC 95%= 1,17 – 1,74) e sódio ( $P= 0,04$ , RR= 0,91, IC 95%= 0,84 – 0,99) foram independentemente associados à sobrevida livre de transplante. Também incluímos o sódio ao escore PELD e comparamos o poder de predição de mortalidade com a fórmula original. Não observamos modificação na capacidade preditiva do mesmo. **Conclusão:** hiponatremia por período  $\geq$  dois dias sinaliza prognóstico desfavorável.

**Palavras-chave:** atresia biliar. transplante hepático. hiponatremia. sobrevida do enxerto. prognóstico.



## ABSTRACT

**Background:** Biliary atresia is the number one cause of cirrhosis and liver transplantation in children. Hyponatremia is the most important electrolytic disturbance observed in decompensated cirrhosis. Studies of hyponatremia in cirrhotic children are scarce and those that exist have defined hyponatremia as serum sodium  $< 130$  mEq/L lasting for at least seven days. **Methods:** We evaluated transplant-free survival (Kaplan-Meier) of children with cirrhosis due to biliary atresia and serum sodium  $< 130$  mEq/L persisting for 1, 2-6, and  $\geq 7$  days. This was a single-center, historical cohort that included all patients aged  $\leq 18$  years on a liver transplantation waiting list. **Results:** We studied 128 patients. The overall frequency of hyponatremia was 30.5% (39/128). Thirteen patients (10.2%) had hyponatremia when put on the list and 20.3% developed it during follow-up. The actuarial overall transplant-free survival rate was 83.3%. Patients with persistent hyponatremia for at least two days had the lowest transplant-free survival. Glomerular filtration rate ( $P= 0.00$ , RR= 0.96, IC 95%= 0.94 – 0.99), BMI/age Z score ( $P= 0.02$ , RR=0.59, IC 95%= 0.39 – 0.91), INR ( $P= 0.00$ , RR=1.43, IC 95%= 1.17 – 1.74), and serum sodium ( $P= 0.04$ , RR=0.91, IC 95%= 0.84 – 0.99) were independently associated with transplant-free survival. We did not observe any difference in mortality prediction after adding sodium to the original PELD score. **Conclusions:** We conclude that persistent hyponatremia lasting at least two days may herald poor prognosis for children with cirrhosis due to biliary atresia.

**Keywords:** biliary atresia, hyponatremia, liver transplantation, survival, prognosis.

## INTRODUÇÃO

A atresia biliar (AB), principal causa de transplante hepático infantil, é uma colangiopatia de etiologia ainda não esclarecida, caracterizada por inflamação e obliteração progressivas dos ductos biliares extra e intra-hepáticos<sup>1</sup>. Embora a cirurgia de Kasai tenha melhorado o prognóstico da criança portadora de AB, aproximadamente 50% desses pacientes evoluem rapidamente para doença hepática crônica e têm necessidade de transplante antes do segundo ano de vida<sup>2</sup>. Há o aparecimento precoce de desnutrição e complicações da hipertensão portal semelhantes àsquelas observadas nos pacientes adultos, destacando-se a hemorragia digestiva e o desenvolvimento de ascite, peritonite bacteriana espontânea e distúrbios eletrolíticos<sup>3-7</sup>.

A hiponatremia hipervolêmica é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum no cenário de doença hepática terminal, como resultado tanto dos mecanismos inerentes à doença quanto das intervenções terapêuticas<sup>8</sup> e está associada a altamorbimortalidade<sup>9</sup>.

Embora descrita em diversos estudos na população de adultos cirróticos<sup>10-13</sup>, há raras publicações sobre a hiponatremia que acomete os pacientes pediátricos com cirrose descompensada<sup>6,7</sup>. São estudos que contemplam um número apreciável de pacientes portadores de cirrose secundária a diversos agentes etiológicos, que incluem predominantemente atresia biliar, doenças autoimunes e distúrbios genético-metabólicos. O desfecho mortalidade foi medido apenas nos pacientes que apresentaram sódio sérico < 130mEq/L por 7 ou mais dias consecutivos. A hiponatremia esteve associada, de forma independente, à mortalidade pré-transplante<sup>6,7</sup>. Os resultados encontrados suscitam algumas questões: a hiponatremia tem a mesma repercussão no paciente com atresia biliar – doença primariamente não parenquimatosa? Qual o prognóstico do paciente pediátrico que desenvolve hiponatremia por período entre dois a seis dias consecutivos?

Desse modo, o objetivo do presente estudo foi identificar a frequência de hiponatremia hipervolêmica em uma amostra de crianças com cirrose por atresia biliar; estimar a mortalidade associada a hiponatremia persistente por período de 1 dia, 2-6 dias e maior ou igual a 7 dias; e determinar possíveis fatores associados à sobrevida livre de transplante.

## PACIENTES E MÉTODOS

### **Desenho do Estudo (Figura 1):**

Foi realizado um estudo de coorte baseado na análise histórica de prontuários eletrônicos de pacientes com AB, acompanhados na Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2018.

### **Pacientes:**

Foram incluídos pacientes com idade menor ou igual a 18 anos, de ambos os sexos, portadores de cirrose secundária à AB, listados para transplante hepático. A partir dessas informações, foi criado um banco de dados específico para esta pesquisa, excluindo-se das análises os pacientes cujos registros estivessem incompletos.

