

Thiago Gomes Romano^{1,2}, Cassia Pimenta Barufi Martins³, Pedro Vitale Mendes^{1,4}, Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen⁴, Fernando Godinho Zampieri⁴, Marcelo Park⁴

Análise do comportamento do sódio ao longo de 24 horas de terapia renal substitutiva

Insights about serum sodium behavior after 24 hours of continuous renal replacement therapy

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
2. Disciplina de Nefrologia, Faculdade de Medicina do ABC - Santo André (SP), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Baía Sul - Florianópolis (SC), Brasil.
4. Unidade de Terapia Intensiva, Departamento de Emergência, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Investigar os fatores clínicos e laboratoriais associados com a variação dos níveis séricos de sódio durante terapia renal substitutiva contínua e avaliar se a fórmula de mixagem perfeita pode prever a variação do sódio nas 24 horas.

Métodos: A partir de uma base de dados coletada de forma prospectiva, recuperamos e analisamos os dados referentes a 36 sessões de terapia renal substitutiva realizadas em 33 pacientes, nas quais a prescrição de afluentes permaneceu inalterada durante as primeiras 24 horas. Aplicamos um modelo linear misto para investigar os fatores associados com grandes variações dos níveis séricos de sódio (≥ 8 mEq/L) e geramos um gráfico de Bland-Altman para avaliar a concordância entre as variações previstas e observadas.

Resultados: Nas sessões de terapia renal substitutiva de 24 horas identificamos que SAPS 3 ($p = 0,022$) e

hipernatremia basal ($p = 0,023$) foram preditores estatisticamente significantes de variações séricas do sódio ≥ 8 mEq/L na análise univariada, porém apenas hipernatremia demonstrou uma associação independente ($\beta = 0,429$; $p < 0,001$). A fórmula de mixagem perfeita para previsão do nível de sódio após 24 horas demonstrou baixa concordância com os valores observados.

Conclusões: A presença de hipernatremia por ocasião do início da terapia renal substitutiva é um fator importante associado com variações clinicamente significativas dos níveis séricos de sódio. O uso de citrato 4% ou da fórmula A de ácido citrato dextrose 2,2% como anticoagulantes não se associou com variações mais acentuadas dos níveis séricos de sódio. Não foi viável desenvolver uma predição matemática da concentração do sódio após 24 horas.

Descritores: Terapia de substituição renal; Hemofiltração; Hemodiafiltração; Sódio; Cuidados críticos

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 17 de fevereiro de 2016

Aceito em 20 de abril de 2016

Autor correspondente:

Thiago Gomes Romano
Av. Príncipe de Gales, 821, Vila Príncipe de Gales
CEP: 09060-650 - Santo André (SP), Brasil
E-mail: thromano25@hotmail.com

Editor responsável: Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20160026

INTRODUÇÃO

A terapia renal substitutiva (TRS) é amplamente adotada como tratamento de suporte no tratamento de pacientes graves. Embora sejam controversas as indicações definitivas de TRS, seu uso deve ser enfaticamente considerado em situações específicas, como instabilidade hemodinâmica grave e edema cerebral.⁽¹⁻³⁾ Nessas situações, a variação da osmolaridade sanguínea tem o potencial de provocar graves efeitos adversos, que incluem a síndrome de desequilíbrio, desmielinização osmótica, edema cerebral e hipotensão.^(4,5)

A concentração sérica de sódio é um determinante importante da osmolaridade sanguínea, e sua variação ao longo do tempo é extremamente importante.⁽⁶⁾

Uma grande variação da concentração sérica de sódio nas 24 horas na presença de hiponatremia ou hipernatremia se associa com desarranjos encefálicos (edema cerebral ou síndrome de desmielinização osmótica) e, para evitar esses distúrbios, considera-se seguro manter a variação abaixo de 8mEq/L.^(5,7) Além disso, em comparação à heparina, a anticoagulação com citrato é o método preferido para proteção do filtro durante a TRS,⁽⁸⁾ mas seu uso pode se associar a variações do sódio que são frequentemente imprevisíveis. Atualmente um monitoramento laboratorial programado e uma sintonia fina têm sido os procedimentos padrão para modulação dos eletrólitos séricos, até que se obtenha estabilidade no valor desejado.⁽⁹⁾ Mais ainda, não há regras validadas de predição para estimar as variações do sódio durante a TRS com citrato como método de proteção do filtro.

Assim, os objetivos primários deste estudo foram investigar se a anticoagulação com citrato se associa a grandes variações da concentração sérica de sódio nas 24 horas e se a fórmula de mixagem perfeita poderia prever sua variação. Os objetivos secundários foram avaliar os fatores clínicos e laboratoriais que se associam com grande variação do sódio sérico e, além disso, explorar preditores da concentração sérica resultante até 24 horas de terapia renal substitutiva.

MÉTODOS

Recuperamos os dados referentes a sessões de TRS de forma prospectiva em bases eletrônicas de dois hospitais (Hospital Sírio-Libanês e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo) localizados em São Paulo (SP). Tais dados foram recuperados de 2003 a 2012, em um dos hospitais, e de 2011 a 2012 em outro hospital. Recuperamos os dados de uma sessão de TRS caso a sessão tivesse durado pelo menos 24 horas e se a prescrição de afluentes líquidos não tivesse sido modificada durante esse período. Duas máquinas de TRS foram utilizadas durante o estudo: Diapact[®] CRRT (BBraun Laboratories, Melsungen, Alemanha) e Prismaflex[®] System (Gambro, Lund, Suécia).

O protocolo deste estudo seguiu as diretrizes da Declaração de Helsinque, e foi aprovado e revisado pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), com número 107.443. Foi dispensada a necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por não haver intervenção; utilizamos uma base de dados que assegurava a confidencialidade do paciente.

Os dados clínicos e laboratoriais foram coletados a partir de registros eletrônicos. Quando necessário, foram

também recuperados dados laboratoriais por meio de um sistema eletrônico de consultas. Apresentamos os dados para o grupo todo (todas as sessões de TRS) classificadas em dois grupos: o primeiro grupo (Grupo 1) que foi submetido a sessões de TRS com variação da concentração sérica de sódio nas 24 horas \geq 8mEq/L; o segundo grupo (Grupo 2) incluiu as sessões com variação da concentração sérica de sódio nas 24 horas $<$ 8mEq/L.

Início e condução da terapia renal substitutiva

Em ambas as unidades, a prescrição da TRS foi individualizada segundo a condição clínica do paciente. Para melhorar a proteção do filtro, utilizou-se como rotina a administração de citrato 4% em um dos hospitais e, no outro, a fórmula A de ácido citrato dextrose (ACD-A) a 2,2%; ambos os hospitais utilizaram comumente heparina e lavagem com solução salina normal, quando necessárias. Foram coletados rotineiramente, se necessário, a cada 6 horas: cálcio ionizado pós-filtração e sistêmico, sódio, tempo de protrombina parcial ativada (TTPa), potássio e pH, bicarbonato e excesso de base (EB). A prescrição inicial de sódio afluente foi baseada na concentração de sódio, na presença de edema cerebral e no uso de anticoagulante. Com o uso de heparina ou lavagem, a prescrição de sódio procurou equalizar a concentração alvo de sódio. A composição eletrolítica da reposição de fluidos foi idêntica ao dialisado em casos de hemofiltração venovenosa contínua (CVVHDF). Quando se utilizou citrato 4% e ACD-A 2,2%, as concentrações de bicarbonato foram prescritas a 15 - 20mEq/L e 5 - 10mEq/L abaixo da concentração alvo, respectivamente, levando em conta que a solução de citrato 4% contém 408mEq/L de sódio e que a solução de ACD-A 2,2% contém 224mEq/L de sódio.

