

## **Hipernatremia no paciente com diagnóstico de SARS-CoV-2: Uma revisão de literatura**

Hypenatremia in patients diagnosed with SARS-CoV-2: A literature review

Hipernatremia en pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2: Una revisión de la literatura

Recebido: 10/07/2024 | Revisado: 01/08/2024 | Aceitado: 02/08/2024 | Publicado: 08/08/2024

### **Bianca de Souza Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6790-1052>  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil  
E-mail: [biancadesouzalimamed22@gmail.com](mailto:biancadesouzalimamed22@gmail.com)

### **Isadora Latrônico Domingos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7712-561X>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [isadora.l.domingos@hotmail.com](mailto:isadora.l.domingos@hotmail.com)

### **Victor Santos Coll**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1579-4307>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [victorcoll9@gmail.com](mailto:victorcoll9@gmail.com)

### **Barbara dos Reis Dal Lago Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-1259>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [barbarareis.dallago@gmail.com](mailto:barbarareis.dallago@gmail.com)

### **Felipe Sanches Carneiro**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2632-9740>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [sanches0395@hotmail.com](mailto:sanches0395@hotmail.com)

### **Celso Dal Lago Rodrigues Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7027-9295>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [celso.dallago@gmail.com](mailto:celso.dallago@gmail.com)

### **João Nelson dos Santos Rodrigues Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2192-0872>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [joaonelsonsrf@gmail.com](mailto:joaonelsonsrf@gmail.com)

### **Geovanna Gonçalves Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5887-6772>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [Geovanna5887@gmail.com](mailto:Geovanna5887@gmail.com)

### **Arialdo Ferreira de Araújo Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9539-8182>  
Universidade de Rio Verde, Brasil  
E-mail: [Arialdofaneto@gmail.com](mailto:Arialdofaneto@gmail.com)

### **Jéssica Vanessa Iglesias Furlaneto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0121-7303>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [iglesiasfurlaneto@gmail.com](mailto:iglesiasfurlaneto@gmail.com)

### **Bruna Franco Candia**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8278-2031>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [brunaffcandia@gmail.com](mailto:brunaffcandia@gmail.com)

### **Isadora Pertinhes Macerou**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1374-4837>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [isadoramacerou@gmail.com](mailto:isadoramacerou@gmail.com)

### **Tauanne Fernanda dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7075-8031>  
Ananguera UNIDERP, Brasil  
E-mail: [tauannef@icloud.com](mailto:tauannef@icloud.com)

### **Marco Antônio de Souza Borges Tavares**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9552-6990>  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil  
E-mail: [mantoniosouzza@gmail.com](mailto:mantoniosouzza@gmail.com)

## Resumo

**Introdução:** A Covid-19 é uma doença causada pelo novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, um RNA vírus, que apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros de insuficiência respiratória aguda grave. Responsável por mais de 421.316 óbitos no Brasil desde a sua descoberta. Estudos apresentam significativas diferenças entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes relacionadas a contagem total de linfócitos, ureia, níveis de PCR e dímero-D na admissão, sendo que, pacientes não sobreviventes apresentaram inúmeras alterações, dentre elas a hipernatremia. O objetivo do estudo visa revisar bibliograficamente a hipernatremia nos pacientes com diagnóstico de Covid-19 confirmado. **Método:** Trata-se de uma revisão literária com buscas nas bases de dados Scielo e Pubmed, por artigos dos últimos 5 anos que contemplassem os critérios de inclusão estabelecidos. **Resultados e Discussão:** Estudos hospitalares relatam aumento da mortalidade em unidades de terapia intensiva associada à hipernatremia. Evidenciando uma associação entre a hipernatremia e maior taxa de mortalidade para pacientes com pneumonia em geral. A hipernatremia é frequentemente um reflexo da perda de água e não do ganho de sódio, principalmente devido à desidratação pelo aumento da temperatura corporal. **Conclusão:** Pacientes hipernatremicos apresentam maior taxa de efeitos adversos como eventos trombóticos e aumento na taxa de mortalidade. Protocolos de controle da hipernatremia são estimulados.