O diagnóstico de cirrose foi estabelecido a partir de características clínicas, ultrassonográficas, endoscópicas e/ou histológicas. A atresia biliar foi confirmada por histologia e por colangiografia transoperatória.

### **Definição de hiponatremia clinicamente significativa:**

Foram revisados todos os registros dos pacientes incluídos por até 90 dias ou até o óbito, o transplante ou a perda de seguimento. Estimamos a frequência de hiponatremia (sódio sérico  $< 130$  mEq/L) na entrada em lista e aquela desenvolvida durante o período de observação (frequência geral de hiponatremia). A partir dessa seleção, os pacientes foram classificados em

normotramêmicos e hiponatrêmicos durante os seguintes períodos: 1 dia, 2-6 dias e 7 ou mais dias consecutivos. A sobrevida livre de transplante foi determinada para cada classe de pacientes e comparada. Consideramos hiponatremia clinicamente significativa (HCS) naqueles pacientes com Na sérico  $< 130\text{mEq/L}$  por dois ou mais dias consecutivos, uma vez que ela foi estatisticamente associada à sobrevida livre de transplante e foi significativamente menor do que aquela observada no grupo de pacientes normonatrêmicos.

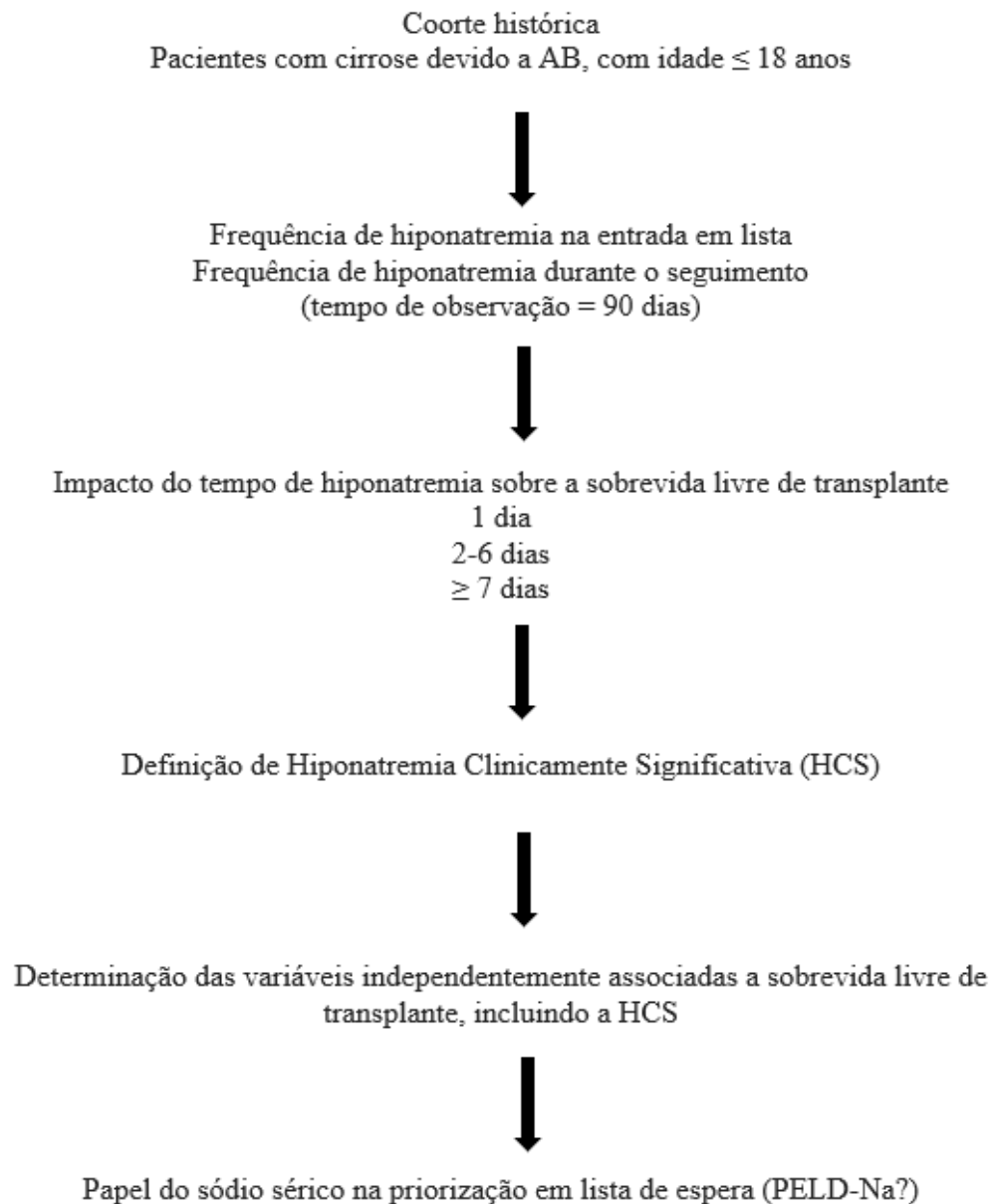
#### **Fatores associados à hiponatremia clinicamente significativa:**

No momento da entrada em lista para transplante de fígado e durante o período de seguimento, os pacientes hiponatrêmicos tiveram as seguintes variáveis coletadas: idade; gênero; taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Schwartz; estado nutricional determinado pelo escore Z do IMC  $< -2$ ; hemorragia digestiva; tempo de protrombina estimado pelo INR; níveis séricos de bilirrubina total e albumina sérica; presenças de ascite, de peritonite bacteriana espontânea (PBE), de encefalopatia hepática (critério West Haven) e de hemorragia digestiva.