A seguir, citrato 4% foi prescrito inicialmente com uma taxa de fluxo de 40 a 50 unidades abaixo do fluxo sanguíneo (utilizando unidades diferentes, mL/hora para o fluxo de citrato 4% e mL/minuto para o fluxo sanguíneo). Além do mais, o ACD-A 2,2% foi prescrito inicialmente a uma taxa de 1,5 vez o fluxo sanguíneo. Foi realizada reposição de cálcio elementar a uma taxa de 1 - 2mg/kg/hora, utilizando cloreto ou gluconato. As infusões de anticoagulantes e cálcio foram, então, ajustadas segundo o TTPa ou o cálcio ionizado coletado (sistêmico e/ou pós-filtro), em conformidade com protocolos padrão.

Predição do sódio sérico após 24 horas

A fórmula de mixagem perfeita, previamente apresentada neste trabalho, leva em conta que todos os componentes que passam pelo filtro têm robustas propriedades

de difusibilidade e passagem pelo filtro, inclusive o citrato 4%⁽¹⁰⁾ e o ACD-A 2,2%.⁽¹¹⁾ Conseqüentemente, o sódio sérico na linha venosa da TRS consistiu da mixagem proporcional respectiva de anticoagulante, fluido afluente e sangue, o que ocorre no filtro e na linha venosa (“câmara de mixagem”). Este achado justifica a redução da concentração sódica no fluido afluente durante a TRS utilizando citrato 4%⁽¹²⁾ ou ACD-A 2,2%⁽¹³⁾ como anticoagulante para obter o equilíbrio sistêmico sem hipernatremia. Citrato 4% e ACD-A 2,2% têm concentração de sódio de 408mEq/L e 224mEq/L, respectivamente. Além disso, a concentração resultante de sódio na linha venosa se associou estritamente com a concentração sérica de sódio equilibrada durante a TRS.⁽¹⁴⁾ Assim, assumimos que o sódio sérico após 24 horas resultou do equilíbrio de uma mixagem proporcional de sódio derivada do afluente, sangue e anticoagulante.

A figura 1A apresenta o princípio da perfeita mixagem de sódio entre os componentes citados, no qual o filtro e o circuito venoso são uma câmara de mixagem. Utilizando esse princípio de câmara de mixagem, nossa hipótese é a de que a administração da mixagem perfeita de volta ao paciente determina a concentração final de sódio no soro. O processo de equilíbrio demanda uma quantidade de tempo imprevisível, como demonstra a figura 1B.

Para cada mililitro de sangue que passa pelo filtro, o princípio da mixagem perfeita pode ser redigido matematicamente como se segue (as unidades de sódio são em mEq):

Massa de sódio

Sódio sanguíneo (Bs) = concentração sistêmica de sódio sérico * fluxo sanguíneo/1.000

Sódio no fluido afluente (As) = concentração de sódio afluente * dose (em L/hora)/1.000 * 60

Sódio no anticoagulante (ACs) = Concentração de sódio (408mEq/L de sódio para o citrato 4% e 224mEq/L para a solução de ACD-A 2,2%) * fluxo de ACs (em mL/hora)/60

Volume do diluente

Volume sanguíneo (Bv) = fluxo sanguíneo (mL/minuto)

Volume de afluente (Av) = dose da diálise (mL/hora)/60

Volume de anticoagulante (ACv) = fluxo de anticoagulante (mL/hora)/60

O sódio dentro da câmara de mixagem é:

$$[Na^+] = (Bs + As + ACs)/(Bv + Av + ACv)$$

O valor do Bs é renovado após cada ciclo de equilíbrio do sódio sérico, resultando em uma variação não linear do sódio sérico até o equilíbrio, conforme demonstra a figura 1A.

Entretanto, essa concentração de sódio se equilibra no soro e retorna à máquina de TRS, levando a um novo valor de Bs, assim, um novo valor de equilíbrio é atingido, até que o valor final seja obtido.

Análise estatística

Os dados tiveram distribuição predominantemente não paramétrica (conforme testado com uso do modelo *goodness-of-fit* de Shapiro-Wilk) e, desta forma, são apresentados como mediana [25% - 75%], exceto quanto à diferença entre a concentração de sódio observada e prevista, que é apresentada como média e desvio padrão. As comparações entre os diferentes grupos foram realizadas utilizando o teste de Mann-Whitney, e as comparações dos pacientes do mesmo grupo ao longo do tempo foram realizadas utilizando o teste de Friedman. Não foram feitas análises *post-hoc*, porque os testes temporais só foram usados para demonstrar tendências. Aplicamos um modelo linear misto que utilizou a sessão de TRS como fator ao acaso para investigar a associação independente entre SAPS 3 e o nível inicial de sódio com a variação do sódio nas 24 horas como variável dependente, já que as variáveis acima mencionadas foram significativamente diferentes entre os grupos na avaliação basal. Foi gerado um diagrama de Bland-Altman para demonstrar as concordâncias entre a concentração de sódio prevista após 24 horas, utilizando a fórmula de mixagem perfeita, e os valores observados após 24 horas.⁽¹⁵⁾ Utilizamos o programa de computador R-free para realizar todas as análises estatísticas, assim como para gerar os gráficos.⁽¹⁶⁾

RESULTADOS

Foram revisados 112 sessões de TRS, sendo recuperados dados de 36 sessões de TRS de 33 pacientes. Só foram prescritas hemofiltração venovenosa contínua (CVVH) e CVVHDF. Os dados clínicos gerais de todo o grupo são apresentados na tabela 1. O Grupo 1 recebeu 7 sessões (7 pacientes) e o Grupo 2 recebeu 29 sessões (26 pacientes). A tabela 2 apresenta os dados clínicos e metabólicos relevantes imediatamente antes de iniciar a TRS, tendo sido também avaliada a variação da concentração sérica de sódio durante as 24 horas da sessão. Essas duas tabelas demonstram que a gravidade da doença (revelada pelo SAPS 3) quando da admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) e a concentração inicial de sódio no soro foram

