

# Hiponatremia: abordagem clínica e terapêutica

Hyponatraemia: clinical approach and therapy

Fernando Abreu\*, Francisco Teixeira de Sousa\*\*, M. Martins Prata\*\*\*

## Resumo

**A hiponatremia é a alteração electrolítica mais frequente na prática clínica hospitalar e reflecte uma alteração do balanço de água, com consequente diminuição da osmolalidade plasmática. Pode ter várias causas que incluem perda de fluidos, estados edematosos, nomeadamente insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e síndrome nefrótica, síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIADH), polidipsia primária e patologias do foro endocrinológico. Na maioria dos casos, a conjugação de parâmetros clínicos e analíticos incluindo determinação das osmolalidades, plasmática e urinária, concentração urinária de sódio e avaliação clínica do compartimento extra-celular, permite chegar ao diagnóstico causal. O tratamento da hiponatremia assenta na terapêutica etiológica e na correcção da concentração sérica de sódio, mediante regras fundamentais e após ponderar de forma individualizada o balanço entre os riscos inerentes da própria hiponatremia e os da sua rápida correcção, em particular da desmielinização osmótica das células cerebrais. Os antagonistas dos receptores da hormona anti-diurética, ou aquaréticos, abrem novas perspectivas na terapêutica da hiponatremia associada às situações de insuficiência cardíaca, cirrose hepática e SIADH.**

**Neste artigo, pretendeu-se efectuar uma abordagem essencialmente clínica desta perturbação do equilíbrio hidro-electrolítico, sem descurar os aspectos relacionados com a sua etiopatogénese, e dando particular ênfase ao diagnóstico etiológico diferencial e à respectiva terapêutica.**

\* Interno do Internato Complementar de Nefrologia

\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Nefrologia

\*\*\* Director do Serviço de Nefrologia

Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 03.11.2000

**Palavras chave: antagonistas dos receptores da hormona anti-diurética, cirrose hepática, hiponatremia, hipovolemia, insuficiência cardíaca congestiva, polidipsia, síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética**

## Abstract

**Hyponatraemia is the most common electrolyte disturbance in hospitalised patients and it reflects a water balance disturbance with associated hypo-osmolality. There are several associated conditions: fluid losses, oedematous states (heart failure, hepatic cirrhosis, nephrotic syndrome), syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH), primary polydipsia and endocrine diseases. Initial evaluations to reach an aetiologic diagnosis should include: measurement of plasmatic and urinary osmolality, the plasma concentration of sodium, and clinical assessment of the extracellular compartment. Two basic principles are involved in the treatment of hyponatraemia: raising plasma sodium concentration at a safe rate and treating the underlying cause. However, treatment of this disorder also requires balancing the risks of hypotonicity against those of therapy, in order to avoid central osmotic demyelination. A new class of promising agents, the vasopressin receptor antagonists, has been described, and it seems reasonable to expect improvement in the treatment of hyponatraemia associated with heart failure, hepatic cirrhosis and SIADH.**

**This article focuses on the causes, differential diagnosis and treatment of this electrolyte disorder.**

**Key words: congestive heart failure, hepatic cirrhosis, hyponatraemia, hypovolaemia, polydipsia, syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion (SIADH), vasopressin receptor antagonists**

## Introdução

A hiponatremia é uma situação habitual na prática clínica e vários estudos consideram-na a alteração electrolítica mais frequente em doentes hospitalizados, sendo na sua maioria adquirida no internamento<sup>1</sup>. É utilizada como marcador de gravidade de doença, sendo a concentração sérica de sódio um dos parâmetros dos índices de gravidade e de previsão prognóstica difundidos nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), nomeadamente no SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) e no APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation)<sup>2,3</sup>.

A hiponatremia, apesar de representar uma concentração sérica de sódio inferior a 135 mmol/l, geralmente traduz uma alteração do balanço de água com consequente

diminuição da osmolalidade plasmática, e não uma alteração primária do balanço de sódio<sup>4</sup>. Em condições normais existe um equilíbrio entre a administração de água (proveniente da ingestão, dos alimentos e do metabolismo) e a sua excreção (na urina, fezes e perdas insensíveis pela pele e aparelho respiratório), o que mantém a osmolalidade plasmática dentro de determinados limites. Esta regulação do balanço de água é mediada por osmorreceptores localizados no hipotálamo, que na presença de alterações da osmolalidade plasmática determinam modificações na ingestão e excreção de água, mediadas pelo mecanismo da sede e por alterações na secreção de vasopressina ou hormona antidiurética (ADH). Facilmente se compreende que este sistema de regulação do balanço de água e da osmolalidade plasmática, pode ficar comprometido com doenças neurológicas que afectem o hipotálamo ou a hipófise posterior, ou com patologias nefrológicas que perturbem a capacidade de concentração ou diluição urinárias<sup>5</sup>. Em condições normais a diminuição da osmolalidade sérica determina inibição da sede e da secreção de ADH, resultando diminuição da reabsorção de água pelos tubos colectores, o que determina produção de urina diluída com consequente rápida excreção do excesso de água (80% em cerca de 4 horas)<sup>4</sup>. Uma vez que a capacidade de diluição e excreção de água livre pelo rim, em condições normais, é muito elevada (pode atingir 36 litros por dia)<sup>6</sup>, a retenção de água, com consequente hiponatremia e hiposmolalidade, está associada a defeitos na sua excreção ou à rara situação de polidipsia primária, em que a ingestão de água ocorre em quantidade excedente em relação à normal capacidade excretória do rim.

### Etiologia da hiponatremia

A hiponatremia com hiposmolalidade pode resultar da depleção de solutos (nomeadamente sódio) relativamente à água corporal ou da retenção primária de água no organismo, com consequente diluição dos solutos. No entanto, como a perda de solutos ocorre em regra em fluidos isotónicos ou hipotónicos em relação ao plasma, a hiponatremia só se estabelece quando há reposição dessas perdas por ingestão de água ou administração de outros fluidos hipotónicos, com consequente retenção secundária de água. Apesar da retenção de água estar implicada em todas as situações de hiponatremia com hiposmolalidade, podemos dividir as causas de hiponatremia de acordo com o acontecimento primário (depleção de solutos do organismo ou diluição), o que será útil do ponto de vista conceptual (Quadro 1)<sup>4,7</sup>.

Seguidamente abordaremos, de forma sumária, os mecanismos patogénicos das situações etiológicas associadas aos estados de hiponatremia com hiposmolalidade plasmática.

A perda de fluidos do compartimento extracelular por via renal, gastrintestinal ou cutânea, associa-se à

hiponatremia e hiposmolalidade, quando há substituição dessas perdas por soluções hipotónicas com consequente diluição dos solutos corporais. Nesta situação a hiponatremia estabelece-se por dois mecanismos: 1) aumento da secreção de ADH secundária à hipovolémia, com consequente aumento da reabsorção de água nos tubos colectores (a diminuição do volume circulante efectivo é o único estímulo não-osmótico que se sobrepõe à acção da hiposmolalidade plasmática sobre os osmorreceptores, determinando estimulação da sede e libertação de ADH)<sup>5</sup>; 2) diminuição da excreção de água livre secundária à diminuição de fluido tubular nos segmentos de diluição (por diminuição da taxa de filtração glomerular e reabsorção proximal de sódio e água).