Para análise estatística, as variáveis foram categorizadas com base nos critérios de gravidade já existentes na literatura e também, com base em outro trabalho do nosso grupo que calculou a área sobre a curva ROC e estudou a mortalidade em pacientes com AB e ascite. Desta forma, os pontos de corte foram: idade (0-1 versus  $\geq 1$  ano); PELD ( $\leq 20$  versus  $> 20$ ), INR ( $< 1,7$  e  $\geq 1,7$ ); bilirrubina total ( $\leq 10$  versus  $> 10$  mg/dL); albumina sérica ( $< 2,8$  versus  $\geq 2,8$  g/dL) e sódio sérico ( $< 130$  versus  $\geq 130$  mEq/L). A desnutrição foi definida como escore Z do IMC para idade abaixo de  $-2$ , sendo utilizado o peso seco no paciente.

**PELD-sódio versus PELD original:**

Com o objetivo de testar a capacidade do sódio em prever a sobrevida livre de transplante, incorporamos o sódio sérico dos pacientes a cada escore PELD, criando o escore PELD-sódio, o qual foi comparado com os resultados do PELD original.

**Figura 1 – Desenho do estudo**

### **Análise Estatística:**

Todos os dados foram armazenados empregando-se o programa Excel, da Microsoft. Os cálculos estatísticos e a elaboração dos gráficos e das tabelas foram realizados pelo programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 20.0.

As variáveis contínuas foram expressas em médias e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, sendo comparadas com teste t de Student e teste U de Mann-Whitney, respectivamente. Variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e foram comparadas com o teste qui-quadrado de Person ou exato de Fisher. Para análise uni e multivariada foi realizada regressão de Cox e Kruskal-Wallis, conforme a presença de normalidade (teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov). Os dados foram censurados no momento do óbito ou do transplante hepático ou, ainda, quando a última informação sobre o status de vida foi obtida.

A probabilidade cumulativa de sobrevida categorizada pelo tempo de hiponatremia foi calculada usando o método de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas entre si pelo teste *log-rank*. Um valor de *P* inferior a 0,05 foi considerado significativo.

Para identificar os preditores independentes de sobrevida, as variáveis com um mínimo de 5% de significância ( $p < 0,05$ ) na análise univariada foram posteriormente incluídas em uma análise multivariada de risco proporcional de Cox ( $p < 0,05$ ).

A estatística C – avaliada pela determinação da área sob a curva (ROC) e por Nagelkerke  $R^2$  – foi utilizada para comparar o desempenho dos modelos PELD sódio e PELD original, como preditores da sobrevida livre de transplante. Esses dados estatísticos variam de 0-1, com o valor 1 indicando discriminação perfeita.

### **Aspectos Éticos:**

Este estudo foi submetido à avaliação quanto aos seus aspectos metodológicos e éticos e foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número 17-0334.

## RESULTADOS

Incluíram-se 128 pacientes no estudo e não houve perdas de seguimento por insuficiência de dados para análise. A idade variou de 3 meses e meio a 17,1 anos, com média de 2,55 e DP de 3,46. 71 pacientes (55,5%) eram do gênero feminino. 54 (42,2%) pacientes foram classificados como Child-Pugh C. O escore PELD variou de -5,2 à  $\pm 60,9$ , com mediana de 13 e IQ de 66.

Os valores séricos de sódio para os pacientes da coorte em estudo variaram entre 120-142 mEq/L, com média e desvio-padrão respectivamente de  $135,5 \pm 5,1$  mEq/L. Na ocasião da entrada em lista, havia 25 pacientes hiponatrêmicos, dos quais 12 apresentaram hiponatremia por um dia e 13 por dois ou mais dias. Neste último grupo, a hiponatremia durou dois a seis dias em quatro pacientes cada e foi igual ou maior a sete dias em nove pacientes. Dentre a população de pacientes hiponatrêmicos, os valores séricos de sódio variaram entre 120-129 mEq/L, com média e desvio-padrão respectivamente de  $125,5 \pm 3,2$  mEq/L.

A frequência geral de hiponatremia hipervolêmica à entrada em lista foi de 19,5% (25/128), no entanto apenas 13 pacientes (10,2%) possuíam Na sérico  $< 130$  mEq/L por 2 ou mais dias consecutivos. Houve mais 26 pacientes que desenvolveram hiponatremia durante o período de observação, os quais foram incluídos na análise subsequente, totalizando 39 pacientes hiponatrêmicos  $\geq 2$  dias ao final de 90 dias de seguimento, gerando uma prevalência de 30,5% (39/128). As características clínicas e demográficas dos pacientes com hiponatremia por um ou mais dias consecutivos na entrada em lista estão descritas na tabela 1 e a evolução dos pacientes ao final do período de seguimento é demonstrada na tabela 2.