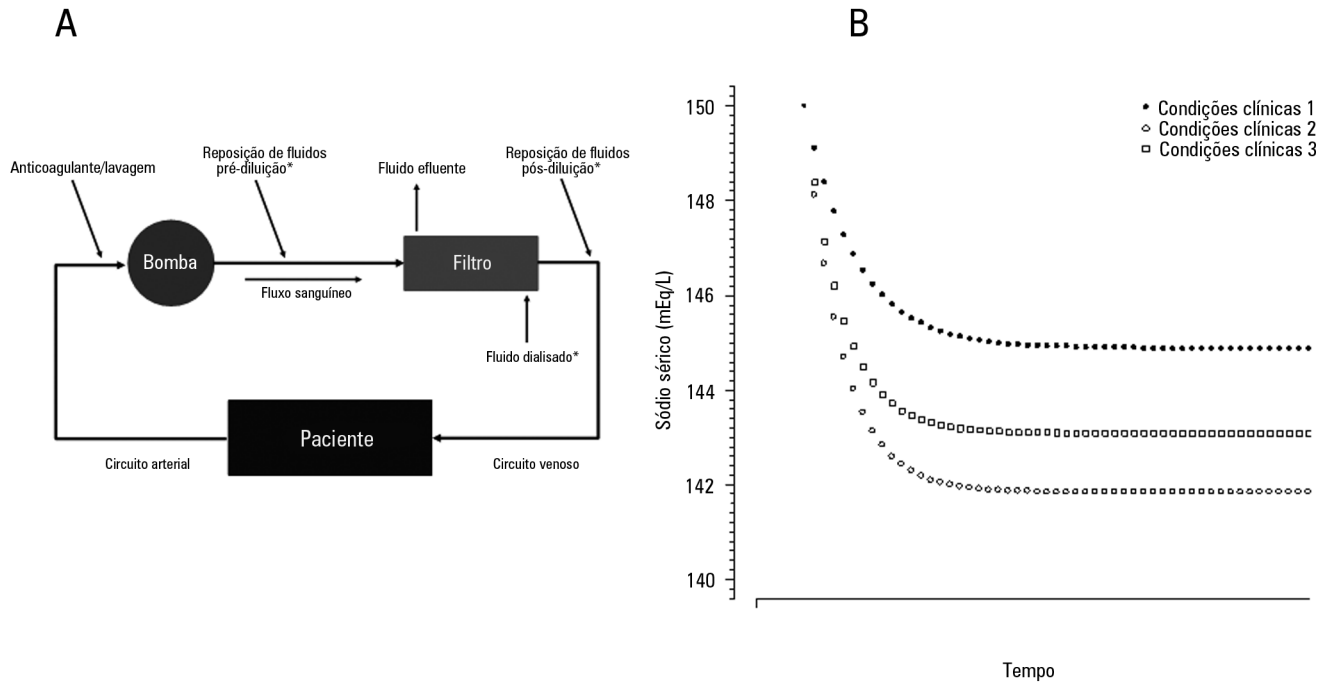


Figura 1 - Predição do sódio sérico utilizando a fórmula de mixagem total. A) Princípios da fórmula, na qual o filtro e o circuito venoso da terapia renal substitutiva se assumem como câmara de mixagem "perfeita", considerando-se que o citrato 4% e fórmula A de ácido citrato dextrose 2,2% têm um coeficiente de passagem pelo filtro de ~ 1 e difusibilidade ~ 1 através do filtro. B) Equilíbrio do sódio sérico ao longo do tempo de terapia renal substitutiva contínua em três diferentes condições clínicas. As três condições se iniciaram com sódio sérico = 150mEq/L, sódio afluente = 135mEq/L e fluxo sanguíneo de 180mL/minuto. As três diferentes condições clínicas foram: condição clínica 1: terapia renal substitutiva contínua com dosagem de 2.000mL/hora e fluxo de fórmula A de ácido citrato dextrose 2,2% (224mEq/L de sódio) de 250mL/hora; condição clínica 2: terapia renal substitutiva contínua com dosagem de 3.000mL/hora e fluxo de fórmula A de ácido citrato dextrose 2,2% de 250mL/hora; Condição clínica 3: terapia renal substitutiva contínua com dosagem de 2.000mL/hora e fluxo de fórmula A de ácido citrato dextrose 2,2% de 300mL/hora. * Usado apenas em hemofiltração venovenosa contínua e hemodiafiltração venovenosa contínua; # usado apenas em hemodálise venovenosa contínua e hemodiafiltração venovenosa contínua.

ligeiramente diferentes entre o Grupo 1 e o Grupo 2. Quanto mais acentuada a hipernatremia, maior a variação do sódio sérico. A análise multivariada revelou que apenas o sódio inicial foi significativamente relacionado (coeficiente beta de 0,429; $p < 0,001$) à variação do sódio durante as primeiras 24 horas de TRS, enquanto o mesmo não se aplica à gravidade da doença (SAPS 3) (coeficiente beta de - 0,050; $p = 0,615$).

A figura 2 apresenta o comportamento temporal da concentração sérica de sódio e de cloreto durante as primeiras 24 horas, e as tabelas 3 e 4 apresentam o mesmo comportamento temporal para as demais variáveis metabólicas relevantes e os dados da TRS, respectivamente. É importante ressaltar que nenhum paciente recebeu soluções hipertônicas durante a sessão de TRS. A mediana das variações do sódio sérico entre 24 horas após o início da TRS e o basal foram 0,0 (0,3 - 2,0), -1,0 (-5,0 - 2,0), e -3,0 (-7,5 - -1,0) mEq/L ($p = 0,280$) nos pacientes anticoagulados com heparina, citrato 4% e ACD-A 2,2%,

respectivamente. A acidose metabólica melhorou durante a sessão de TRS, e a pressão parcial de gás carbônico (PaCO_2) também aumentou. As variáveis relacionadas à TRS foram relativamente estáveis.

No início da TRS, o sódio no afluente prescrito foi 2 [1 - 6], 10 [-25 - 1] e 4 [-12 - 8] mEq/L mais baixo que a concentração sérica de sódio nas sessões que utilizaram heparina ou lavagem, citrato 4% e ACD-A 2,2%, respectivamente, para melhora da proteção ao filtro. A figura 3A a C apresenta a diferença entre a concentração sérica de sódio ao final de 24 horas da sessão de TRS e a concentração de sódio no afluente prescrito. Considerando apenas as sessões de TRS (28 sessões) que utilizaram citrato (ACD-A 2,2% ou citrato 4%), observou-se variação do sódio sérico nas 24 horas de 1,5 (-0,5 - 5,5) mEq/L com uma concentração sérica inicial de sódio de 140 (136 - 144) mEq/L e concentração de sódio na solução de 133 (125 - 139) mEq/L. Dentre essas sessões de TRS, quando se observam apenas os pacientes que inicialmente

Tabela 1 - Características de todo o grupo de 33 pacientes analisados e dos grupos categorizados segundo a variação da concentração sérica de sódio ≥ 8 mEq/L ou < 8 mEq/L

	Todo grupo (N = 33 pacientes)	Varição de [Na ⁺] após 24 horas $\geq 8 $ mEq/L (N = 7 pacientes)	Varição de [Na ⁺] após 24 horas $< 8 $ mEq/L (N = 26 pacientes)	Valor de p*
Características dos pacientes				
Idade (anos)	63 (52 - 80)	58 (39 - 80)	64 (57 - 80)	0,597
SAPS 3	55 (54 - 56)	54 (42 - 55)	56 (55 - 57)	0,022
Sexo feminino	4 (12)	1 (14)	3 (12)	0,754
Escore SOFA na admissão	8,5 (8,5 - 8,5)	8,5 (8,5 - 10,3)	8,5 (8,5 - 8,5)	0,474
Peso (kg)	68 (60 - 78)	73 (67 - 77)	68 (60 - 80)	0,343
Estatura (cm)	165 (164 - 171)	170 (169 - 180)	165 (163 - 170)	0,095
Tempo de hospitalização antes da UTI (dias)	2,0 (1,0 - 7,0)	1,0 (0,5 - 2,5)	2,0 (1,0 - 7,8)	0,503
Diagnóstico				
Choque séptico	25 (76)	4 (57)	21 (81)	0,320
Choque cardiogênico	4 (12)	2 (29)	2 (8)	0,190
Choque hipovolêmico	1 (3)	0 (0)	1 (4)	1,000
Trauma múltiplo	1 (3)	1 (14)	0 (0)	0,212
Insuficiência respiratória	1 (3)	0 (0)	1 (4)	1,000
Encefalopatia metabólica	1 (3)	0 (0)	1 (4)	1,000
Comorbidades				
Hipertensão crônica	21 (64)	2 (28)	19 (73)	0,071
Insuficiência renal crônica	14 (42)	2 (28)	12 (46)	0,670
Diabetes	11 (33)	1 (14)	10 (38)	0,378
Cardiopatía coronariana	11 (33)	2 (28)	9 (35)	1,000
Insuficiência cardíaca	7 (21)	1 (14)	6 (23)	1,000
DPOC	3 (9)	0 (0)	3 (12)	1,000
Cirrose	1 (3)	1 (14)	0 (0)	0,212
Suporte na UTI[#]				
Inotrópicos	16 (48)	1 (14)	15 (58)	0,085
Vasopressores	26 (79)	5 (71)	21 (81)	0,623
Ventilação mecânica	23 (70)	6 (86)	17 (65)	0,397
Antibióticos	33 (100)	7 (100)	26 (100)	1,000
Desfechos				
Sobrevivência na UTI	21 (64)	4 (57)	17 (65)	0,686
Sobrevivência hospitalar	21 (64)	4 (57)	17 (65)	0,686