A terapêutica com *diuréticos* pode-se complicar com uma hiponatremia discreta, nomeadamente com os do grupo das tiazidas, e não com diuréticos de ansa, o que está relacionado com o respectivo local de acção a nível do nefrónio e interferência com os mecanismos de concentração urinária<sup>8,9</sup>. A capacidade de concentração da urina resulta essencialmente do equilíbrio entre a hipertonicidade da medula (secundária à reabsorção activa de sódio na porção externa da medula) e a permeabilidade dos tubos colectores à água (secundária à ADH). Os diuréticos de ansa interferem com este processo, ao inibir a reabsorção de NaCl na porção espessa da ansa de Henle, o que origina diminuição da tonicidade intersticial da medula. Assim, mesmo originando depleção de volume com consequente libertação de ADH, o grau de retenção de água é limitado pela ausência de hipertonicidade intersticial. Por este motivo os diuréticos de ansa, ao diminuírem a reabsorção de água secundária à ADH, são utilizados no tratamento de algumas situações de hiponatremia em contexto de Síndrome de Secreção Inapropriada de ADH (SIADH). As tiazidas, ao actuarem na porção inicial do tubo contornado distal, não interferem com os mecanismos de concentração urinária, nem com a capacidade de retenção de água pela ADH. A hiponatremia induzida pelos fármacos deste grupo é secundária a: 1) depleção de volume (com consequente aumento da secreção de ADH e reabsorção proximal de sódio); 2) depleção de sódio (por inibição directa da reabsorção no tubo contornado distal); 3) depleção de potássio (a saída deste ião das células para reposição do *pool* extracelular, é mantida à custa da entrada de sódio para o meio intracelular, de forma a manter-se a electroneutralidade dos diferentes compartimentos, o que agrava a hiponatremia).

Nos *estados edematosos* por insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença hepática crónica por cirrose hepática, ou síndrome nefrótica com marcada hypoalbuminémia, a diminuição do volume circulante efectivo, com diminuição da perfusão periférica, vai ser responsável pela activação dos mecanismos de conservação de água e sódio, nomeadamente aumento da secreção de ADH e

### Quadro 1

<p>I - Depleção (perda primária de solutos com retenção secundária de água)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perdas extra-renais           <ul style="list-style-type: none"> <li>gastrintestinais (diarreia, vômitos)</li> <li>cutâneas (queimaduras, sudação profusa)</li> <li>terceiro espaço (pancreatite, oclusão intestinal)</li> <li>hemorragias</li> </ul> </li> <li>2. Perdas renais           <ul style="list-style-type: none"> <li>diuréticos</li> <li>défice de mineralocorticóides</li> </ul> </li> </ol> <p>II - DILUIÇÃO (retenção de água primária)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diminuição da excreção de água           <ul style="list-style-type: none"> <li>estados edematosos               <ul style="list-style-type: none"> <li>insuficiência cardíaca congestiva</li> <li>cirrose hepática</li> <li>síndrome nefrótica</li> </ul> </li> <li>insuficiência renal</li> <li>SIADH</li> <li>défice de glucocorticóides</li> <li>hipotireoidismo</li> <li>potomania da cerveja</li> </ul> </li> <li>2. Excesso de ingestão de água           <ul style="list-style-type: none"> <li>polidipsia primária</li> <li>outras situações de intoxicação por água:               <ul style="list-style-type: none"> <li>potomania da cerveja</li> <li>"hiponatremia do chá e torrada"</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>
--

Etiologia das situações de hiponatremia e hiposmolalidade

aumento da reabsorção proximal de fluido. A consequente expansão do volume extracelular vai ser responsável pela hiponatremia.

Na *insuficiência renal* verifica-se uma diminuição progressiva da capacidade de diluição da urina, o que está associado à presença de uma diurese osmótica secundária ao aumento da taxa de excreção de solutos pelos nefrônios funcionantes. Nos doentes oligúricos com insuficiência renal crónica terminal, quando a ingestão de água excede a capacidade excretória do rim, com consequente sobrecarga de volume, a hiponatremia torna-se comum.

O SIADH é uma situação caracterizada pela diminuição gradual da natremia, com valores extremamente reduzidos, por vezes de 100 a 110 mmol/l<sup>10</sup>. Com origem no hipotálamo, ou ectopicamente em neoplasias, a secreção de ADH ocorre de forma inapropriada para os estímulos osmóticos e não-osmóticos, resultando retenção de água, diluição de

solutos, e aparecimento de hiponatremia e hiposmolalidade. Os doentes habitualmente encontram-se assintomáticos e não evidenciam sinais clínicos aparentes de depleção ou sobrecarga de volume. O grau de hiponatremia no SIADH é proporcional à ingestão de água e consequente retenção: se esta for restringida, a concentração de sódio plasmática não é afectada pela ADH em excesso. O SIADH associa-se frequentemente a situações de *stress*, nomeadamente pós-operatórios, e a doenças neurológicas particularmente hemorragia subaracnoidea, acidentes vasculares cerebrais, infecções (meningite, encefalite, abscessos) e neoplasias. Nas patologias pulmonares é mais frequente a associação com pneumonia e também com tuberculose, insuficiência respiratória aguda, asma e pneumotórax. As neoplasias frequentemente associadas à produção ectópica de ADH incluem o carcinoma de pequenas células do pulmão e o adenocarcinoma do pâncreas. Nos fármacos que podem

originar SIADH, salienta-se a carbamazepina, que pode potenciar a resposta renal à ADH, e a ciclofosfamida quando administrada por via intravenosa e com infusão concomitante de fluidos hipotónicos<sup>11</sup>. Igualmente, há casos descritos de provável SIADH secundário a inibidores selectivos da recaptação da serotonina, nomeadamente fluoxetina<sup>12</sup>. O SIADH está descrito com elevada prevalência em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), sendo neste caso uma situação multifactorial<sup>13,14</sup>.

Na *insuficiência supra-renal* secundária a lesão autoimune ou infecciosa, nomeadamente por infecção pelo VIH, a hiponatremia associada a contracção de volume extracelular é uma complicação frequente<sup>14</sup>. Na sua patogénese contribuem o défice de cortisol, com consequente libertação de ADH por redução do débito cardíaco e diminuição do volume circulante efectivo, e o défice de mineralocorticóides com consequente perda renal de sódio e contracção de volume.

Os doentes com *hipotiroidismo* podem desenvolver hiponatremia com hiposmolalidade mas geralmente sem sinais clínicos de contracção ou expansão de volume extracelular. A diminuição do débito cardíaco, e da taxa de filtração glomerular, com consequente aumento da secreção de ADH e diminuição da excreção de água livre, associado ao sequestro de sódio intracelular, estarão certamente na génese da hiponatremia nesta situação.

