

Hipernatremia: uma revisão

Hypernatraemia – A theoretical revision

Cristina Pinto de Abreu*

Resumo

A conservação renal de água e a sede constituem os dois mecanismos essenciais no combate da hipernatremia. Nos indivíduos não hospitalizados, a hipernatremia ocorre sobretudo nos idosos, resultante mais frequentemente da desidratação que as infecções acarretam. Em doentes hospitalizados, surge por errada administração de soros em indivíduos com alteração do estado de consciência, ou incapacidade de aceder à água. Em resposta à hipernatremia, o cérebro desencadeia uma série de mecanismos destinados a evitar a desidratação neuronal. Ao rápido up-take de electrólitos, segue-se uma fase mais lenta, de acumulação de osmolitos orgânicos. O tratamento da hipernatremia passa pela infusão de líquidos, em que a velocidade de infusão, a ocorrer de forma segura, será ditada pela taxa de remoção dos referidos solutos. A mortalidade varia entre 40 a 60%.

Palavras-chave: desidratação, diabetes insípida, hipernatremia, hormona antidiurética.

Abstract

Renal water conservation and thirst are the two essential mechanisms to counter hypernatraemia. Among non-hospitalised individuals, hypernatraemia mainly occurs in elderly people, as a result of infection-related dehydration.

In hospitalised patients, it appears when water is given erroneously to individuals whose state of consciousness is altered or are cannot freely access water. As a response to hypernatraemia, the brain undergoes a series of mechanisms to avoid neuronal shrinkage. The rapid up-take of electrolytes is followed by a slower phase of accumulation of organic osmolytes. Hypernatraemia is treated with infusion of liquids at a rate dictated by the rate of removal of the referred solutes from the brain. The mortality rate varies between 40 and 60%.

Key Words: antidiuretic hormone, dehydration, diabetes insipidus, hypernatremia.

*Nefrologista (Assistente eventual de Nefrologia no Hospital de Santa Maria)

Recebido para publicação a 11/09/01

I - Fisiopatologia

A hipernatremia representa hiperosmolaridade. Uma vez que o sódio é um *soluto osmoticamente eficaz*, o aumento da concentração de sódio plasmático cria um gradiente osmótico que resulta na movimentação da água para fora das células, para o espaço extracelular.

É esta desidratação celular no cérebro que é primariamente responsável pelos sintomas neurológicos que podem ocorrer na hipernatremia¹.

Uma síndrome semelhante pode ser produzida quando a pressão osmolar é elevada pela hiperglicemia.

A hiperosmolaridade pode também resultar da acumulação de solutos osmoticamente não eficazes, como a ureia e o etanol². Nestes casos não há saída de água, uma vez que o equilíbrio osmótico é atingido pela entrada de solutos nas células. Como tal, não surgem sintomas de hiperosmolaridade.

A pressão osmolar (P osm) efectiva pode ser estimada a partir da fórmula:

$$\text{Posm efectiva} = 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático} + \frac{[\text{glicose}(\text{mg/dl})]}{18} + \frac{\text{Ureia}(\text{mg/dl})}{6}$$

O valor normal da *Posm efectiva* é de 270 a 285 mosm/Kg e o da *Posm medida* é de 275 a 290 mosm/Kg.

Em condições normais, a glicose e a ureia contribuem com menos de 10 mosm/Kg para a osmolaridade efectiva, pelo que a concentração de sódio plasmático passa a ser a principal determinante da Posm. Assim sendo,

$$\text{Posm N} \cong 2 \times [\text{Na}^+] \text{ plasmático}$$

Assim, e voltando ao início, a hipernatremia representa hiperosmolaridade.

A hipernatremia pode resultar de perda de água ou retenção de sódio (*Fig.1*).

A *perda de água* é responsável pela maioria dos casos de hipernatremia^{1,3}. Pode ocorrer na ausência de um défice de sódio (perda de água livre) (*Fig.1B*) ou na sua presença (perda de fluido hipotónico) (*Fig.1C e 1D*).

O *ganho de sódio* hipertónico resulta de intervenções clínicas ou da administração acidental de sódio.

A hipernatremia mantida não ocorre em indivíduos normais, uma vez que a subida da osmolaridade estimula a libertação de hormona antidiurética (HAD) e a sede^{1,4,5}. A ingestão de água faz descer os valores de sódio plasmático para níveis normais.

Este sistema regulador é muito eficiente, pelo que a hipernatremia ocorre, sobretudo, em crianças e idosos com alteração do estado mental, que impossibilita o acesso à água⁶.