Na⁺ - sódio; SAPS - *Simplified Acute Physiological Score*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI - unidade de terapia intensiva; DPOC - doença pulmonar obstrutiva crônica. * Valor de p da comparação entre os grupos com variação do sódio ≥ 8 mEq/L e < 8 mEq/L nas primeiras 24 horas; [#] a qualquer momento durante o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva. Resultados expressos como mediana (25% - 75%) ou como número (%).

tinham hipernatremia (total de seis sessões) (sódio sérico > 145 mEq/L), a variação do sódio, a concentração sérica e a concentração de sódio na solução foram respectivamente de 9,5 (4,8 - 14,0) mEq/L, 167 (159 - 175) mEq/L e 165 (160 - 169) mEq/L. A figura 4 apresenta a baixa concordância entre o sódio sérico observada ao final das 24 horas de TRS e o sódio sérico previsto calculado utilizando a fórmula de mixagem perfeita.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que, nas sessões de TRS, variações do sódio sérico ≥ 8 mEq/L ocorreram com maior frequência em pacientes graves com hipernatremia por ocasião do início da TRS. A fórmula de mixagem perfeita para predição do sódio não é precisa, e o uso de citrato 4% ou ACD-A 2,2% como anticoagulantes não se associou com variações maiores da concentração sérica de sódio.

Tabela 2 - Dados clínicos, laboratoriais e da terapia renal substitutiva imediatamente antes do início

	Todo grupo (N = 36 sessões)	Variação de [Na⁺] após 24 horas ≥ 8 mEq/L (N = 7 sessões)	Variação de [Na⁺] após 24 horas < 8 mEq/L (N = 29 sessões)	Valor de p*
Dados laboratoriais				
pH	7,36 (7,29 - 7,40)	7,35 (7,29 - 7,38)	7,37 (7,29 - 7,40)	0,537
PaCO ₂ (mmHg)	40 (33 - 48)	36 (33 - 45)	41 (34 - 48)	0,508
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	21 (15 - 24)	21 (19 - 22)	21 (14 - 25)	0,912
EB (mEq/L)	-3,3 (-8,9 - -0,4)	-4,5 (-6,4 - -2,4)	-3,0 (-9,3 - -0,4)	0,842
Lactato ⁻ (mEq/L)	2,4 (1,6 - 3,2)	2,4 (2,3 - 2,9)	2,5 (1,4 - 3,3)	0,646
Na ⁺ (mEq/L)	140 (136 - 145)	151 (141 - 161)	140 (136 - 144)	0,023
K ⁺ (mEq/L)	4,5 (4,1 - 4,9)	4,4 (3,9 - 4,9)	4,5 (4,1 - 4,9)	0,895
Cl ⁻ (mEq/L)	105 (101, 109)	110 (106 - 131)	103 (100 - 108)	0,074
Na ⁺ - Cl ⁻	36,0 (32,0 - 40,0)	34,0 (32,5 - 39,0)	36,0 (32,2 - 40,0)	0,674
Variação Na ⁺ - durante 24 horas (mEq/L)	1,0 (-2,0 - 5,0)	15,0 (10,5 - 17,0)	1,5 (0,0 - 6,5)	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	2,62 (1,73 - 4,93)	2,62 (1,58 - 5,32)	2,62 (1,77 - 3,72)	0,929
Classe de gravidade da disnatremia				
Na ⁺ < 125mEq/L	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-----
Na ⁺ < 135mEq/L	6 (17)	0 (0)	6 (21)	0,301
Na ⁺ ≥ 135mEq/L e ≤ 145mEq/L	19 (53)	3 (43)	16 (55)	0,422
Na ⁺ > 145mEq/L	8 (22)	4 (57)	4 (14)	0,030
Na ⁺ > 160mEq/L	2 (6)	2 (29)	0 (0)	0,033
Prescrição da TRS				
CVVH	30 (84)	7 (100)	23 (79)	1,000
Reposição pós-diluição	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-----
Reposição pré-diluição	28 (93)	7 (100)	21 (91)	1,000
Reposição híbrida [†]	2 (7)	0 (0)	2 (9)	1,000
CVVHD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-----
CVVHDF	6 (16)	0 (0)	6 (21)	0,317
Reposição pós-diluição	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-----
Reposição pré-diluição	6 (100)	0 (0)	6 (100)	1,000
Reposição híbrida [†]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-----
Uso de citrato 4%	20 (56)	3 (43)	17 (59)	0,675
Uso de ACD-A 2,2%	8 (22)	3 (43)	5 (17)	0,167
Uso de heparina	2 (6)	1 (14)	1 (3)	0,356
Uso de lavagem	6 (16)	0 (0)	6 (79)	0,317
Dosagem (mL/kg/hora) [‡]	35 (28 - 44)	35 (27 - 43)	35 (28 - 44)	0,952
Dados clínicos				
Balanco hídrico acumulado (mL)	3.800 (1.000 - 5.400)	3.800 (1.050 - 5.949)	3.800 (1.025 - 5.300)	0,877
Diurese do dia antes do início (mL)	500 (340 - 1130)	690 (415 - 1420)	500 (310 - 830)	0,495

Na⁺ - sódio; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico; HCO₃⁻ - bicarbonato; EB - excesso de base; K⁺ - potássio; Cl⁻ - cloreto; Na⁺ - Cl⁻ - sódio-cloreto; TRS - terapia renal substitutiva; CVVH - hemofiltração venovenosa contínua; CVVHD - hemodíalise venovenosa contínua; CVVHDF - hemodiafiltração venovenosa contínua; ACD-A - fórmula A de ácido citrato dextrose. [†] Nessas sessões, a substituição pré e pós-diluição de fluidos foram usadas ao mesmo tempo durante a heofiltração venovenosa contínua e hemodiafiltração venovenosa contínua (ambas as sessões utilizaram a proporção pré/pós diluição = 2/1). * Valor de p da comparação entre os grupos com variação do sódio ≥ 8mEq/L e < 8 mEq/L nas primeiras 24 horas; [‡] calculado utilizando a taxa de fluxo de efluente. Resultados expressos como mediana (25% - 75%) ou número (%).