Os doentes com *polidipsia primária* caracterizam-se por aumento primário da ingestão de água, o que é particularmente prevalente em patologias psiquiátricas<sup>6,15</sup>. Habitualmente a hiponatremia é discreta, excepto se existirem outros factores que contribuam para a retenção de água, nomeadamente uso de diuréticos ou secreção inapropriada de ADH (secundária a patologias neurológicas ou a fármacos).

Outra situação de polidipsia é a *potomania da cerveja*, caracterizada por ingestão de cerveja em excesso em doentes com dieta pobre do ponto de vista nutricional (particularmente em sódio, potássio e proteínas). Secundariamente à baixa excreção de solutos na urina, nomeadamente sódio e ureia, ocorre diminuição da excreção de água com consequente hiponatremia<sup>16</sup>. Existem relatos de situações semelhantes em doentes não consumidores de cerveja, mas com ingestão de dieta pobre em solutos, o que foi descrito por alguns autores como a “*hiponatremia do chá e torrada*”<sup>17,18</sup>.

Condições de *polidipsia secundária* podem ocorrer com patologias hipotalâmicas que interferiram com os mecanismos da sede, como por exemplo na sarcoidose<sup>19</sup>.

### Manifestações clínicas da hiponatremia

As manifestações clínicas da hiponatremia são de natureza neurológica e reflectem alterações decorrentes da entrada de água para as células cerebrais, resultantes do gradiente osmótico secundário à hiposmolalidade plasmática e

estabelecido a nível da barreira hematoencefálica. Como a capacidade de expansão celular é limitada, existem mecanismos de auto-regulação que vão contrariar o aumento progressivo do edema cerebral, prevenindo assim a disfunção e morte celulares. Esta adaptação à hiponatremia é conseguida através da diminuição de solutos a nível intracelular, consequente diminuição da osmolalidade celular e perda de água secundária. A adaptação celular inicial à hiposmolalidade consiste na perda rápida de electrólitos, principalmente potássio e em menor grau sódio, mediante canais da membrana celular. Segue-se a perda de substâncias orgânicas de baixo peso molecular osmoticamente activas (denominadas osmolitos), durante um período mais lento (24 a 48 horas), visto haver necessidade de síntese de novos transportadores de membrana. Trabalhos experimentais demonstraram que os osmolitos correspondem principalmente a aminoácidos (por exemplo glutamato, taurina e glutamina). No entanto estudos em humanos sugerem um padrão diferente, sendo os principais compostos orgânicos envolvidos na regulação cerebral à hiponatremia, o mio-inositol e os compostos com colina<sup>20,21</sup>. Está igualmente estabelecido que ocorrem alterações inversas de adaptação ao aumento da osmolalidade sérica, nomeadamente na correcção da hiponatremia<sup>22</sup>. Como consequência da adaptação osmótica das células cerebrais à hiponatremia, surgem as manifestações neurológicas, cuja gravidade parece relacionar-se com o seu grau e rapidez de estabelecimento. Nas situações de hiponatremia aguda (estabelecida em menos de 48 horas), por exemplo no pós-operatório de doentes em que foram administrados soros hipotónicos, pode ocorrer lesão neurológica permanente. Por outro lado, na hiponatremia de estabelecimento insidioso pode até não existir sintomatologia atribuível à diminuição da concentração sérica de sódio, desde que esta não seja grave.

As manifestações clínicas da hiponatremia não são patognomónicas e são comuns às de outras encefalopatias metabólicas. De uma forma simplificada, pode-se afirmar que uma diminuição aguda da natremia para valores inferiores a 125 mmol/l determina o aparecimento de náuseas e mal-estar geral. Quando essa diminuição é mais acentuada, para valores entre 115 e 120 mmol/l, surgem manifestações moderadas como cefaleias, letargia e obnubilação. O risco de manifestações graves com convulsões, coma, hérnia subtentorial ou até morte, é maior quando a natremia diminui para valores inferiores a 110-115 mmol/l<sup>4,7,23</sup>. Outras manifestações clínicas decorrentes da patologia etiológica da hiponatremia poderão estar presentes. Por razões ainda não esclarecidas, as mulheres antes da menopausa parecem ter um risco aumentado de desenvolver manifestações neurológicas graves, e subsequentes lesões sequelares, em consequência da hiponatremia<sup>24</sup>.

### Diagnóstico etiológico diferencial

A avaliação de uma situação de hiponatremia, sugerida

## Quadro 2

Reduzida ( $< 275$ mosmol/Kg) $\Rightarrow$ hiponatremia verdadeira (hiponatremia com hiposmolalidade)
Normal ou aumentada ( $> 275$ mosmol/Kg) $\Rightarrow$ pseudohiponatremia (hiponatremia isosmótica ou hiperosmótica)

Osmolalidade plasmática  
(normal: 275-290 mosmol/kg)

cl clinicamente ou correspondendo a um achado laboratorial, inicia-se pela anamnese e exame objectivo, tal como em todas as alterações electrolíticas e perturbações do equilíbrio ácido-base. Uma história de diarreia, vômitos ou terapêutica com diuréticos, ou, pelo contrário, de exagerada ingestão de água, ou de factores potencialmente causadores de SIADH, podem inicialmente orientar para um determinado diagnóstico etiológico. Igualmente importante vai ser a avaliação clínica do compartimento extracelular, particularmente de sinais de contracção ou de sobrecarga de volume. Do ponto de vista analítico, depois da confirmação analítica da hiponatremia, a avaliação inicial deve compreender hemograma e determinações séricas de potássio, cloretos, glicose, ureia, creatinina, e gasimetria arterial com determinação de bicarbonato e pH. Caso exista suspeição clínica, deverá ser efectuada avaliação da função tiroidea ou da supra-renal, e efectuada determinação de proteínas e lípidos séricos. Para além destas análises, três parâmetros deverão ser determinados: a osmolalidade plasmática, a osmolalidade urinária e a concentração de sódio urinária. A conjugação destes três parâmetros com os sinais de avaliação clínica do compartimento extracelular, e dados adicionais obtidos a partir da anamnese e exame objectivo, vão permitir a determinação de um diagnóstico etiológico na maioria das situações de hiponatremia, o que orientará a decisão terapêutica.

### 1. Osmolalidade plasmática

Apesar de todos os doentes com hiposmolalidade apresentarem hiponatremia, nem sempre o inverso se verifica. Assim a determinação da osmolalidade plasmática ( $P_{Osm}$ ) é fundamental na distinção das “verdadeiras” hiponatremias, com hiposmolalidade, das pseudohiponatremias, variedades com  $P_{Osm}$  normal ou aumentada (Quadro 2).