**Palavras-chave:** Distúrbios hidroeletrólíticos na COVID-19; Hipernatremia e COVID-19; Disnatremia na SARS-CoV-2.

## Abstract

**Introduction:** Covid-19 is a disease caused by the new coronavirus, called SARS-CoV-2, an RNA virus, which presents a clinical spectrum ranging from asymptomatic infections to severe acute respiratory failure. Responsible for more than 421,316 deaths in Brazil since its discovery. Studies show significant differences between surviving and non-surviving patients related to total lymphocyte count, urea, CRP levels and D-dimer at admission, and non-surviving patients presented numerous alterations, including hypernatremia. The objective of the study is to review the bibliographical analysis of hypernatremia in patients with a confirmed diagnosis of Covid-19. **Method:** This is a literature review with searches in the Scielo and Pubmed databases for articles from the last 5 years that met the established inclusion criteria. **Results and Discussion:** Hospital studies report increased mortality in intensive care units associated with hypernatremia. Evidencing an association between hypernatremia and a higher mortality rate for patients with pneumonia in general. Hypernatremia is often a reflection of water loss rather than sodium gain, mainly due to dehydration due to increased body temperature. **Conclusion:** Hypernatremic patients have a higher rate of adverse effects such as thrombotic events and an increased mortality rate. Hypernatremia control protocols are encouraged.

**Keywords:** Hydroelectrolytic disorders in COVID-19; Hypernatremia and COVID-19; Dysnatremia in SARS-CoV-2.

## Resumen

**Introducción:** Covid-19 es una enfermedad causada por el nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, un virus ARN, que presenta un espectro clínico que va desde infecciones asintomáticas hasta insuficiencia respiratoria aguda grave. Responsable de más de 421.316 muertes en Brasil desde su descubrimiento. Los estudios muestran diferencias significativas entre los pacientes supervivientes y los no supervivientes en relación con el recuento total de linfocitos, los niveles de urea, PCR y dímero D al ingreso, y los pacientes no supervivientes presentaron numerosos cambios, incluida la hipernatremia. El objetivo del estudio pretende revisar bibliográficamente la hipernatremia en pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19. **Método:** Se trata de una revisión literaria con búsquedas en las bases de datos Scielo y Pubmed, de artículos de los últimos 5 años que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. **Resultados y Discusión:** Estudios hospitalarios reportan aumento de mortalidad en unidades de cuidados intensivos asociado a hipernatremia. Destacando una asociación entre hipernatremia y una mayor tasa de mortalidad de pacientes con neumonía en general. La hipernatremia suele ser un reflejo de la pérdida de agua más que de la ganancia de sodio, principalmente debido a la deshidratación debido al aumento de la temperatura corporal. **Conclusión:** Los pacientes hipernatremicos tienen una mayor tasa de efectos adversos como eventos trombóticos y una mayor tasa de mortalidad. Se recomiendan protocolos de control de la hipernatremia.

**Palabras clave:** Trastornos hidroelectrolíticos en COVID-19; Hipernatremia y COVID-19; Disnatremia en SARS-CoV-2.

## 1. Introdução

A COVID-19 é uma patologia descoberta há 5 anos, na cidade de Wuhan – China (Bastug et al., 2020). O agente etiológico, é um beta-coronavírus de RNA envelopado, intitulado como Coronavírus – 2 que possui potencial de causar Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) (Cunha et al., 2021). Foram confirmados mais de 160 milhões de casos no mundo durante a pandemia pelo vírus (Asghar et al., 2020). Os Estados Unidos foram o país com o maior número de casos acumulados

(32.686.358), seguido pela Índia (22.296.081), Brasil (15.145.879), França (5.829.166) e Turquia (5.016.141) (Colli et al., 2022). Dentre os acometidos, 3.283.031 óbitos foram confirmados no mundo em maio de 2021 (Brasil, 2021).