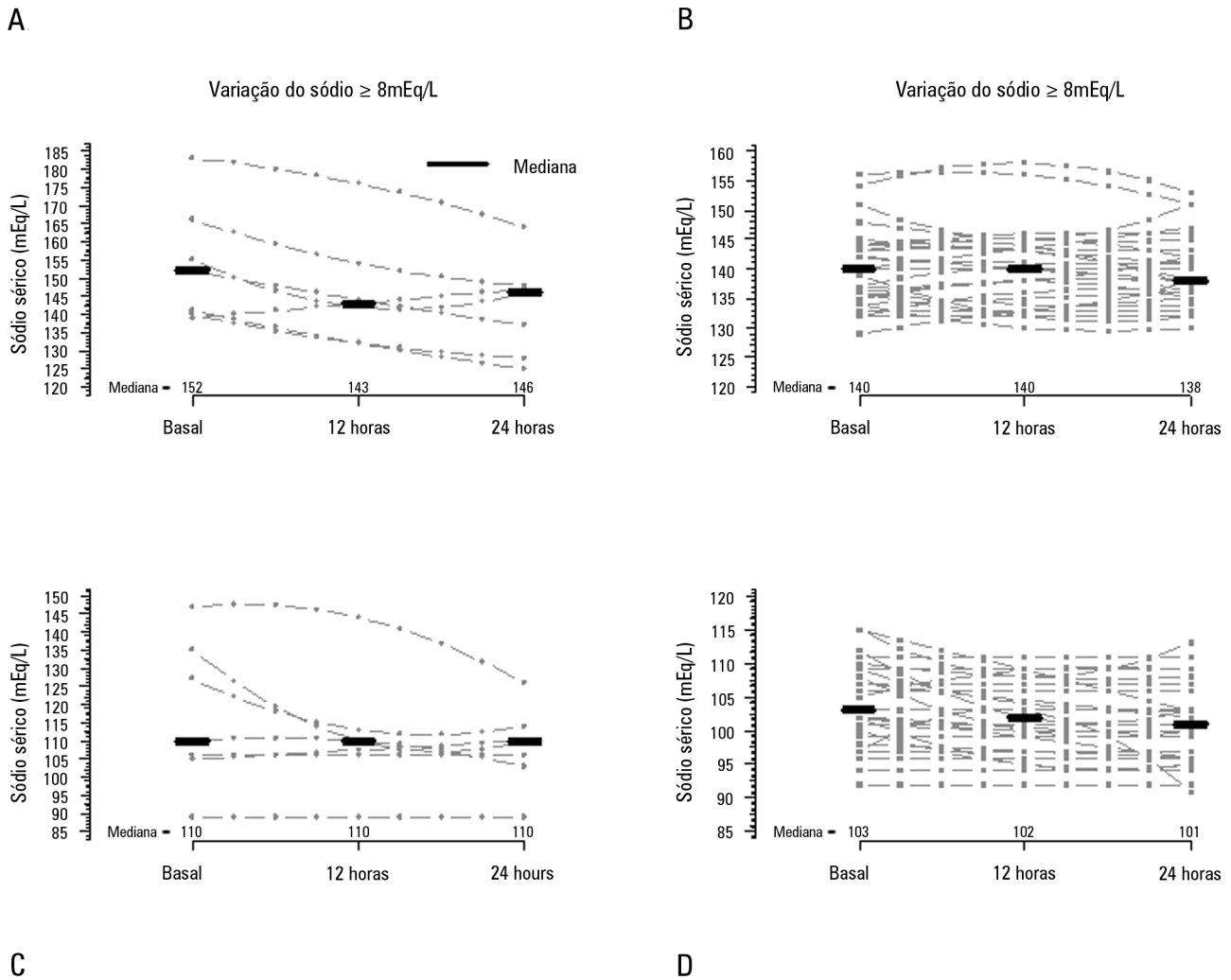


Figura 2 - Concentrações séricas de sódio e cloreto nas primeiras 24 horas após início de terapia renal substitutiva contínua. A e B) Concentrações séricas de sódio nos grupos com variações ≥ 8mEq/L e < 8mEq/L, respectivamente. A concentração sérica de sódio da análise de Friedman resultou em p = 0,040 no painel A e p = 0,841 no painel B. C e D) Concentração sérica de cloreto nos grupos com variação de sódio ≥ 8mEq/L e < 8mEq/L, respectivamente. A concentração sérica de cloreto pela análise de Friedman resultou em p = 0,486 no painel C e p < 0,001 no painel D.

Uma grande variação da concentração sérica de sódio durante a terapia extracorpórea é potencialmente perigosa para pacientes críticos, principalmente em razão da grave variação da osmolaridade que se associa à instabilidade hemodinâmica⁽¹⁷⁾ e modificações na água intersticial no encéfalo.⁽¹⁸⁾ Assim, o principal achado deste estudo dá suporte a que os pacientes com hipernatremia, quando do início da TRS, são mais propensos a apresentarem variações perigosas da concentração sérica de sódio dentro das primeiras 24 horas de TRS e devem ser monitorados estritamente para que se evitem insultos iatrogênicos. Apesar

do reconhecimento da hipernatremia pré-TRS como um preditor de mortalidade,⁽¹⁹⁾ esta não se associa de forma consistente com as variações séricas do sódio após início da TRS.⁽²⁰⁾ Mais ainda, pacientes com hipernatremia são mais gravemente enfermos e têm mais disfunções dos órgãos do que pacientes sem hipernatremia, conforme já demonstrado.⁽²¹⁾

O uso de anticoagulantes relacionados ao citrato aumenta de forma significativa a vida útil do filtro, em comparação à heparina não fracionada.⁽²²⁾ No entanto, a carga de sódio medida nos sais de citrato é muito elevada, o que

Tabela 3 - Dados da variação metabólica dentro das primeiras 24 horas da terapia renal substitutiva

	Varição do [Na ⁺] nas 24 horas	Início da TRS	12 horas	24 horas	Valor de p*
pH	Todo grupo	7,37 (7,29 - 7,40)	7,34 (7,27 - 7,42)	7,40 (7,34 - 7,43)	0,072
	≥ 8 mEq/L	7,34 (7,32 - 7,35)	7,37 (7,31 - 7,43)	7,37 (7,31 - 7,40)	0,717
	< 8 mEq/L	7,37 (7,28 - 7,42)	7,34 (7,27 - 7,42)	7,40 (7,34 - 7,44)	0,132
PaCO ₂ (mmHg)	Todo grupo	37 (30 - 47)	41 (33 - 45)	41 (37 - 46)	0,014
	≥ 8 mEq/L	35 (28 - 42)	37 (32 - 43)	45 (38 - 48)	0,018
	< 8 mEq/L	39 (31 - 47)	41 (33 - 46)	40 (37 - 45)	0,580
EB (mEq/L)	Todo grupo	-3,7 (-9,0 - -1,0)	-3,4 (-7,7 - 1,1)	-0,8 (-4,4 - 1,7)	< 0,001
	≥ 8 mEq/L	-6,3 (-9,1 - -2,5)	-1,3 (-7,6 - 1,1)	0,6 (-1,4 - 1,2)	0,236
	< 8 mEq/L	-3,4 (-8,7 - -0,7)	-4,0 (-7,2 - 0,6)	-1,2 (-4,2 - 2,0)	0,095
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	Todo grupo	21 (15 - 24)	22 (18 - 25)	23 (20 - 26)	< 0,001
	≥ 8 mEq/L	19 (14 - 23)	22 (18 - 25)	25 (22 - 27)	0,169
	< 8 mEq/L	21 (15 - 24)	22 (18 - 25)	23 (20 - 26)	0,099
Lactato ⁻ (mEq/L)	Todo grupo	2,3 (1,4 - 3,2)	2,3 (1,7 - 3,5)	2,2 (1,7 - 3,1)	0,088
	≥ 8 mEq/L	2,9 (2,2 - 3,7)	1,3 (0,9 - 1,8)	2,0 (1,8 - 2,2)	0,097
	< 8 mEq/L	2,3 (1,4 - 3,2)	2,7 (1,9 - 3,7)	2,3 (1,7 - 3,2)	0,033
K ⁺ (mEq/L)	Todo grupo	4,5 (4,1 - 4,9)	4,3 (4,0 - 4,6)	4,2 (3,9 - 4,4)	0,164
	≥ 8 mEq/L	4,4 (3,7 - 5,2)	4,4 (4,2 - 4,6)	4,1 (3,9 - 4,3)	0,819
	< 8 mEq/L	4,5 (4,1 - 4,9)	4,3 (4,0 - 4,7)	4,2 (3,9 - 4,5)	0,227
Na ⁺ - Cl ⁻ (mEq/L)	Todo grupo	36,0 (32,0 - 40,0)	36,5 (34,0 - 41,0)	37,5 (32,8 - 41,2)	0,104
	≥ 8 mEq/L	33,3 (2,8 - 34,8)	38,5 (36,5 - 40,5)	34,0 (32,0 - 37,0)	0,074
	< 8 mEq/L	36,0 (33,3 - 40,0)	35,3 (34,0 - 41,0)	38,0 (34,5 - 41,5)	0,071
Temperatura (°C)	Todo grupo	36,2 (36,7 - 36,6)	35,7 (35,2 - 36,4)	36,0 (35,6 - 36,6)	0,495
	≥ 8 mEq/L	36,7 (35,6 - 36,3)	35,6 (35,1 - 36,0)	36,2 (35,6 - 36,7)	0,147
	< 8 mEq/L	36,2 (35,6 - 36,6)	36,2 (35,5 - 36,6)	36,0 (35,6 - 36,6)	0,888
Diurese (mL) [†]	Todo grupo	0 (0 - 0)	40 (0 - 465)	191 (0 - 875)	< 0,001
	≥ 8 mEq/L	0 (0 - 0)	25 (0 - 463)	0 [‡] (0 - 600)	0,180
	< 8 mEq/L	0 (0 - 0)	55 (0 - 420)	280 (10 - 895)	0,006
Balanço hídrico (mL) [†]	Todo grupo	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (-720 - 969)	0,872
	≥ 8 mEq/L	0 (0 - 0)	0 (0 - 105)	0 [‡] (-310 - 796)	0,446
	< 8 mEq/L	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (-905 - 994)	0,861