A  $P_{Osm}$  pode ser determinada directamente através de um osmómetro ou pode ser calculada através das concentrações séricas de sódio (Na), glicose e ureia, pela seguinte fórmula:  $P_{Osm} = 2 \text{Na} + \text{glicemia}/18 + \text{ureia}/6$ . A concentração de sódio (em mmol/l) é multiplicada por 2, que é o factor de correcção que reflecte a contribuição dos aniões que existem no plasma ( $Cl$  e  $HCO_3$ ). Nesta equação, como a glicemia e a ureia sérica são expressas em mg/dl, é necessário dividir as respectivas concentrações por 1/10 do seu peso molecular<sup>4,25</sup>. Este valor calculado, na ausência de um soluto não mensurável como por exemplo o manitol ou etilenoglicol, encontra-se geralmente num intervalo de  $\pm 10$  mosmol/kg do valor medido

directamente (este é o valor de osmolalidade que é geralmente fornecido pela maioria dos laboratórios).

As situações de hiponatremia, com hiposmolalidade, correspondem às verdadeiras hiponatremias em que a investigação etiológica deve progredir. As pseudohiponatremias compreendem as hiponatremias isotónicas e as hipertónicas, consoante a  $P_{Osm}$  se encontre normal ou aumentada, respectivamente. A hiponatremia isotónica manifesta-se quando há aumento na proporção de componentes sólidos no plasma, nomeadamente lípidos ou proteínas (que em condições normais correspondem a 6 a 8% do volume do soro). Esta condição verifica-se por exemplo nas dislipidémias, no mieloma múltiplo ou noutras paraproteinémias. Uma vez que o sódio se distribui na fase aquosa do plasma, e esta se encontra diminuída nestas situações, a determinação da sua concentração medida por litro de plasma (e não por litro de água plasmática) aparece artefactualmente reduzida. O mesmo não acontece com a determinação da  $P_{Osm}$ , pois o osmómetro mede apenas a actividade da água plasmática<sup>4,10,25</sup>. Nas hiponatremias isotónicas não há indicação para qualquer terapêutica dirigida à hiponatremia. A hiponatremia hipertónica surge quando há aparecimento de solutos que ocupam preferencialmente o compartimento extracelular, determinando a saída de água das células, por gradiente osmótico, com consequente diminuição da natremia, por diluição. O exemplo paradigmático é o da hiperglicemia na diabetes descompensada, em que o aumento de 100 mg/dl na glicemia determina diminuição da natremia em pelo menos 1.7 mmol/P<sup>6</sup>. Nesta situação a correcção da hiponatremia baseia-se no controlo metabólico da situação de base. Casos de hiponatremia hipertónica podem igualmente ocorrer em situações de ressecção transuretral da próstata, quando são utilizadas terapêuticas com manitol, ou irrigações de soluções de glicina ou sorbitol em grande quantidade, com subsequente absorção. Caracterizam-se pela existência de um *osmolal gap*, isto é, diferença significativa entre a  $P_{Osm}$  medida e a calculada, que pode exceder 30 a 60 mosmol/kg (em condições normais é inferior a 10 mosmol/kg), e são geralmente de carácter transitório<sup>4</sup>.

### 2. Osmolalidade urinária

Nas situações de hiposmolalidade sérica, a determinação da osmolalidade urinária ( $U_{Osm}$ ), de forma directa ou calculada (mediante fórmula sobreponível à da  $P_{Osm}$ ), permite concluir se a excreção de água está normal ou alterada (Quadro 3).



**Quadro 3**

$U_{osm} < P_{osm} \Rightarrow$ normal excreção de água polidipsia primária (e outras situações de intoxicação por água)
$U_{osm} > P_{osm} \Rightarrow$ alteração na excreção de água diminuição do volume circulante efectivo SIADH insuficiência supra-renal hipotireoidismo

Osmolalidade urinária

**Quadro 4**

Depleção de volume $\Rightarrow$ hiponatremia hipovolémica perda de fluidos renal ou extra-renal
Sobrecarga de volume $\Rightarrow$ hiponatremia hipovolémica ICC cirrose hepática síndrome nefrótica IRC em fase terminal
Sem alt. clínicas do VEC $\Rightarrow$ hiponatremia isovolémica SIADH polidipsia primária (e outras situações de intoxicação por água)

Estado do volume extra-celular

A existência de uma  $U_{Osm}$  superior à  $P_{Osm}$  reflecte a activação da secreção de ADH, secundária a um estímulo osmótico ou não-osmótico, com consequente concentração urinária. A resposta normal às situações de hiponatremia e hiposmolalidade, implica a supressão da libertação da HAD, de que resulta urina diluída e  $U_{Osm}$  baixa. Quando esta se mantém reduzida, sem correcção da hiponatremia, significa que há intoxicação por água, secundária a ingestão hídrica excedendo a normal capacidade excretória do rim. Isto acontece na rara situação de polidipsia primária, em que existe poliúria, com urina máxima e apropriadamente diluída, e  $U_{Osm}$  inferior a 100 mosmol/Kg. Na “hiponatremia do chá e torrada” a urina também se encontra diluída, mas sem poliúria marcada, em consequência da baixa excreção de solutos<sup>18</sup>. Pelo contrário, uma  $U_{Osm}$  elevada na presença de hiposmolalidade, reflecte uma inapropriada concentração da urina (por ausência de supressão da ADH), e significa incapacidade renal na normal excreção do excesso de água. Esta situação caracteriza-se pela existência de uma  $U_{Osm}$  superior à  $P_{Osm}$  e verifica-se nas situações de depleção do volume circulante efectivo, SIADH, e patologias do foro endocrinológico.

3. Avaliação clínica do compartimento extracelular

Numa situação de hiponatremia a avaliação clínica do volume extracelular (VEC) permite a divisão clássica das situações de hiposmolalidade, em hipovolémicas se existir evidência de depleção de volume (sede, hipotensão ortostática, mucosas secas, colapso das jugulares externas), hipovolémicas se acompanhadas de sobrecarga de volume (edemas periféricos, ascite), ou isovolémicas no caso de não existirem estes sinais associados. Nas UCIs, esta avaliação pode ser efectuada de forma mais rigorosa mediante monitorização hemodinâmica invasiva, nomeadamente determinação de pressão venosa central e pressão de enclavamento da artéria pulmonar. Apesar de

nem sempre ser fácil de estabelecer, esta classificação é importante do ponto de vista conceptual, pois correlaciona-se com as reservas totais de sódio no organismo, o que tem implicações terapêuticas. As hiponatremias hipovolémicas, correspondentes às situações de perda de fluidos, cursam com depleção total de sódio, enquanto as associadas a estados edematosos (hipervolémicas) apresentam sobrecarga total de sódio no organismo. As hiponatremias isovolémicas que se caracterizam por normal quantidade de sódio total no organismo, compreendem o SIADH e as situações de intoxicação de água. (Quadro4)<sup>25,27</sup>.