Em relação ao quadro clínico, comumente é acometido o trato respiratório, cursando com uma clínica branda, podendo apresentar tosse, febre, letargia e dispneia (Elshazli et al., 2020). Em menor quantidade, pacientes evoluem com pneumonia grave. A patologia em questão não se restringe apenas ao sistema respiratório, afetando também o sistema cardiovascular, hematopoiético, imunológico, neurológico e gastrointestinal (Simadibrata; Lubis, 2020).

No tangente a fisiopatologia, os quadros graves de SARS-CoV-2 são caracterizados por vias dependentes desencadeadas por hipercitocinemia, com destaque de TNF-alfa e IL-6, gerando hipercoagulabilidade, inflamação sistêmica, e disfunção de múltiplos órgãos (Pecly et al., 2021). A endotelite e o tropismo viral direto aos podócitos e as células tubulares proximais renais são mecanismos fisiopatológicos que levam à lesão renal em pacientes com infecção mais crítica, com apresentação clínica variada, podendo apresentar hematúria glomerular, proteinúria e lesão renal aguda fulminante (Asghar et al., 2020). A lesão renal aguda está associada à maior mortalidade (Argenziano et al., 2020). Sendo as principais complicações renais da COVID-19 os distúrbios hidroeletrólíticos como hiponatremia, hipercalemia e hipernatremia (Akalin, 2020).

Segundo Asghar et al. (2020) houve significativas diferenças entre os pacientes sobreviventes e não sobreviventes relacionadas a contagem total de ureia, linfócitos, níveis de PCR e dímero-D na admissão. Pacientes não sobreviventes mostraram leucocitose significativa, elevação de Dímero-D, ferritina, DHL e elevação de ureia e creatinina (Asghar et al, 2020).

O manejo clínico de pacientes com diagnóstico de COVID-19 que desenvolvem formas graves da doença e necessitam de cuidados intensivos é complexo. As evidências disponíveis na literatura para tratamento de pacientes com COVID-19 são escassas e limitadas a estudos não controlados (Corrêa & Ferras, 2020). Com isso, este estudo visa revisar bibliograficamente a relação da hipernatremia e casos graves de COVID-19, visando direcionar os profissionais de saúde que estão envolvidos diretamente na assistência destes pacientes.

## 2. Metodologia

Este trabalho discorre uma revisão de literatura com o objetivo de reconhecer e sintetizar as produções bibliográficas a cerca de um determinado tema (Pereira et al., 2018). Foi realizado no período de janeiro de 2024 a junho de 2024 por meio dos seguintes passos: estabelecimento de uma questão norteadora; seleção de artigos; avaliação dos artigos pré-selecionadas; discussão de resultados e formulação de uma revisão integrativa.

Assim, um levantamento de dados relacionados a hipernatremia na COVID-19, foi realizado consultando artigos nas bases de dados PubMed e Scielo, por serem bases que dispõem de maior indexação de periódicos de saúde. As buscas foram realizadas por meio de descritores que respondiam à pergunta norteadora: Qual a influência da hipernatremia em pacientes com diagnóstico de COVID-19? Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, completos, que respondessem à pergunta norteadora. Os descritores utilizados foram: “COVID-19”, “Hipernatremia” e “SARS-CoV-2”. Foram excluídos artigos que: não eram encontrados na íntegra; em idiomas diferentes dos estabelecidos e anais de eventos. Nesta busca 249 estudos foram identificados nas bases de dados. Destes, 226 foram excluídos pelo fato de não preencherem os critérios de inclusão. Restando 23 artigos selecionados para compor este trabalho.

## 3. Resultados e Discussão

Hipernatremia (sódio sérico > 145 mmol/L) é um fator de risco independente para excesso de mortalidade em pacientes hospitalizados (Eckart et al., 2018). Parece ser um problema comum de COVID-19 em unidades de terapia intensiva, provavelmente devido a perdas insensíveis de água pela pirexia constante e ao aumento da taxa de respiração (Christ-Chain et