Na⁺ - sódio; TRS - terapia renal substitutiva; PaCO₂ - pressão parcial de gás carbônico; EB - excesso de base; HCO₃⁻ - bicarbonato; K⁺ - potássio; Na⁺ - Cl⁻ - sódio-cloreto. * Valor de p do teste de Friedman, comparando as variáveis ao longo do tempo; † a diurese e o balanço hídrico são cumulativos desde o começo da terapia renal substitutiva contínua; ‡ p > 0,05 versus < grupo |8| mEq/L (teste de Wilcoxon). Resultados expressos como mediana (25% - 75%).

pode piorar a predição da concentração sérica de sódio após início da TRS. A prática de prescrever quantidades de sódio afluentes abaixo da concentração sérica de sódio, quando se usam anticoagulantes associados ao citrato, é frequente.^(9,23) No presente estudo, a concentração de sódio nas soluções afluentes foi 10mEq/L mais baixa do que a concentração sérica de sódio quando se utilizou citrato 4%, e 4mEq/L mais baixa do que a concentração sérica de sódio quando se utilizou ACD-A 2,2%, um achado que possibilita o uso de anticoagulantes relacionados ao citrato

sem efeito significante da variação do sódio nas 24 horas do período de observação. Entretanto, a interpretação destes dados relacionados ao citrato e às variações do sódio deve ser levada em conta, já que este estudo não teve poder estatístico para detectar diferenças entre os grupos de anticoagulantes. Nos pacientes com hipernatremia (concentração sérica de sódio > 145mEq/L) que utilizaram citrato 4% ou ACD-A 2,2%, a quantidade de sódio prescrita na solução afluente foi similar ao sódio sérico dos pacientes (vide a seção de resultados) para minimizar a redução da

Tabela 4 - Dados da terapia renal substitutiva durante as primeiras 24 horas

	Variação do [Na ⁺] em 24 horas	Início da TRS	12 horas	24 horas	Valor de p*
Fluxo sanguíneo (mL/minuto)	Todo grupo	180 (150 - 180)	180 (150 - 180)	180 (150 - 180)	0,651
	≥ 8 mEq/L	180 (158 - 180)	180 (180 - 180)	180 (150 - 180)	0,589
	< 8 mEq/L	180 (158 - 180)	180 (150 - 195)	180 (150 - 180)	0,958
Fluxo de dialisado (mL/hora)	Todo grupo	1.000 (1.000 - 1.200)	1.000 (1.000 - 1.200)	1.000 (1.000 - 1.200)	----
	≥ 8 mEq/L	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	----
	< 8 mEq/L	1.000 (1.000 - 1.300)	1.000 (1.000 - 1.300)	1.000 (1.000 - 1.300)	----
Fluxo de fluido de reposição (mL/hora)	Todo grupo	2.000 (1.500 - 2.500)	2.000 (1.500 - 2.500)	2.500 (1.500 - 2.500)	----
	≥ 8 mEq/L	2.000 (1.850 - 2.000)	2.000 (1.850 - 2.000)	2.000 (1.850 - 2.000)	----
	< 8 mEq/L	2.000 (1.500 - 2.500)	2.000 (1.500 - 2.500)	2.000 (1.500 - 2.500)	----
Fluxo de ACD-A 2,2% (mL/hora)	Todo grupo	180 (180 - 180)	180 (180 - 180)	180 (180 - 182)	0,223
	≥ 8 mEq/L	180 (180 - 180)	180 (180 - 180)	180 (180 - 180)	1,000
	< 8 mEq/L	180 (180 - 180)	180 (180 - 180)	180 (180 - 190)	0,368
Fluxo de citrato 4% (mL/hora)	Todo grupo	150 (140 - 160)	150 (140 - 160)	150 (140 - 160)	0,692
	≥ 8 mEq/L	160 (145 - 170)	140 (135 - 145)	150 (140 - 160)	0,264
	< 8 mEq/L	150 (140 - 160)	160 (140 - 160)	150 (140 - 160)	0,973
Volume da lavagem (mL/hora)	Todo grupo	300 (225 - 300)	300 (300 - 300)	300 (188 - 300)	0,819
	≥ 8 mEq/L	450 (375 - 525)	200 (150 - 250)	300 (200 - 300)	0,368
	< 8 mEq/L	300 (150 - 300)	300 (300 - 300)	300 (225 - 300)	0,692
[Na ⁺] no fluido afluente (mEq/L)	Todo grupo	138 (127 - 140)	138 (127 - 140)	139 (127 - 140)	1,000
	≥ 8 mEq/L	140 (125 - 142)	140 (125 - 142)	140† (125 - 142)	1,000
	< 8 mEq/L	137 (128 - 140)	137 (128 - 140)	137 (128 - 140)	1,000
Taxa de ultrafiltração (mL/hora)	Todo grupo	100 (100 - 164)	150 (100 - 200)	110 (100 - 164)	0,257
	≥ 8 mEq/L	75 (50 - 125)	150 (130 - 164)	100 (100 - 100)	0,368
	< 8 mEq/L	100 (100 - 164)	150 (100 - 200)	150 (100 - 200)	0,612
Fluxo de efluente [‡] (mL/hora)	Todo grupo	2.340 (1.975 - 2.794)	2.270 (1.808 - 2.745)	2.290 (1.800 - 2.730)	0,918
	≥ 8 mEq/L	2.225 (2.010 - 3.123)	2.265 (1.824 - 2.655)	2.360 (1.910 - 2.600)	0,895
	< 8 mEq/L	2.385 (1.925 - 2.784)	2.270 (1.835 - 2.715)	2.290 (1.800 - 2.735)	0,964

Na⁺ - sódio; TRS - terapia renal substitutiva contínua; ACD-A - fórmula A de ácido citrato dextrose. * Valor de p do teste de Friedman, comparando as variáveis ao longo do tempo; † - > 0,05 versus < grupo |8| mEq/L (teste de Wilcoxon); ‡ o fluxo de efluente equaliza a soma do dialisado, fluido de reposição, ACD-A 2,2%, citrato 4%, lavagem e taxa de ultrafiltração. Resultados expressos como mediana (25% - 75%).

concentração sérica; contudo, a diminuição da concentração sérica de sódio durante as primeiras 24 horas de TRS foi de aproximadamente 9mEq/L - achado que desperta preocupação quando se prescreve TRS utilizando uma formulação de citrato em pacientes com hipernatremia.