4. Concentração de sódio urinário

A determinação da concentração de sódio urinário ( $U_{Na}$ ) é essencialmente útil na distinção das duas principais causas de hiponatremia com hiposmolalidade plasmática e osmolalidade urinária elevada: a diminuição de volume circulante efectivo e o SIADH. Nas situações de diminuição do volume circulante efectivo (que inclui os estados edematosos), o rim reabsorve avidamente sódio na tentativa de limitar as perdas de solutos, resultando uma  $U_{Na}$  inferior a 20 mmol/l (geralmente inferior a 15 mmol/l). Por outro lado, no SIADH, em que existe até uma ligeira expansão de volume embora clinicamente imperceptível, a excreção de sódio é igual à ingestão (geralmente superior a 80 mmol/dia), e portanto a  $U_{Na}$  é superior a 20 mmol/l (tipicamente superior a 40 mmol/l). Nas restantes situações a excreção de sódio é geralmente elevada, exceptuando-se alguns casos de polidipsia primária com diurese marcada e consequente diluição do sódio (Quadro 5). Há situações de depleção de volume em que a  $U_{Na}$  pode estar elevada, por exemplo, em doentes com vômitos marcados e incoercíveis, em que a perda de valências ácidas de HCl determina alcalose metabólica grave. Nesta situação um dos mecanismos de compensação vai ser a eliminação renal de bicarbonato,

### Quadro 5

$U_{Na} < 20 \text{ mmol/l} \Rightarrow$ depleção de volume circ. efectivo <i>outras:</i> polidipsia primária
$U_{Na} > 40 \text{ mmol/l} \Rightarrow$ SIADH <i>outras:</i> diuréticos; insuficiência renal; insuficiência supra-renal; vômitos incoercíveis

Concentração de sódio urinário

que vai ser secretado na urina obrigatoriamente ligado a catiões, nomeadamente sódio, potássio e amónio, de forma a manter-se a electroneutralidade dos diferentes compartimentos. Neste contexto, o melhor índice de contracção de volume vai ser a baixa concentração urinária de  $Cl^-$  (inferior a 15 mmol/l), que reflecte a ávida reabsorção de NaCl proximal. A  $U_{Na}$  pode também aparecer elevada associada ao uso de diuréticos em dose elevada, por inibição da reabsorção de sódio directamente pelo fármaco, resultando igualmente aumento dos parâmetros de excreção de sódio<sup>25</sup>. Nestas situações, para além da concentração urinária de  $Cl^-$ , existem outros parâmetros laboratoriais que sugerem diminuição do volume circulante efectivo, nomeadamente aumento da ureia e ácido úrico séricos (por diminuição da filtração glomerular), alcalose metabólica (salino-dependente) e elevação do hematócrito por hemoconcentração<sup>18</sup>.

A conjugação dos resultados destes parâmetros clínicos e analíticos com os dados da história clínica, e restantes sinais do exame objectivo, vai permitir o diagnóstico etiológico das diferentes situações de hiponatremia, na maioria dos casos (Fig. 1).

### Terapêutica da hiponatremia

A terapêutica das situações de hiponatremia e hiposmolalidade assenta em dois princípios fundamentais: correcção da hiponatremia, segundo determinadas regras, e tratamento etiológico. Em termos práticos interessa fazer a distinção das hiponatremias por depleção de volume (secundárias à perda de fluidos) das isovolémicas e hipervolémicas, pois na primeira a atitude terapêutica primordial consiste na correcção da volémia, através da administração de cloreto de sódio isotónico, enquanto nas duas últimas se baseia, essencialmente, na restrição de água. Apenas nas situações de hiponatremia aguda e marcada, ou associada a manifestações clínicas graves, é que há indicação para uma maior agressividade na correcção da natremia, mediante administração de formulações hipertónicas de

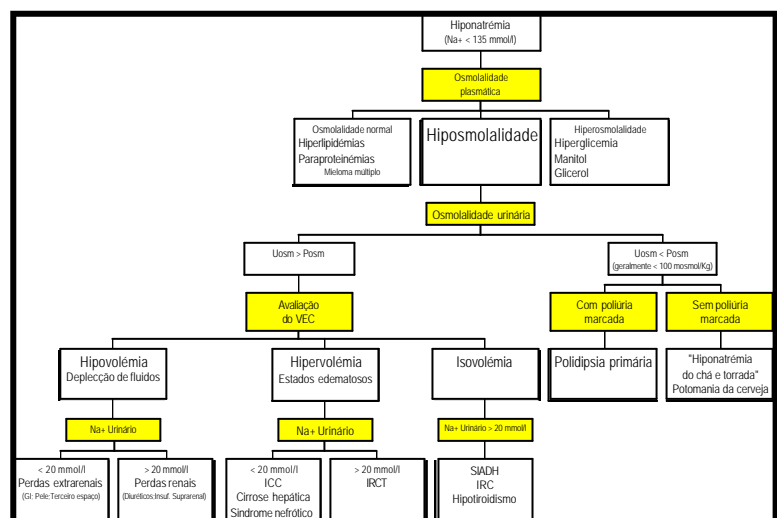
cloreto de sódio, dado o risco inerente de lesões neurológicas irreversíveis e até de morte.

#### 1. Correcção da hiponatremia

Apesar dos riscos inerentes à hiponatremia grave e aguda serem importantes, está actualmente estabelecido que a correcção demasiado rápida da hiposmolalidade está igualmente associada a uma maior incidência de complicações neurológicas extremamente graves, provavelmente secundárias à desmielinização osmótica do sistema nervoso central (SNC)<sup>28</sup>. Classicamente, está descrita a desmielinização a nível da ponte de Varólio denominada mielinólise centro-pôntica, que é caracterizada por um quadro neurológico de paraparésia ou tetraparésia flácida com paralisia respiratória, paralisia pseudo-bulbar com disartria e disfagia, coma e até morte, nos estados mais graves. Actualmente, sabe-se que a desmielinização osmótica ocorre não só nesta região, mas igualmente noutras áreas da substância branca, o que corresponde na sua globalidade de manifestações clínicas à designada “síndrome de desmielinização osmótica” ou “mielinólise pôntica e extra-pôntica”<sup>7,23,29</sup>. A demonstração imagiológica das lesões de desmielinização osmótica por ressonância magnética nuclear, apesar de ser fortemente sugestiva desta patologia, não é necessária para o seu diagnóstico pois pode-se tornar evidente somente três a quatro semanas após o início do quadro clínico<sup>30</sup>. Apesar de não estarem ainda estabelecidos os mecanismos pelos quais a rápida correcção da hiponatremia determina esta lesão, há trabalhos experimentais que sugerem que esta resulte da rápida desidratação das células do SNC, após aumento da osmolalidade plasmática, com ruptura osmótica da barreira hematoencefálica, exposição das células do SNC a substâncias circulantes tóxicas e consequente desmielinização<sup>31</sup>.