al., 2020). A taxa de pneumonia em pacientes hospitalizados com COVID-19 acomete cerca de 91% dos casos (Guan et al., 2019; Qian et al., 2020). Visto que, a disnatremia é um achado comum em pacientes com pneumonia, conseqüentemente, torna-se um distúrbio muito presente na população acometida pela infecção SARS-CoV-2. Os mecanismos que causam disnatremia em pacientes com pneumonia não são bem compreendidos e incluem diminuição da depuração de água, aumento da terapia salurética e aumento da taxa de síndrome de antidiurese inapropriada (SIAD) (Átila et al., 2021). O nível plasmático de sódio em pacientes com pneumonia desempenha um papel importante na avaliação da gravidade e, portanto, é usado em pontuações como o índice de gravidade da pneumonia. A hipernatremia é menos frequente com taxa de incidência de 3% em pacientes hospitalizados (Qian et al., 2020).

Tzoulis et al. (2021) relataram em seu estudo, que o sódio sérico na apresentação não diferiu entre os sobreviventes e não sobreviventes. Em uma análise Hu et al., (2020) discutiram que as durações de internação para pacientes com hipernatremia e normonatremia não foram significativamente diferentes. Isso indica que os pacientes com COVID-19 com hiponatremia tendem a ter uma doença mais grave e tiveram resultados clínicos piores em comparação com pacientes com hipernatremia. Ao contrário de outros pacientes críticos, até agora, a hipernatremia não foi destacada como um fator de risco para mortalidade no COVID-19 (Guo et al., 2019), possivelmente devido ao curto período de tempo de observação. Além disso, uma hipernatremia leve ( $Na < 155$ ) pode ser aceitável em pacientes específicos visando prevenção de edema pulmonar (Christ-Chain et al., 2020).

É importante ressaltar que, como a desidratação hipernatrêmica está associada a um estado de hipercoagulação, o risco de trombose venosa e embolia pulmonar é substancial, principalmente em um paciente imóvel (Miljic et al., 2014). Por isso recomendam a prescrição rotineira de heparina de baixo peso molecular subcutânea profilática durante episódios de desidratação hipernatrêmica, até que a eunatremia seja restaurada (Christ-Chain et al., 2020). Isso é particularmente importante, pois a embolia pulmonar está emergindo como um dos fatores associados à mortalidade em pacientes com COVID-19. A heparina de baixo peso molecular também é recomendada em pacientes com estados de hipercoagulabilidade na COVID-19 (Li & Zhang, 2020).

Em contrapartida, estudos hospitalares relatam aumento da mortalidade em unidades de terapia intensiva associada à hipernatremia (Christ-Chain et al., 2020). Átila et al. (2021) apresentam uma associação entre a hipernatremia e maior taxa de mortalidade para pacientes com pneumonia em geral. A hipernatremia é frequentemente um reflexo da perda de água e não do ganho de sódio, principalmente devido à desidratação pelo aumento da temperatura corporal (Nigro et al., 2018). A febre foi um dos sintomas mais comuns em seu estudo e, portanto, poderia explicar em parte a alta taxa de hipernatremia. Outra causa comum é a desidratação induzida por drogas, em particular o uso excessivo de diuréticos (Oude et al., 2016). Além disso, estudos em pacientes críticos apresentaram altas taxas de desidratação por perda insensível de água devido ao aumento da frequência respiratória (Átila et al., 2021). Entre todos os subgrupos no estudo de Átila et al. (2021), pacientes hipernatrêmicos em COVID-19 e controles apresentaram as maiores taxas respiratórias, o que pode ter contribuído para a hipernatremia.

No estudo apresentado por Tzoulis et al. (2021) a análise multivariável identificou três fatores de risco independentes para maior mortalidade relacionada a hipernatremia em qualquer momento durante os primeiros cinco dias de hospitalização. Estratificado por sódio testado na admissão, a taxa de mortalidade para normonatrêmicos, hiponatrêmicos e pacientes hipernatrêmicos foram 28,4%, 30,8% e 46,1%, respectivamente. Esses resultados indicaram uma forte tendência para uma maior taxa de mortalidade em pacientes com hipernatremia, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa ( $p = 0,07$ ). Tzoulis et al., (2021) conclui que a hipernatremia em qualquer momento da hospitalização foi um preditor de excesso de mortalidade hospitalar. No entanto, tal achado está associado a hipernatremia adquirida no hospital, e não na hipernatremia verificada na admissão. A hipernatremia adquirida no hospital, segundo Tzoulis et al. (2021) foi um preditor de mortalidade intra-hospitalar, com pior prognóstico sendo relatado em pacientes com o maior aumento no sódio sérico nos primeiros 5 dias de internação.