A predição matemática do comportamento da concentração sérica de sódio nas 24 horas com uso da fórmula de mixagem perfeita apresentada neste manuscrito não é apropriada para uso junto ao leito, uma vez que a concordância com a concentração sérica de sódio observada foi baixa. Entretanto, há algumas hipóteses em resposta a esses resultados. Primeiramente, o equilíbrio eletrolítico entre membranas com moléculas de baixo peso é teoricamente perfeito; mas a transferência de massa pode ser

afetada por muitos outros fatores erráticos, por exemplo, diferentes cargas das moléculas orgânicas de alto peso, também conhecido como efeito Gibbs-Donnan.⁽²⁴⁾ Desta forma, a variação do sódio pode ser imprevisível em períodos de médio e longo prazo de TRS.

Outro fator de confusão, quando se tenta prever a concentração de sódio durante terapias extracorpóreas, é a mixagem não homogênea dentro do circuito. Há a hipótese de que em cerca de 1m dentro do circuito, uma dada solução adicionada ao sangue pode percorrer diferentes fases do sangue, passando através do filtro como uma solução independente, achado que leva a uma filtração imprevisível.⁽²⁵⁾ Em terceiro lugar, neste modelo, o coeficiente de passagem do citrato pelo filtro foi considerado

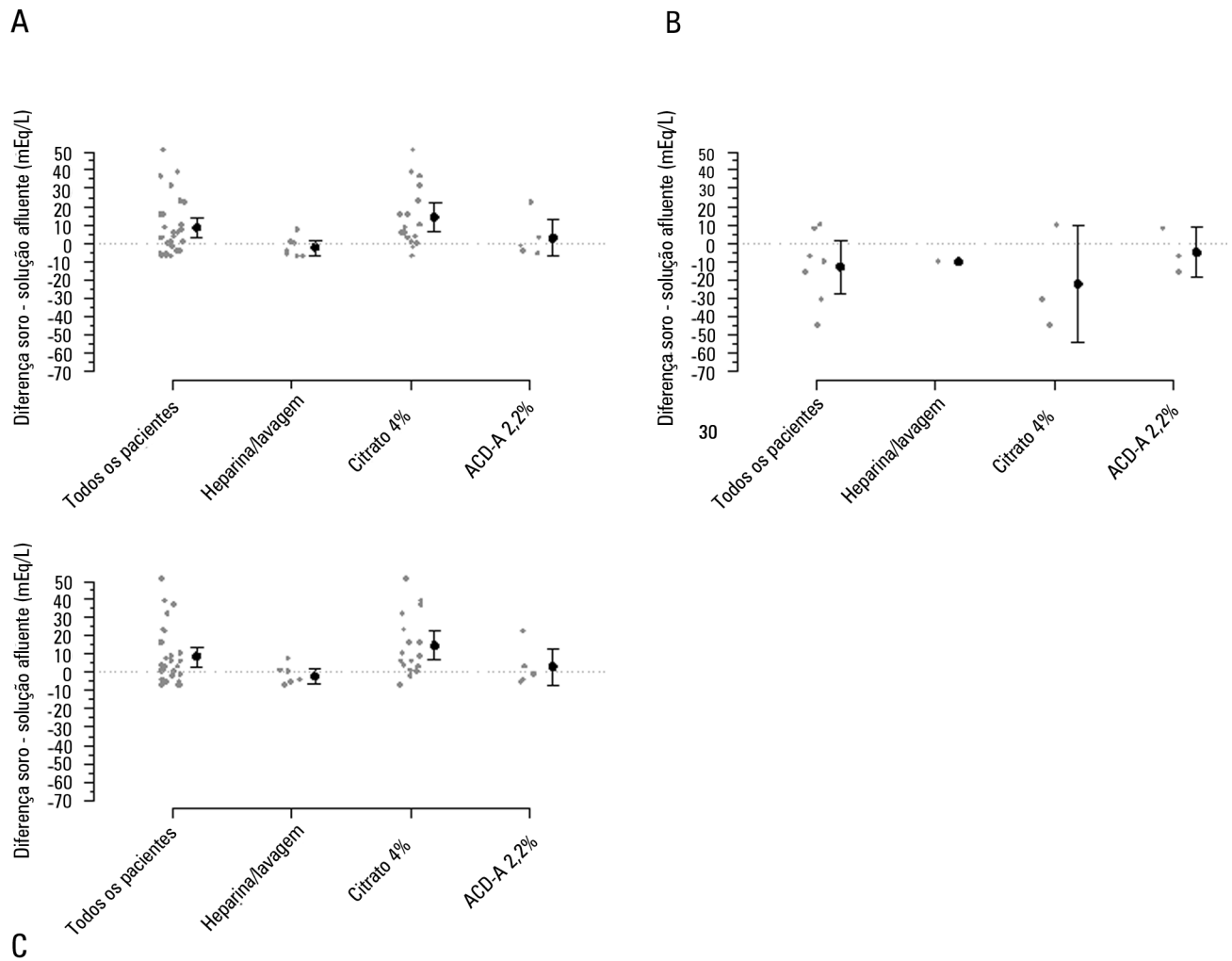


Figura 3 - Diferença entre a concentração de sódio no soro e no fluido afluente após 24 horas de terapia renal substitutiva contínua. A) Todas as sessões de hemofiltração venovenosa contínua. B) Sessões nas quais a variação do sódio ≥ 8 mEq/L. C) Sessões nas quais a variação do sódio < 8 mEq/L. ACD-A - fórmula A de ácido citrato dextrose. Os pontos cinza representam as variações individuais das sessões. Os pontos negros e barras representam a variação média e o intervalo de confiança de 95%.

como 1 para efeitos de simplificação do modelo, mas este achado pode não ser verdadeiro, uma vez que o citado coeficiente é, na realidade, de cerca de 0,9.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiramente, o tamanho pequeno da amostra teria o potencial de reduzir a sensibilidade das análises para associações relevantes. Em segundo lugar, nenhum dos pacientes tinha hipernatremia grave, de forma que este subgrupo não foi bem avaliado. Em terceiro lugar, a medida de desfecho (variação da concentração sérica de sódio ≥ 8 mEq/L) pode ser muito estrita, e variações menores com o uso de anticoagulação com base em citrato podem ter ocorrido; entretanto, acreditamos que elas não foram muito relevantes para a prática clínica. Em quarto lugar, este estudo representa a

prática de apenas dois centros, o que pode comprometer sua validade externa. Em quinto, podemos nos preocupar com o fato de não terem ocorridos ajustes por fases de concentração de sódio nos fluidos dialisado/reposição durante a TRS em pacientes com hipernatremia nesta população, pois, segundo os critérios de inclusão do estudo, participaram apenas os pacientes cuja a prescrição de fluidos não foi modificada nas 24 horas; entretanto os autores fizeram tal escolha para que a validade interna relacionada à análise estatística não ficasse comprometida. Em sexto lugar, a gravidade da doença dos pacientes não era muito elevada, e a dinâmica entre os diferentes compartimentos corpóreos nos pacientes mais graves teria o potencial de modificar os resultados apresentados neste estudo.