#### 1.1 Parâmetros de correcção da hiponatremia

Figura 1



Avaliação etiológica das hiponatremias

### Quadro 6

Correcção inicial:
para 120-125 mmol/l nas 1 <sup>as</sup> 24 horas
para natremia normal (140 mmol/l) em $\geq$ 48 horas
Hiponatremia aguda (duração $\leq$ 48 horas)
$\leq$ 15-20 mmol/l/24 horas
$\leq$ 1-2 mmol/l/hora
Se houver manifestações neurológicas graves: 3 mmol/l/hora
até desaparecimento dos sintomas (máximo 2h)
Hiponatremia crónica (duração $\geq$ 48 horas)
$\leq$ 12 mmol/l nas 1as 24 horas e $\leq$ 18 mmol/l nas 1 <sup>as</sup> 48 horas
$\leq$ 0.5 mmol/l/hora
Se houver manifestações neurológicas graves: 1-2
mmol/l/hora
até desaparecimento dos sintomas (máximo 3-4 h)

Parâmetros de correcção da hiponatremia

No tratamento de situações de hiposmolalidade torna-se então fundamental avaliar os riscos da hiponatremia e os riscos inerentes à sua correcção de forma individualizada para cada doente. Na decisão da correcção de um estado de hiposmolalidade, para além do grau de hiponatremia, é essencial ter em consideração a sua duração e a existência de manifestações neurológicas. Relativamente ao grau da hiponatremia, sabe-se que está relacionado com o edema cerebral, e o risco de complicações associadas é maior quando a concentração sérica de sódio é inferior a 120-125 mmol/l. Por outro lado, a duração do estado de hiposmolalidade e a presença de sintomatologia neurológica relacionam-se com a adaptação cerebral à hiponatremia, e o risco de desenvolvimento de mielinólise é tanto maior quanto mais rápida for a correcção da natremia. Quanto maior a duração e gravidade da hiponatremia, maior será a perda de osmolitos ocorrida durante a fase de adaptação à hiposmolalidade, e consequentemente mais lenta será a capacidade cerebral de readaptação ao aumento da natremia. Em situações de rápida correcção da natremia, maior será o grau de desidratação e, secundariamente, de desmielinização<sup>7,27</sup>. Com base nesta observação é fácil compreender a rara incidência de mielinólise em doentes com níveis de hiponatremia superiores a 120 mmol/l, bem como em indivíduos com polidipsia primária, em que a hiponatremia se desenvolve de forma aguda e é rapidamente corrigida através da excreção urinária de água<sup>32</sup>. Por este motivo, a correcção inicial da hiponatremia nas primeiras 24 horas deverá ser efectuada, não para um valor normal, mas para uma concentração sérica de sódio cujo risco associado de complicações neurológicas seja reduzido

(geralmente 120-125 mmol/l). A posterior correcção da natremia para valores próximos do normal (140 mmol/l), deverá ser efectuada mais lentamente, num período igual ou superior a 48 horas, que corresponde geralmente ao tempo necessário para que ocorra reacumulação intracelular de osmolitos (Quadro VI).

Nas situações de hiponatremia aguda (com duração igual ou inferior a 48 horas), particularmente se sintomática e grave (inferior a 120 mEq/l), o risco de complicações neurológicas é superior ao de desmielinização osmótica, pelo que se deverá proceder à correcção da hiponatremia de forma rápida. Esta corresponde à situação de hiposmolalidade mais frequente nas UCIs e, em termos práticos, o seu tratamento baseia-se na utilização de soluções hipertónicas de NaCl, orientado pelo défice de sódio no organismo e por um ritmo de infusão de forma a que a natremia não tenha um aumento superior a 1 a 2 mmol/l/hora. Poder-se-á associar furosemido, de acordo com as necessidades hemodinâmicas do doente, o que aumenta a eficácia e rapidez do tratamento e permite adequar os volumes infundidos com a situação cardiovascular do doente. No caso de existirem manifestações neurológicas graves, como convulsões não controláveis com anticonvulsivantes, coma com risco de desenvolvimento de hérnia subtentorial ou paragem respiratória, há quem advogue uma elevação da natremia mais rápida, até 3 mmol/l/hora, até desaparecimento do quadro neurológico e durante o máximo de 2 horas. O tratamento da situação aguda deve ser interrompido quando se atinge uma natremia superior a 125 mmol/l e a correcção total nas primeiras 24 horas não deve exceder 15 a 20 mmol/l, uma vez que mesmo numa



Quadro 7

$D_{Na} = 0.6 \times \text{Peso} \times (\text{Na} - P_{Na})$
Peso: peso do doente (em Kg)
Na: natremia pretendida após correção (mmol/l)
PNa: natremia do doente (mmol/l)

Défice total de sódio ( $D_{Na}$ )

situação aguda ocorre adaptação osmótica parcial nas células cerebrais<sup>7,33</sup>. Estudos experimentais sugerem que na diminuição do risco de desmielinização osmótica, associada à correção da hiponatremia, mais importante do que o ritmo de correção horário da natremia, é a magnitude dessa correção nas primeiras 24-48 horas<sup>35,36</sup>. Nesta fase activa do tratamento, a monitorização da concentração sérica do sódio deve ser frequente, no mínimo de 4/4 horas, de forma a ajustar-se a terapêutica.

A maioria dos doentes que recorre ao serviço de urgência com hiponatremia corresponde a situações de hiponatremia crónica (com duração superior a 48 horas), assintomáticas ou sintomáticas. No primeiro caso o risco das complicações da hiponatremia é francamente inferior ao de desmielinização após correção, pelo que se devem usar terapêuticas de acção lenta como a restrição de água, independentemente do valor de concentração sérica. Quando existem manifestações neurológicas moderadas ou graves, o tratamento torna-se mais complicado porque os riscos decorrentes do edema cerebral da hiponatremia sobrepõem-se aos riscos da desmielinização por rápida correção. Nesta situação, a correção deve ser efectuada com ritmo de correção de 0.5 mmol/l/hora, e não ultrapassando 12 mmol/l nas primeiras 24 horas e 18 mmol/l nas primeiras 48 horas<sup>4,31</sup>. Quando o quadro neurológico é manifestamente grave, a correção poderá ser mais rápida (1 a 2 mmol/l/hora), até desaparecimento dos sintomas neurológicos<sup>4,7,36</sup>.

#### 1.2 Cálculo do défice total de sódio

Numa hiponatremia verdadeira o défice total de sódio no organismo pode ser extrapolado através do défice de sódio no plasma, e considerando que o seu volume de distribuição corresponde à água total do organismo (60% do peso corporal no homem e 50% do peso na mulher) (Quadro 7)<sup>4</sup>. O valor obtido é um valor aproximado do défice total de sódio no organismo, e geralmente inferior às necessidades reais, visto ocorrer perda na urina de sódio juntamente com a excreção da água livre quando se inicia a correção, sendo por isso fundamental a monitorização da natremia, nesta fase.

Na correção da hiponatremia para além de soro fisiológico (solução de NaCl a 0,9%), utilizam-se a nível hospitalar

Quadro 8

Soluções de NaCl	Composição em Na+
Isotónica a 0.9%	154 mmol/l
Hipertónica a 3%	513 mmol/l
Hipertónica a 10%	1711 mmol/l

soluções hipertónicas de NaCl, nomeadamente a 3% e 10%. A solução de NaCl a 3% não existe comercializada. No entanto, pode ser obtida através da diluição em 400 ml de soro fisiológico (desprezando 100 ml de um frasco de 500 ml), de 4 ampolas de 20 ml de cloreto de sódio a 20%, sendo utilizada na correção de hiponatremias agudas sintomáticas, ou quando se pretende administrar uma solução com osmolalidade superior à da urina de forma a obter-se um balanço negativo de água livre (a sua osmolalidade é cerca de 1000 mosmol/l)<sup>33</sup>. É importante saber a quantidade de sódio, por litro, de cada uma destas soluções, para calcular o volume de solução a administrar correspondente ao défice total de sódio (Quadro 8).