## 4. Conclusão

A hipernatremia tem se mostrado como um fator sem predição de gravidade à internação do paciente. No entanto, quanto a hipernatremia com evolução intra-hospitalar, estudos apontam considerável aumento na taxa de mortalidade, o que leva a importância da monitorização do sódio plasmático em intervalos frequentes (a cada 2-4 horas) para pacientes graves. E o tratamento deste distúrbio hidroeletrólítico deve ser cuidadosamente acordado entre os endocrinologistas e intensivistas.

Protocolos de tratamento visando controle dos distúrbios do sódio são estimulados.

## Referências

- Argenziano, M. G., Bruce, S. L., Slater, C. L., Tiao, J. R., Baldwin, M. R., Barr, R. G., Chang, B. P., Chau, K. H., Choi, J. J., Gavin, N., Goyal, P., Mills, A. M., Patel, A. A., Romney, M. S., Safford, M. M., Schluger, N. W., Sengupta, S., Sobieszczyk, M. E., Zucker, J. E., Asadourian, P. A., & Chen, R. (2020). Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1996. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
- Akalin, E., Azzi, Y., Bartash, R., Seethamraju, H., Parides, M., Hemmige, V., Ross, M., Forest, S., Goldstein, Y. D., Ajaimy, M., Liriano-Ward, L., Pynadath, C., Loarte-Campos, P., Nandigam, P. B., Graham, J., Le, M., Rocca, J., & Kinkhabwala, M. (2020). Covid-19 and Kidney Transplantation. *The New England journal of medicine*, 382(25), 2475–2477. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>
- Asghar, M. S., Haider Kazmi, S. J., Khan, N. A., Akram, M., Hassan, M., Rasheed, U., & Ahmed Khan, S. (2020). Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. *Cureus*, 12(8), e9575. <https://doi.org/10.7759/cureus.9575>
- Atila, C., Sailer, C. O., Bassetti, S., Tschudin-Sutter, S., Bingisser, R., Siegemund, M., Osswald, S., Rentsch, K., Rueegg, M., Schaerli, S., Kuster, G. M., Twerenbold, R., & Christ-Crain, M. (2021). Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *European journal of endocrinology*, 184(3), 409–418. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1374>
- Bastug, A., Bodur, H., Erdogan, S., Gokcinar, D., Kazancioglu, S., Kosovali, B. D., Ozbay, B. O., Gok, G., Turan, I. O., Yilmaz, G., Gonen, C. C., & Yilmaz, F. M. (2020). Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *International immunopharmacology*, 88, 106950. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106950>
- Brasil. (2021). Boletim Epidemiológico Especial – Doença pelo Coronavírus COVID-19. *Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde*.
- Braz Amarelho da Cunha, D., Nakamura Perissê Pereira, C., Carneiro de Aguiar, Y., Godoi de Carvalho, S., Barrozo Fernandes Borges, J., Pinheiro São Pedro, J., & Fernandes dos Santos Castro, F. (2021). Uso de marcadores biológicos para avaliação prognóstica de pacientes com covid-19: uma revisão de literatura. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar*. 2(6), e26436. <https://doi.org/10.47820/recima21.v2i6.436>
- Colli, E. de H., Davalos, S. R. A., Benítez, D. F. D., Oliveira, F. A. de., Campos, C. B. S., Pinheiro, M. E. de L., Tavares, M. A. de S. B., & Santos, T. F. dos. (2022). Complicações renais resultantes de infecção pelo vírus da SARS-CoV-2. *Research, Society and Development*, 11(8), e17411830276. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30276>
- Corrêa, T. D., Matos, G. F. J., Bravim, B. A., Cordioli, R. L., Garrido, A. D. P. G., Assuncao, M. S. C., Barbas, C. S. V., Timenetsky, K. T., Rodrigues, R. D. R., Guimarães, H. P., Rabello Filho, R., Lomar, F. P., Scarin, F. C. C., Batista, C. L., Pereira, A. J., Guerra, J. C. C., Carneiro, B. V., Nawa, R. K., & Brandão, R. M. (2020). Comment to: Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 18, eCE5931. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020ce5931](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020ce5931)
- Eckart, A., Hausfater, P., Amin, D., Amin, A., Haubitz, S., Bernard, M., Baumgartner, A., Struja, T., Kutz, A., Christ-Crain, M., Huber, A., Mueller, B., & Schuetz, P. (2018). Hyponatremia and activation of vasopressin secretion are both independently associated with 30-day mortality: results of a multicenter, observational study. *Journal of internal medicine*, 284(3), 270–281. <https://doi.org/10.1111/joim.12764>
- Elshazli, R. M., Toraih, E. A., Elgaml, A., El-Mowafy, M., El-Mesery, M., Amin, M. N., Hussein, M. H., Killackey, M. T., Fawzy, M. S., & Kandil, E. (2020). Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in covid-19 infection: a meta-analysis of 6320 patients. *PLOS ONE*, 15(8), E0238160. [HTTPS://DOI.ORG/10.1371/JOURNAL.PONE.0238160](https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0238160)
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., & China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(7), 811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- Li, T., Lu, H., & Zhang, W. (2020). Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 687–690. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327>
- Liu, K., Chen, Y., Lin, R., Hu, W., Iv, X. & Li, C. (2020). Desordens sodio COVID Hu.af. Società Italiana di Medicina Interna (SIMI). 1-13.
- Miljic, D., Miljic, P., Doknic, M., Pekic, S., Stojanovic, M., Petakov, M., & Popovic, V. (2014). Adipsic diabetes insipidus and venous thromboembolism (VTE): recommendations for addressing its hypercoagulability. *Hormones (Athens, Greece)*, 13(3), 420–423. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1496>