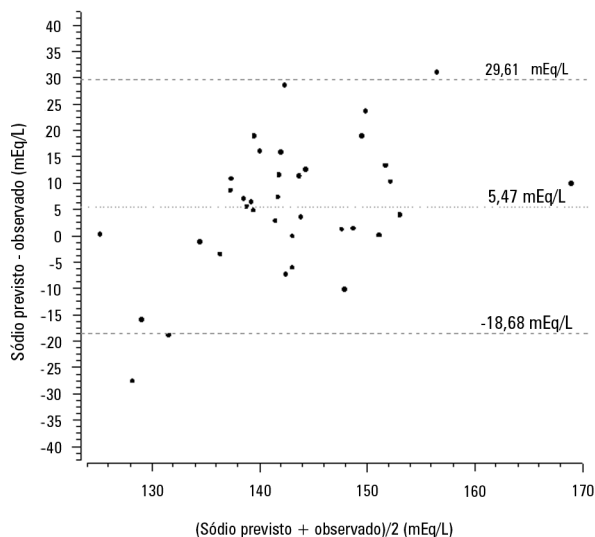


Figura 4 - Diagrama de Bland-Altman que apresenta a concordância entre a concentração sérica prevista de sódio utilizando a fórmula de mixagem total e a concentração sérica de sódio após 24 horas do início da terapia renal substitutiva contínua.

CONCLUSÕES

A hipernatremia por ocasião do início da terapia renal substitutiva foi um fator importante que se associou com variações clinicamente significativas da concentração sérica de sódio. O médico intensivista deve estar atento a

estes achados quando inicia a terapia renal substitutiva. O uso de citrato 4% ou da fórmula A de ácido citrato dextrose 2,2% como anticoagulantes não se associou com variações ≥ 8 mEq/L da concentração sérica de sódio se a prescrição inicial de fluido afluente tiver antecipadamente considerado seu conteúdo de sódio. O uso de um cálculo matemático específico não foi capaz de prever a variação do sódio nas 24 horas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao centro de nefrologia de ambos os hospitais (Hospital Sírio-Libanês e Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo), que realizaram a terapia renal substitutiva nos pacientes deste estudo.

Contribuições dos autores

Todos os autores contribuíram de forma significativa para este manuscrito, inclusive na concepção do estudo (M Park, TG Romano), aquisição dos dados (TG Romano, M Park, CPB Martins), análise e interpretação dos dados (M Park, TG Romano, BAMP Besen), delineamento do manuscrito (M Park, TG Romano, BAMP Besen, FG Zampieri, PV Mendes), revisão do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante (todos autores) e aprovação da versão final (todos autores).

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the clinical and laboratorial factors associated with serum sodium variation during continuous renal replacement therapy and to assess whether the perfect admixture formula could predict 24-hour sodium variation.

Methods: Thirty-six continuous renal replacement therapy sessions of 33 patients, in which the affluent prescription was unchanged during the first 24 hours, were retrieved from a prospective collected database and then analyzed. A mixed linear model was performed to investigate the factors associated with large serum sodium variations (≥ 8 mEq/L), and a Bland-Altman plot was generated to assess the agreement between the predicted and observed variations.

Results: In continuous renal replacement therapy 24-hour sessions, SAPS 3 ($p = 0.022$) and baseline hypernatremia

($p = 0.023$) were statistically significant predictors of serum sodium variations ≥ 8 mEq/L in univariate analysis, but only hypernatremia demonstrated an independent association ($\beta = 0.429$, $p < 0.001$). The perfect admixture formula for sodium prediction at 24 hours demonstrated poor agreement with the observed values.

Conclusions: Hypernatremia at the time of continuous renal replacement therapy initiation is an important factor associated with clinically significant serum sodium variation. The use of 4% citrate or acid citrate dextrose - formula A 2.2% as anticoagulants was not associated with higher serum sodium variations. A mathematical prediction for the serum sodium concentration after 24 hours was not feasible.

Keywords: Renal replacement therapy; Hemofiltration; Hemodiafiltration; Sodium; Critical care

REFERÊNCIAS

1. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001;60(3):1154-63.
2. Fletcher JJ, Bergman K, Carlson G, Feucht EC, Blostein PA. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension? *J Trauma.* 2010;68(6):1506-9.
3. Lin CM, Lin JW, Tsai JT, Ko CP, Hung KS, Hung CC, et al. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;101:141-4.
4. Henrich WL, Woodard TD, Blachley JD, Gomez-Sanchez C, Pettinger W, Cronin RE. Role of osmolality in blood pressure stability after dialysis and ultrafiltration. *Kidney Int.* 1980;18(4):480-8.
5. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1493-9.
6. Rasouli M, Kalantari KR. Comparison of methods for calculating serum osmolality: multivariate linear regression analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(6):635-40.
7. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1581-9. Review.
8. Bai M, Zhou M, He L, Ma F, Li Y, Yu Y, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive care medicine.* 2015;41(12):2098-110.
9. Morgera S, Schneider M, Slowinski T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Peters H, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status. *Crit Care Med.* 2009;37(6):2018-24.
10. Kozik-Jaromin J, Nier V, Heemann U, Kreyman B, Böhrer J. Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(7):2244-51.
11. Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(10):819-24.
12. Tolwani AJ, Prendergast MB, Speer RR, Stofan BS, Wille KM. A practical citrate anticoagulation continuous venovenous hemodiafiltration protocol for metabolic control and high solute clearance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(1):79-87.
13. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Fiaccadori E. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(12):2173-88.
14. Huang C, Zhang P, Du R, Li Y, Yu Y, Zhou M, et al. Treatment of acute hyponatremia in severely burned patients using continuous veno-venous hemofiltration with gradient sodium replacement fluid: a report of nine cases. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1495-6.
15. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
16. Team RDC. R: A language and environment for statistical computing. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2009.
17. Coli L, La Manna G, Comai G, Ursino M, Ricci D, Piccari M, et al. Automatic adaptive system dialysis for hemodialysis-associated hypotension and intolerance: a noncontrolled multicenter trial. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(1):93-100.
18. Kong X, Wen JQ, Qi RF, Luo S, Zhong JH, Chen HJ, et al. Diffuse interstitial brain edema in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: a tract-based spatial statistics study. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(28):e313.
19. Han SS, Bae E, Kim DK, Kim YS, Han JS, Joo KW. Dysnatremia, its correction, and mortality in patients undergoing continuous renal replacement therapy: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2016;17:2.
20. Dangoisse C, Dickie H, Tovey L, Ostermann M. Correction of hyper- and hyponatraemia during continuous renal replacement therapy. *Nephron Clin Pract.* 2014;128(3-4):394-8.
21. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care.* 2008;12(6):R162.
22. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, den Boer SS, Kleppe CG, Vervloet MG, Beishuizen A, Girbes AR, Ter Wee PM, Groeneveld AB; CASH study group. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care.* 2014;18(4):472.
23. Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, Buhr H, Lo S, Bellomo R. A Randomized Controlled Trial of Regional Citrate Versus Regional Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1622-9.
24. Nguyen MK, Kurtz I. Quantitative interrelationship between Gibbs-Donnan equilibrium, osmolality of body fluid compartments, and plasma water sodium concentration. *J Appl Physiol.* 2006;100(4):1293-300.
25. Cressoni M, Zanella A, Epp M, Corti I, Patroniti N, Kolobow T, et al. Decreasing pulmonary ventilation through bicarbonate ultrafiltration: an experimental study. *Crit Care Med.* 2009;37(9):2612-8.