A sobrevida actuarial livre de transplante foi de 83,3%. O tempo médio entre a entrada em lista e a realização do transplante variou entre 0 – 84 dias, com média de 44,6 dias e DP de 26,8. Pelo teste de log rank comparamos as curvas de sobrevida entre si e observamos que os pacientes hiponatrêmicos tiveram uma menor sobrevida livre de transplante,

independentemente do tempo de duração do desequilíbrio do sódio ( $P= 0,00$ ). Entretanto, aqueles hiponatrêmicos por 1 dia têm a mesma sobrevida que os normonatrêmicos durante os primeiros 40 dias de observação. Já os pacientes com permaneceram hiponatrêmicos por pelo menos dois dias consecutivos, têm redução da sobrevida desde os primeiros dias de entrada em lista, conforme demonstra a figura 2. A partir desse resultado, utilizamos o ponto de corte de dois dias consecutivos para definir hiponatremia clinicamente significativa (HCS). A confiabilidade associada à HCS está demonstrada na tabela 3, que reflete a curva de Kaplan-meier. O RR e o intervalo de confiança amplos, são frutos do limitado número de pacientes.

Os resultados das análises univariada e multivariada estão apresentados nas tabelas 4 e 5, respectivamente. Os níveis séricos de sódio estiveram independentemente associados à sobrevida livre de transplante, de modo que, para cada mEq/L de aumento do sódio a partir de 130, havia 0,92 de decréscimo no risco de morte em lista.

Os resultados das análises da curva ROC para as variáveis PELD-sódio e PELD original revelaram uma área sob a curva de 0,509 e 0,508, respectivamente – sem diferença estatística entre elas.



Tabela 1 – Características da coorte

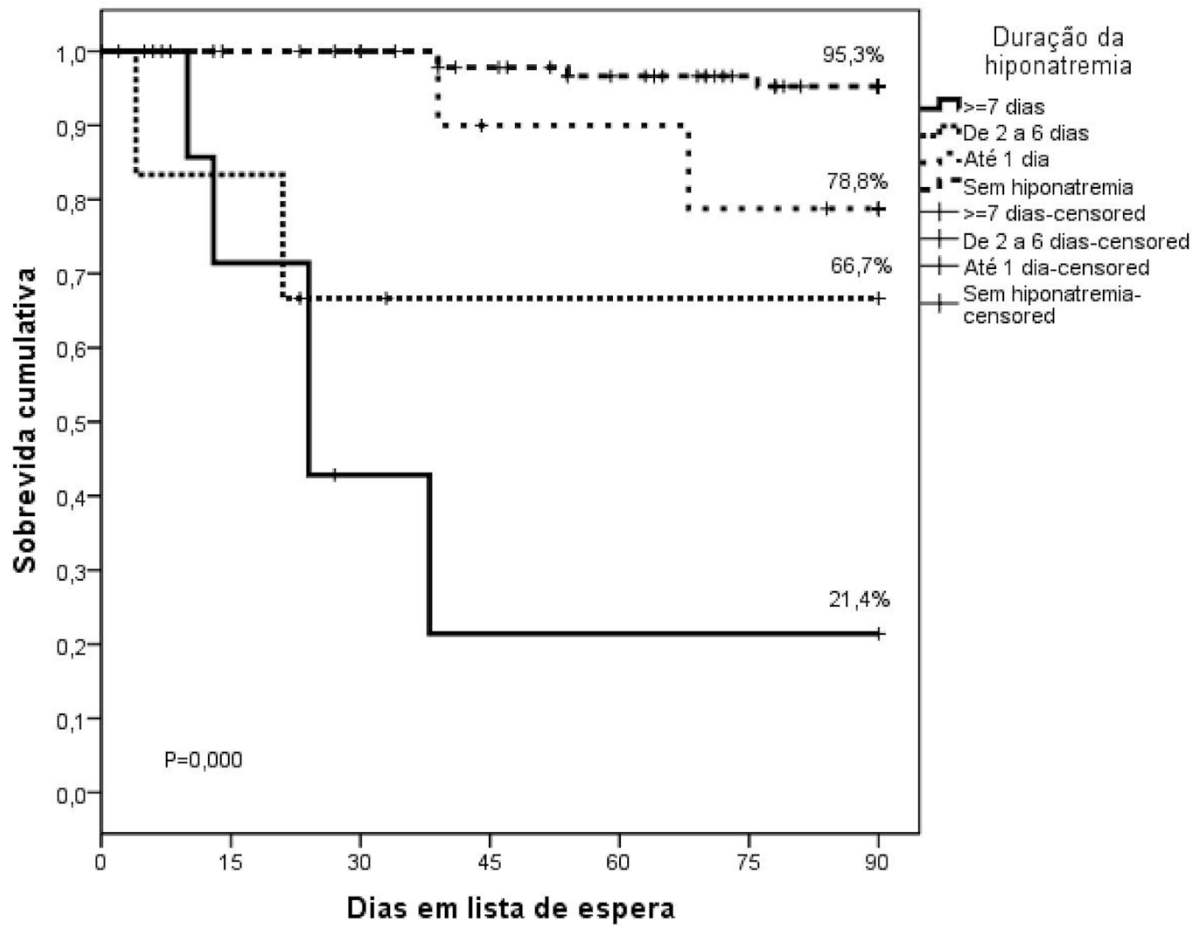
| Hiponatremia $\geq$ 1 dia na entrada em lista | Não<br>(n=103) |        | Sim<br>(n=25) |        | Valor P |
|---|----------------|--------|---------------|--------|---------|
|   |                | % / DP |               | % / DP |         |
| Idade   |                |        |               |        |         |
| < 1 ano                                       | 44             | 71,0   | 18            | 29,0   |         |
| $\geq$ 1 ano                                  | 59             | 89,4   | 7             | 10,6   | 0,013   |
| Gênero  |                |        |               |        |         |
| Masculino                                     | 47             | 82,5   | 10            | 17,5   |         |
| Feminino                                      | 56             | 78,9   | 15            | 21,1   | 0,659   |
| Escore Z IMC                                  |                |        |               |        |         |
| < -2  | 5              | 45,5   | 6             | 54,5   |         |
| $\geq$ -2                                     | 98             | 83,8   | 19            | 16,2   | 0,007   |
| Ascite  |                |        |               |        |         |
| Sim   | 31             | 63,3   | 18            | 36,7   |         |
| Não   | 72             | 91,1   | 7             | 8,9    | 0,000   |
| Peritonite bacteriana espontânea (PBE)        |                |        |               |        |         |
| Sim   | 6              | 50,0   | 6             | 50,0   |         |
| Não   | 97             | 83,6   | 19            | 16,4   | 0,013   |
| Encefalopatia hepática (EH)                   |                |        |               |        |         |
| Sim   | 17             | 63,0   | 10            | 37,0   |         |
| Não   | 86             | 85,1   | 15            | 14,9   | 0,015   |
| Hemorragia Digestiva                          |                |        |               |        |         |
| Sim   | 20             | 76,9   | 6             | 23,1   |         |
| Não   | 83             | 81,4   | 19            | 18,6   | 0,589   |
| Bilirrubina total (BT) (mg/dL)*               | 12,3           | 9,2    | 22,5          | 13,7   | 0,001   |
| Albumina (g/dL)*                              | 3,2            | 0,56   | 2,9           | 0,57   | 0,017   |
| INR*  | 1,3            | 0,23   | 2,8           | 2,7    | 0,011   |
| TFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )*             | 116,6          | 42,8   | 92,8          | 40,7   | 0,013   |
| PELD*   | 11,5           | 0,9    | 27,4          | 16,7   | 0,000   |