Por exemplo, numa situação de hiponatremia aguda isovolémica com um  $P_{Na}$  de 110 mmol/l, num doente do sexo masculino, em contexto de pós-operatório e com manifestações neurológicas moderadas, pretende-se fazer uma correção inicial para 125 mmol/l, o que corresponde a uma correção de 15 mmol/l nas primeiras 24 horas. O défice total de sódio calculado (considerando um peso de 60 Kg) é de 540 mmol/l, o que corresponde a cerca de 1 litro de solução de NaCl a 3%. Este deverá ser administrado em pelo menos 15 horas, a 66 ml/hora (ritmo de correção de 1 mmol/l/hora). Nas primeiras horas, e até desaparecimento das manifestações neurológicas, a infusão pode ser mais rápida a 132 ml/hora (correspondendo a correção de 2 mmol/l/hora), por bomba infusora e acompanhado de monitorização frequente da natremia.

#### 2. Tratamento etiológico das situações de hiposmolalidade

Como já foi referido o tratamento da hiponatremia inclui, não só, a correção da hiposmolalidade segundo determinadas regras, mas também o tratamento da situação etiológica, como, por exemplo, a restrição hídrica na polidipsia primária, a administração de corticosteróides e mineralocorticóides na insuficiência supra-renal primária, ou de tiroxina no hipotiroidismo. Seguidamente abordaremos a terapêutica etiológica das três causas mais frequentes de hiponatremia, na prática clínica.

##### 2.1 Depleção de fluidos

Nas situações em que há hipovolémia, por perda de fluidos, há indicação para se proceder simultaneamente à correção da volémia e da hiponatremia, mediante administração de

soro fisiológico, de acordo com o défice total de sódio no organismo e com os parâmetros de correcção descritos. Na ausência de outras causas de hiponatremia, ocorrerá normalização da natremia quando se corrigir totalmente a hipovolémia, o que determinará supressão do estímulo não osmótico para a secreção de ADH. Quando existe hipocaliemia associada, dever-se-á proceder à sua correcção, mediante administração parentérica de sais de potássio, o que contribui para a correcção da hiponatremia, por entrada de potássio sérico para as células e consequente saída de sódio para o compartimento extracelular<sup>33</sup>.

A correcção da hiponatremia secundária a diuréticos em doentes sem hipovolemia e na ausência de complicações neurológicas, assenta essencialmente na suspensão do fármaco e na instituição de dieta normossalina (4 a 8 g NaCl/dia)<sup>7</sup>. Caso seja necessária, a administração de soro fisiológico deverá ser efectuada lentamente, pois a hipocaliemia acompanhante parece ser um factor de risco adicional para desmielinização osmótica<sup>37</sup>.

### 2.2 Estados edematosos

Nas situações de expansão de volume extracelular, por exemplo ICC, cirrose hepática e síndrome nefrótica com marcada hipoalbuminemia, há retenção de sódio e água no organismo, com balanço positivo de água excedendo o de sódio. Nestas situações a hiponatremia é secundária à sobrecarga hídrica, pelo que o tratamento se baseia essencialmente na restrição hídrica, e consequente balanço negativo de água. Para além de uma ingestão de líquidos em volume inferior ao débito urinário nas 24 horas, poderá ser necessário associar furosemido, que determina eliminação de urina mais diluída com consequente excreção de água livre. Nos doentes com ICC, a combinação de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina II parece ter efeito sinérgico na excreção de água, não só por melhoria do débito cardíaco e consequentemente do volume circulante efectivo, mas, adicionalmente, por antagonismo local da acção da ADH a nível do tubo colector<sup>38</sup>.

### 2.3 SIADH

Na correcção da hiponatremia aguda do SIADH devem-se utilizar soluções de NaCl hipertónicas com osmolalidade superior à da urina (por exemplo NaCl a 3%) para que ocorra perda de água livre, sendo a infusão administrada de acordo com o défice total de sódio calculado, e tendo em consideração os parâmetros de correcção das hiponatremias. Também, nesta situação, poder-se-á associar furosemido para controlar a sobrecarga de volume, particularmente em doentes com patologia cardiovascular.

O tratamento da hiponatremia crónica no SIADH baseia-se essencialmente na restrição de fluidos com manutenção de dieta normossalina, e na descontinuação de fármacos potencialmente causadores desta situação. A restrição deve abarcar todo o tipo de fluidos administrados, e o balanço hídrico diário deve ser negativo em 500 ml, tendo em conta a diurese e desprezando as perdas insensíveis (que vão

corresponder de forma aproximada à água dos alimentos sólidos ingeridos). No SIADH não deve ser efectuada restrição salina, pois, secundariamente à sobrecarga hídrica, há natriurese mantida com consequente balanço total de sódio negativo (ao contrário das situações de expansão de volume). Concomitantemente, o aumento da tonicidade urinária secundária à excreção de sódio, contribui para a excreção de água livre através de diurese osmótica<sup>7</sup>.

A terapêutica farmacológica da hiponatremia crónica do SIADH está reservada para as situações refractárias às medidas anteriormente descritas, embora tendo presente que só ao fim de alguns dias de restrição hídrica é que se verificará aumento da osmolalidade plasmática. Os diuréticos de ansa, como o furosemido (em dose de 20 a 40 mg/dia), são os fármacos mais utilizados e estão indicados quando a osmolalidade urinária se mantém elevada, acima de 600 a 700 mosmol/kg. Estes fármacos, de utilização relativamente segura, vão diminuir a acção da ADH a nível do tubulo colector ao interferirem nos mecanismos de concentração urinária. A demeclociclina é um derivado das tetraciclina que se encontra comercializado em praticamente toda a Europa, excepto em Portugal, e tem a sua principal indicação no SIADH em contexto de neoplasias, em que há produção ectópica da hormona e em que não é possível o tratamento com sucesso da patologia etiológica. Este fármaco diminui a resposta da ADH no tubo colector determinando excreção de água livre e consequente diluição da urina, por um mecanismo comparável ao da “diabetes insípida nefrogénica”. A dose habitual varia entre 300 a 600 mg de 12/12 horas, e o efeito diurético máximo é atingido ao fim de 3 a 4 dias, pelo que só se deve proceder a um eventual aumento da dose ao fim deste período. É necessária monitorização da função renal, pois este fármaco está associado a nefrotoxicidade. O carbonato de lítio apresenta uma acção sobreponível à da demeclociclina a nível renal, antagonizando a resposta tubular da ADH, sendo utilizado em dose de 400mg de 8/8 horas. No entanto na prática clínica é pouco utilizado nas situações de SIADH, por evidenciar efeitos terapêuticos inconsistentes e acções acessórias significativas, nomeadamente neurotoxicidade<sup>7,39</sup>. Outro processo de promover excreção de água livre no SIADH, por um mecanismo de diurese osmótica, é a administração de ureia (em dose de 30 g/dia). Apesar de ser uma terapêutica eficaz, a sua utilização está restringida pelo facto de ser um fármaco pouco tolerado pelos doentes<sup>40</sup>.