Nigro, N., Winzeler, B., Suter-Widmer, I., Schuetz, P., Arici, B., Bally, M., Refardt, J., Betz, M., Gashi, G. & Urwyler, S.A. (2018). Níveis de Copeptina e parâmetros laboratoriais comumente usados em pacientes hospitalizados com hipernatremia grave — o "estudo Co-MED". *Cuidados intensivos*.

Oude Lansink-Hartgring, A., Hessels, L., Weigel, J., de Smet, A. M. G. A., Gommers, D., Panday, P. V. N., Hoorn, E. J., & Nijsten, M. W. (2016). Long-term changes in dysnatremia incidence in the ICU: a shift from hyponatremia to hypernatremia. *Annals of intensive care*, 6(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0124-x>

Pecly, I. M. D., Azevedo, R. B., Muxfeldt, E. S., Botelho, B. G., Albuquerque, G.G., Diniz, P. H. P., Silva, R., & Rodrigues, C. I. S. (2021). Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. *Braz. J. Nephrol.*, 43(4), 551-571.

Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).

Qian, G. Q., Yang, N. B., Ding, F., Ma, A. H. Y., Wang, Z. Y., Shen, Y. F., Shi, C. W., Lian, X., Chu, J. G., Chen, L., Wang, Z. Y., Ren, D. W., Li, G. X., Chen, X. Q., Shen, H. J., & Chen, X. M. (2020). Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 113(7), 474–481. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa089>

Simadibrata, D. M., & Lubis, A. M. (2020). D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiology and infection*, 148, e202. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002022>

Tzoulis, P., Waung, J. A., Bagkeris, E., Hussein, Z., Biddanda, A., Cousins, J., Dewsnip, A., Falayi, K., McCaughran, W., Mullins, C., Naeem, A., Nwokolo, M., Quah, H., Bitat, S., Deyab, E., Ponnampalam, S., Bouloux, P. M., Montgomery, H., & Baldeweg, S. E. (2021). Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(6), 1637–1648. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab107>