\*Média

**Tabela 2 – Disposição dos pacientes hiponatrêmicos  $\geq 2$  dias consecutivos ao final do período de estudo**

| <b>Variável</b>          | <b>N = 128</b> |
|--------------------------|----------------|
| Em lista de espera       | 74 (57,8%)     |
| Transplante hepático     | 41 (32,0%)     |
| Doador vivo              | 11 (26,8%)     |
| Doador Cadáver           | 30 (73,1%)     |
| Óbito em lista de espera | 13 (10,1%)     |

**Figura 2 – Curva de sobrevida livre de transplante de acordo com o nível sérico de sódio pelo método de Kaplan-Meier**



Censored = pacientes foram censurados no momento do transplante

**Tabela 3 – Risco de mortalidade conforme o tempo de duração da hiponatremia**

| <b>Tempo</b> | <b>RR</b> | <b>IC 95%</b>  | <b>Valor <i>P</i></b> |
|--------------|-----------|----------------|-----------------------|
| 1 dia        | 4,55      | 0,83 - 24,87   | 0,08                  |
| 2-6 dias     | 16,51     | 2,99 - 91,21   | 0,01                  |
| ≥7 dias      | 46,24     | 11,60 - 184,19 | 0,00                  |

**Tabela 4 – Análise univariada das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes listados para transplante hepático e morte em 90 dias após entrada em lista:**

| <b>Variável</b>                 |                          | <b>RR</b> | <b>IC 95%</b> | <b>Valor P</b> |
|---------------------------------|--------------------------|-----------|---------------|----------------|
| Idade (classe)                  | (0-1) anos               | 3,90      | 1,07 – 14,19  | 0,04           |
| Idade*                          | Anos                     | 2,72      | 0,83 – 8,89   | 0,09           |
| Gênero                          | Feminino                 | 2,70      | 0,74 – 9,82   | 0,13           |
| IMC                             | Escore Z para idade < -2 | 2,12      | 0,47– 9,57    | 0,32           |
| Ascite                          | Sim                      | 5,84      | 1,60 – 21,25  | 0,01           |
| PBE                             | Sim                      | 6,53      | 2,13 – 20,02  | 0,00           |
| EH                              | Sim                      | 3,79      | 1,27 – 11,31  | 0,02           |
| HD                              | Sim                      | 0,89      | 0,24 – 3,26   | 0,87           |
| BT (mg/dL)                      |                          | 1,14      | 1,07 – 1,21   | 0,00           |
| Albumina (g/dL)                 |                          | 3,92      | 1,37 – 11,19  | 0,01           |
| INR                             |                          | 1,59      | 1,34 – 1,89   | 0,00           |
| Ureia (mg,dL)                   |                          | 1,03      | 1,01 – 1,05   | 0,00           |
| TFG(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |                          | 1,03      | 1,01 – 1,05   | 0,00           |
| Sódio (mEq/L)                   |                          | 1,15      | 1,09 – 1,22   | 0,00           |
| Child – Pugh C                  |                          | 9,04      | 2,00– 40,87   | 0,00           |
| PELD Escore                     |                          | 1,12      | 1,08 – 1,17   | 0,00           |