É importante enfatizar que o SIADH é geralmente uma situação transitória, secundária a múltiplas causas, e que se resolve se a situação etiológica for tratada com sucesso.

### 3. Os aquaréticos

A identificação de antagonistas dos receptores da ADH de natureza não-peptídica parece ter criado novas perspectivas relativamente ao tratamento da hiponatremia, nas situações de SIADH e estados edematosos. Estes compostos de síntese antagonizam os receptores V<sub>2</sub> da ADH

e induzem uma diurese aquosa, com conseqüente aumento da osmolalidade plasmática, sendo por isso denominados aquaréticos. Os receptores  $V_2$  da ADH existem nas células dos tubos coletores, e a sua estimulação promove a reabsorção de água por aumento da permeabilidade tubular, após expressão de aquaporinas tipo 2 na membrana apical das células. Estes receptores também existem nas células da porção espessa da ansa de Henle e a sua activação determina reabsorção de sódio, com aumento da tonicidade medular, o que potencia a reabsorção de água por acção da ADH. Os resultados preliminares dos ensaios clínicos que se encontram a decorrer, e em que são utilizados estes fármacos, parecem comprovar a sua eficácia no tratamento da hiposmolalidade em doentes com SIADH, e da hiponatremia na ICC ou na cirrose hepática<sup>41</sup>.

### Conclusão

A hiponatremia é uma situação frequente que se encontra associada a uma variedade de manifestações neurológicas, e que pode ser extremamente grave, levando a lesões neurológicas irreversíveis, por vezes fatais. Igualmente, a

sua correcção não se encontra, isenta de riscos, estando associada a morbidade e mortalidade neurológicas, por desmielinização osmótica das células cerebrais. É assim fundamental ponderar o balanço entre os riscos da hiponatremia e do seu tratamento, de forma individualizada para cada doente, e sem descuidar as regras fundamentais dessa correcção. Não menos importante é o diagnóstico da causa da hiponatremia, visto o tratamento da patologia etiológica corresponder a outro princípio terapêutico fundamental. A determinação da osmolalidade plasmática, da osmolalidade urinária e da concentração urinária de sódio, e a avaliação clínica do VEC, em conjugação com os dados adicionais da anamnese e observação do doente, vão permitir chegar ao diagnóstico etiológico da hiponatremia na maioria das situações. A introdução de um novo grupo de fármacos, os aquaréticos, que se prevê que sejam aprovados para uso clínico proximamente, poderá abrir novas perspectivas terapêuticas e iniciar uma promissora era no tratamento da hiponatremia nas situações de ICC, cirrose hepática e SIADH.

### Bibliografia

- Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 1986; 29: 1237-1247.
- Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975-977.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 819-829.
- Rose BD. Hypoosmolal states-Hyponatremia. In: Rose BD, ed. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. New York: McGraw-Hill 1994: 651-694.
- Rose BD. Introduction to disorders of osmolality. In: Rose BD, ed. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. New York: McGraw-Hill 1994: 638-650.
- Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1639-1642.
- Verbalis JG. Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis and therapy. *Sem Nephrol* 1998; 18: 3-19.
- Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103: 601-606.
- Szatalowicz VL, Miller PD, Lacher JW et al. Comparative effect of diuretics on renal water excretion in hyponatremic oedematous disorders. *Clin Sci* 1982; 62: 235-238.
- Gross P, Hensen J. Evaluation of hyponatremia: is there a rational approach? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1789-1791.
- Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985; 145: 548-549.
- Ten Holt WL, Van Iperen CE, Schrijver, Bartelink AK. Severe hyponatremia during therapy with fluoxetine. *Arch Intern Med* 1996; 156: 681-682.
- Tang WW, Kaptein EM, Feinstein EI, Massry SG. Hyponatremia in hospitalised patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex. *Am J Med* 1993; 94: 169-174.
- Glasscock RJ, Cohen AH, Danovitch G, Parsa KP. Human immunodeficiency virus infection and the kidney. *Ann Intern Med* 1990; 112: 35-49.
- Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polyuria and hyponatremia. *N Engl J Med* 318: 397-403.
- Hilden T, Svendsen TL. Electrolyte disturbances in beer drinkers. *Lancet* 1975; 2: 245-246.
- Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 1028-1031.
- Halperin ML, Oh MS. The Dysnatremias: Hyponatremia and Hypernatremia. In: Glasscock RJ, ed. *Current Therapy in Nephrology and Hypertension*, 4<sup>th</sup> ed, St. Louis, Mosby, 1998: 1-7.
- Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med* 1980; 303: 1078-1082.
- Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res* 1991; 567: 274-282.
- Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest* 1995; 95: 788-793.
- Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991; 88: 303-309.
- Adrogue JA, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.
- Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891-897.
- Brenner BM, Coe F, Rector F. *Renal Physiology in Health and Disease*. 1<sup>st</sup> ed, Philadelphia, WB Saunders 1987: 73-81.
- Hillier TA, Abbott RD, Barret EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106: 399-403.

27. Marino PL. Hypertonic and hypotonic syndromes. In Marino PL, ed. *The ICU Book*. 2<sup>nd</sup> ed, Pennsylvania, Williams & Wilkins 1998: 641-645.
28. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int* 1989; 35: 69-75
29. Laureano R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 57-62.
30. Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM, Kruger DF, Elias SB. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1990; 27: 61-66.
31. Vanguri P, Kolsky CL, Silverman B, Shin ML. Complement activation by isolated myelin: activation of the classical pathway in the absence of myelin-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 3290-3294.
32. Cheng JC, Zikos D, Skopicki HA, et al. Long-term neurologic outcome in psychogenic water drinkers with severe symptomatic hyponatremia: the effect of rapid correction. *Am J Med* 1990; 88: 561-566.
33. Ponce P. Hipernatremia em Cuidados Intensivos. In: Simões J, Boquinhas JM, eds. *Atualizações em Nefrologia*, Permanyer Portugal 1995: 1-12
34. Soupart A, Penninckx R, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Treatment of chronic hyponatremia in rats by intravenous saline: comparison of rate versus magnitude of correction. *Kidney Int* 1992; 41: 1662-1667.
35. Soupart A, Penninckx R, Crenier L, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Prevention of brain demyelination in rats after excessive correction of chronic hyponatremia by serum sodium lowering. *Kidney Int* 1994; 45: 193-200.
36. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522-1530.
37. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med* 1994; 96: 408-413.
38. Rouse D, Dalmeida W, Williamson FC, Suki WN. Captopril inhibits the hydroosmotic effect of ADH in the cortical collecting tubule. *Kidney Int* 1987; 32: 845-850
39. Forrest JN, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1978; 298: 173-177.
40. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, Mockel J. Treatment of the inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med* 1980; 69: 99-106.
41. Palm C, Gross P. V2-vasopressin receptor antagonists-mechanism of effect and clinical implications in hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2559-2562.