**Tabela 5 –Análise multivariada das variáveis clínicas e laboratoriais dos pacientes listados para transplante hepático e morte em 90 dias após entrada em lista**

| <b>Variável</b>                 | <b>RR</b> | <b>IC 95%</b> | <b>Valor <i>P</i></b> |
|---------------------------------|-----------|---------------|-----------------------|
| TFG(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) | 0,96      | 0,94 - 0,99   | 0,00                  |
| Escore Z IMC                    | 0,59      | 0,39 - 0,91   | 0,01                  |
| INR                             | 1,42      | 1,17 - 1,74   | 0,00                  |
| Sódio (mEq/L)                   | 0,915     | 0,83 - 0,99   | 0,04                  |

## DISCUSSÃO

A hiponatremia na cirrose é causada por um distúrbio circulatório generalizado, cujas características incluem vasodilatação, hipertensão portal, resistência vascular sistêmica reduzida, aumento do débito cardíaco e hipotensão<sup>9</sup>. Mais comumente, a hiponatremia do cirrótico é crônica e hipervolêmica. Os critérios de definição admitidos incluem concentração sérica de sódio < 130 mEq/L, mantida por período maior ou igual a 48 horas<sup>8,9</sup>. Embora esta seja uma complicação frequentemente descrita na população de adultos cirróticos<sup>9,13-16</sup>, só temos conhecimento de duas publicações pediátricas<sup>6,7</sup>. Nesses estudos, a concentração sérica de sódio 130 mEq/L foi utilizada para definir o limite de normonatremia, porém o tempo de persistência do distúrbio foi definido em no mínimo sete dias<sup>6,7</sup>. A distinção clínica entre hiponatremia aguda e crônica sustenta-se nos mecanismos de compensação neurológica à hipoosmolaridade. Estudos experimentais sugerem que há um tempo a partir do qual o teor de água cerebral aumenta em um montante equivalente à queda do sódio sérico<sup>17</sup>. Assim entendido, a hiponatremia é considerada aguda quando se desenvolve ao longo de 24-48 horas e crônica quando ultrapassa o período de 48 horas<sup>18</sup>.

Não temos conhecimento de outro estudo, na população pediátrica, que avalie diferentes períodos de hiponatremia sustentada e sua repercussão na sobrevida livre de transplante.

A evolução da doença hepática crônica decorrente de uma lesão primariamente biliar difere daquela observada nos pacientes com doença parenquimatosa. Nesse sentido, optamos por estudar exclusivamente pacientes com cirrose secundária à atresia biliar, a despeito de um prejuízo no número de pacientes estudados.

A frequência geral de hiponatremia observada neste estudo foi semelhante àquela referida tanto em adultos cirróticos quanto na população pediátrica<sup>6,19</sup>. Somente as publicações pediátricas avaliaram a frequência de hiponatremia à entrada em lista de transplante. Os nossos resultados mostram um número ligeiramente maior de indivíduos com sódio < 130 mEq/L.

Entretanto, não há diferença entre os três estudos quando se avalia a frequência de pacientes com no mínimo sete dias de hiponatremia sustentada. Isso sugere que estamos lidando com situações parecidas, em que são apropriadas as comparações.

O diferencial do presente estudo é a caracterização dos pacientes que se mantêm hiponatrêmicos por período entre 2-6 dias. Observamos que um dia de hiponatremia ou a hiponatremia definida como aguda não afetou a sobrevida livre de transplante dos pacientes. Diversas situações, não necessariamente associadas ao estado de retenção hídrica do cirrótico descompensado, podem ter respondido por esse evento. A sobrecarga hídrica e o uso de diuréticos estão dentre elas, as quais a natureza retrospectiva do estudo não nos permitiu avaliar. Entretanto, qualquer tempo decorrido a partir do segundo dia de hiponatremia sustentada diminuiu a chance de sobrevida livre de transplante. Aproximadamente 10% dos pacientes incluídos neste estudo encontravam-se nesta situação à entrada em lista e 20% assim se tornaram enquanto aguardavam a disponibilidade de órgão para transplante. A associação entre hiponatremia sustentada por período maior ou igual a dois dias e mortalidade foi também observada em pacientes adultos com doença descompensada<sup>8</sup>.

A partir dos resultados das curvas de Kaplan-Meier definimos como hiponatremia clinicamente significativa aquela com duração maior ou igual a dois dias e procuramos avaliar a associação entre esta e outros fatores sabidamente determinantes de mortalidade. Dentre aqueles identificados na análise multivariada, a taxa de filtração glomerular, escore Z IMC para idade, INR e a hiponatremia clinicamente significativa estiveram independentemente associadas à mortalidade. Utilizamos a TFG e não a creatinina, pois a taxa já contempla no seu cálculo o valor sérico da creatinina, além da altura em cm, avaliando melhor o paciente ( vide anexo 1).

A exemplo dos estudos prévios, comparamos através da estatística C, método que avalia a concordância entre áreas sob a curva ROC, a capacidade do PELD original e do PELD sódio



em discriminar a mortalidade dos nossos pacientes em 90 dias. Não houve diferença entre as áreas sobre a curva e, curiosamente, nenhum dos modelos atingiu valores próximos a 1, o que indicaria razoável a excelente poder de discriminação.

No ano de 2016, o sódio foi incorporado ao escore MELD com o objetivo de priorizar a alocação de doadores nos Estados Unidos para os pacientes mais graves<sup>9,13</sup>. A inserção do sódio ao modelo do PELD também esteve contemplada nos estudos pediátricos com resultados discordantes<sup>6,7</sup>. Na série publicada por Carey *et al.* esta estratégia elevou o poder de predição de mortalidade pré-transplante<sup>6</sup>. O nosso resultado foi semelhante ao observado por Pugliese *et al.*, que envolveu 522 crianças cirróticas – 72% delas portadoras de atresia biliar<sup>7</sup>.

No paciente com cirrose por atresia biliar, os fatores relacionados à sobrevida livre de transplante são especialmente a icterícia irreversível, as complicações da hipertensão portal, a frequência de recorrência de colangite e o déficit de crescimento<sup>20</sup>. Esses parâmetros estão devidamente contemplados no PELD original. Embora esse sistema de alocação pareça subestimar o risco de mortalidade para crianças menores de dois anos (a maioria da nossa amostra), há recentes evidências sugerindo haver uma importante associação entre valores elevados deste escore (PELD > 30) e a probabilidade de óbito pré-transplante<sup>21</sup>. Então, não nos surpreende que para crianças cirróticas gravemente descompensadas, a modificação do modelo prognóstico não altere o seu poder discriminatório.

Há limitações a serem consideradas diante da avaliação dos nossos resultados, as quais iniciam-se com o desenho observacional, de único centro, baseado na análise histórica dos dados e o limitado número de pacientes incluídos. A análise histórica dos dados nos tornou dependentes da qualidade dos registros dos prontuários. Embora a raridade de prevalência da atresia biliar justifique o reduzido tamanho da amostra, ela não nos permite generalizar as conclusões. A principal contribuição do estudo à literatura se refere à definição de hiponatremia clinicamente significativa nos pacientes pediátricos com cirrose descompensada, que são

àqueles com hiponatremia mantida por período maior ou igual a dois dias. Os nossos resultados ainda enfatizam a necessidade de esclarecimento da capacidade preditora da inclusão do sódio no modelo atual de alocação de órgãos para crianças em lista de transplante hepático.

Concluimos que a concentração de sódio sérico inferior a 130 mEq/L, mantida por período maior ou igual a dois dias, mostrou ser um fator independentemente associado à baixa sobrevida livre de transplante no paciente pediátrico portador de cirrose descompensada, secundária a atresia biliar.

## REFERÊNCIAS

1. Wehrman A, Waisbourd-Zinman O, Wells RG. Recent advances in understanding biliary atresia. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-218. Published 2019 Feb 25.  
doi:10.12688/f1000research.16732.1
2. Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, et al. BILIARY ATRESIA: Clinical and Research Challenges for the 21<sup>st</sup> Century. *Hepatology*. 2018;68(3):1163–1173. doi:10.1002/hep.29905
3. Haafiz AB. A mechanism based approach to management of children with end-stage liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(12):1085-1094.  
doi:10.1080/17474124.2017.1367662
4. Adami MR, Kieling CO, Schwengber FP, Hirakata VN, Vieira SMG. Noninvasive Methods of Predicting Large Esophageal Varices in Children With Intrahepatic Portal Hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):442-446. doi:10.1097/MPG.0000000000001841
5. Vieira SMG, Schwengber FP, Melere M, Ceza MR, Souza M, Kieling CO. The first episode of spontaneous bacterial peritonitis is a threat event in children with end-stage liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(3):323-327. doi:10.1097/MEG.0000000000001046
6. Carey RG, Bucuvalas JC, Balistreri WF, Nick TG, Ryckman FR, Yazigi N. Hyponatremia increases mortality in pediatric patients listed for liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2010;14(1):115-20. doi:10.1111/j.1399-3046.2009.01142.x
7. Pugliese R, Fonseca EA, Porta G, et al. Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure. *Hepatology*. 2014;59(5):1964-71.  
doi:10.1002/hep.26776
8. Jiménez JV, Carrillo-pérez DL, Rosado-canto R, et al. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in End-Stage Liver Disease: A Physiopathological Approach. *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):1855-1871. doi:10.1007/s10620-017-4597-8

9. Leise M, Cárdenas A. Hyponatremia in Cirrhosis: Implications for Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2018;24(11):1612-1621. doi:10.1002/lt.25327
10. Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, et al. Mortality risk according to different clinical characteristics of first episode of liver decompensation in cirrhotic patients: a nationwide, prospective, 3-year follow-up study in Italy. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1112-22. doi:10.1038/ajg.2013.110
11. Heuman DM. Clinical implications of hyponatremia in cirrhosis. In: Gerbes AL. *Ascites, Hyponatremia, and Hepatorenal Syndrome, Progress in Treatment.* Basel: Karger Medical and Scientific Publishers; 2011:83-90.
12. European Association for the Study of the L. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
13. Fortune B, Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5(2):104-112. doi:10.1093/gastro/gox010
14. Bernardi M, Zaccherini G. Approach and management of dysnatremias in cirrhosis. *Hepatol Int.* 2018;12(6):487-499. doi:10.1007/s12072-018-9894-6
15. Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, Manousou P, Mullish BH, Dhar A. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2019;25(8):888-908. doi:10.3748/wjg.v25.i8.888
16. Prohic D, Mesihovic R, Vanis N, Puhalic A. Prognostic Significance of Ascites and Serum Sodium in Patients with Low Meld Scores. *Medical Archives.* 2016;70(1):48-52. doi:10.5455/medarh.2016.70.48-52
17. Verbalis JG. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience.* 2010;168(4):862-70. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.03.042

18. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10). doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.006
19. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol.* 2015;62(4):968-74. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.029
20. Witt M, Van wessel DBE, De kleine RHJ, et al. Prognosis of Biliary Atresia After 2-year Survival With Native Liver: A Nationwide Cohort Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(6):689-694. doi:10.1097/MPG.0000000000002130
21. Chang CH, Bryce CL, Shneider BL, et al. Accuracy of the Pediatric End-stage Liver Disease Score in Estimating Pretransplant Mortality Among Pediatric Liver Transplant Candidates. *JAMA Pediatr.* 2018;172(11):1070-1077. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2541

**ANEXO 1 – TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR**

Estimativa da taxa de filtração glomerular em crianças (<16 anos)

Fórmula de Schwartz

$$\text{TFG} = 0,55 \times \text{altura (cm)} / \text{Creatinina (mg/dL)}$$

## ANEXO 2 – CHILD-PUGH

### Parâmetros utilizados no cálculo do Escore de Child-Pugh

| Fator                      | 1 ponto | 2 pontos  | 3 pontos  |
|----------------------------|---------|-----------|-----------|
| Bilirrubina sérica (mg/dL) | < 2,0   | 2,0-3,0   | > 3,0     |
| Albumina sérica (g/dL)     | >3,5    | 2,8-3,5   | < 2,8     |
| INR                        | < 1,7   | 1,7-2,2   | >2,2      |
| Ascite                     | ausente | leve      | Moderada  |
| Encefalopatia              | ausente | Graus 1-2 | Graus 3-4 |

### Classificação de Child-Pugh

| Child-Pugh A       | Child-Pugh B            | Child-Pugh C         |
|--------------------|-------------------------|----------------------|
| 5-6 pontos         | 7-8                     | $\geq 9$             |
| Cirrose compensada | Descompensação moderada | Descompensação grave |
| Sobrevida/ano: 95% | Sobrevida/ano:75%       | Sobrevida/ano:50%    |

*Fonte: Reddy SS, Civan JM. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant. Med Clin North Am. 2016;100(3):449-64.*

**ANEXO 3 – FÓRMULA PARA CÁLCULO DO MELD (*MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE*)**

$$\text{MELD} = 6,43 + 10 \times [0,957 \times \ln(\text{Creatinina}) \times \ln(\text{Bilirrubina Total}) + 1,12 \times \ln(\text{INR})]$$

Ln = logaritimo natural

Unidades a serem utilizadas na fórmula:

Creatinina:mg/dL

Bilirrubina Total:mg/dL

Na interpretação da escala MELD em pacientes hospitalizados, a mortalidade em 3 meses é:

- 40 ou mais — 100% de mortalidade
- 30–39 — 83% de mortalidade
- 20–29 — 76% de mortalidade
- 10–19 — 27% de mortalidade
- <10 — 4% de mortalidade

*Fonte: Reddy SS, Civan JM. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease: Deciding Who Needs a Liver Transplant. Med Clin North Am. 2016;100(3):449-64.*



**ANEXO 4 – FÓRMULA PARA CÁLCULO DO PELD (*PEDIATRIC LIVER DISEASE*)**

PELD = 10 X [0,480 X Log (bilirrubina total mg/dL) + 1,857 X Log (INR) – 0,687 X Log (albumina mg/dL)]

Acrescentar: + 0,436, para pacientes com idade até 24 meses  
+ 0,667 para pacientes com deficit de crescimento < 2 desvios-padrão, tomando-se como base gênero, peso e comprimento/estatura

Interpretação

PELD ≥ 25 define pacientes com risco aumentado de morte em 90 dias, exceto aqueles com hepatite fulminante, disfunção primária do enxerto e trombose da artéria hepática

*Fonte: McDiarmid SVI, Merion RM, Dykstra DM, Harper AM. Selection of pediatric candidates under the PELD system. Liver Transpl. 2004;10(10 Suppl 2):S23-30.*