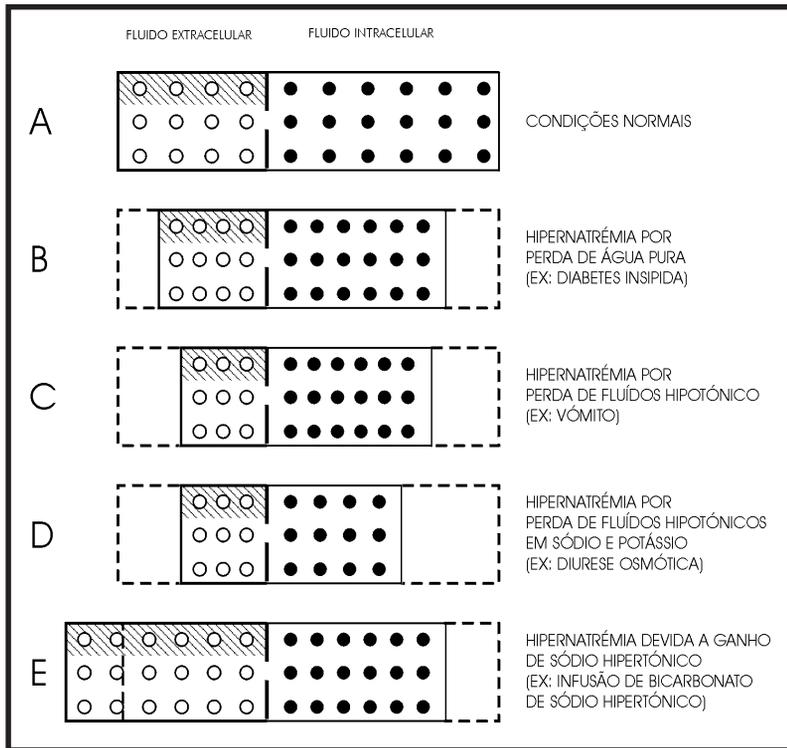


Fig.1 - Compartimentos dos fluidos intracelulares e extracelulares em condições normais e durante os estados de hipernatremia.

Em condições normais, os compartimentos de fluidos intracelulares e extracelulares contêm 40% e 60% da água corporal, respectivamente (A). A perda de água pura reduz o tamanho de cada compartimento proporcionalmente, mantendo-se o conteúdo em sódio do compartimento extracelular inalterado, pelo que surge hipernatremia (B). A perda de sódio hipotônico causa uma redução relativamente maior do compartimento extra do que intracelular (C). A perda de potássio, além da perda de sódio hipotônico, reduz ainda mais o compartimento intracelular (D). O ganho de sódio hipertônico resulta num aumento de fluidos extracelulares e numa redução de fluidos intracelulares (E).

Círculos abertos: sódio; círculos fechados: potássio; linha tracejada entre os dois compartimentos: membrana celular; zona sombreada: volume intracelular.

II - Regulação da homeostase da água em resposta à hipernatremia

Há dois tipos de respostas fisiológicas à hipertonicidade do plasma: a conservação da água pelo rim e a sede.

II.1 - Conservação renal de água:

Depende em absoluto da presença da HAD.

A HAD é sintetizada nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo. Daí é transportada através dos axónios para a hipófise posterior, onde é armazenada⁷.

Há dois tipos de estímulos que levam à secreção da HAD: a hipertonicidade do plasma e as alterações hemodinâmicas.

A hipertonicidade do plasma é o estímulo principal para a secreção da HAD. Em indivíduos normais, a secreção de HAD é mínima quando a osmolaridade do plasma é inferior a 280 mosm/Kg. Logo que a osmolaridade aumenta acima deste valor, a secreção da HAD aumenta proporcionalmente^{8,9}. Os osmorreceptores que medeiam a secreção de HAD são extremamente sensíveis, respondendo a alterações da osmolaridade do plasma inferiores a 1%.

As alterações hemodinâmicas, como a hipotensão e a hipovolémia, pela alteração do preenchimento vascular que provocam, estimulam os receptores de volume da circulação arterial e venosa^{8,9}. Os impulsos são transmitidos à medula através dos nervos vago e glossofaríngeo, e daí ao hipotálamo, com produção de HAD¹⁰.

Ao contrário da resposta à hipertonicidade, a resposta

às alterações hemodinâmicas é pouco sensível, sendo necessária uma diminuição do volume intravascular superior a 10% para que haja secreção de HAD¹¹.

A função principal da HAD é modular a permeabilidade hidráulica do tubo colector. A HAD liga-se aos receptores V2 da membrana basolateral do tubo colector^{12,13}, que, por sua vez, estão acoplados à adenilatociclase^{13,14}.

A activação da adenilatociclase leva à hidrólise de ATP em AMPc^{13,15}, sendo o aumento deste último que leva a uma cascata de eventos que culmina com a inserção de canais de água, aquaporina 2, na membrana luminal das células tubulares^{13,16}. Há assim um aumento de reabsorção de água para o interstício medular hipertônico, com excreção de uma urina maximamente concentrada.

Este mecanismo não é suficiente, por si só, para reverter a tonicidade do plasma. É necessário que o mecanismo da sede também esteja intacto.

II.2 - Sede:

A água existente nos alimentos sólidos e a gerada pelo metabolismo dos mesmos perfazem habitualmente 1 litro/dia. Esta quantidade e a ingerida habitualmente durante o dia sob forma de líquidos é geralmente suficiente para substituir as perdas normais de água pela pele, pulmão, fezes e urina. A sede constitui o estímulo para o *intake* adicional de água quando a da dieta e do metabolismo é insuficiente para manter um adequado balanço de água. Há dois *estímulos principais* para a sede, a hipertonicidade e a hipovolémia (tal como para a secreção de HAD) e dois *estímu-*

los acessórios, a angiotensina II e factores locais da mucosa oral¹⁷.

A *hipertonicidade do plasma* leva à estimulação de osmorreceptores hipotalâmicos, que, uma vez activados, provocam sede. Estes osmorreceptores da sede localizam-se muito próximo dos osmorreceptores que levam à produção de HAD.

No entanto, os osmorreceptores da sede não são tão sensíveis como os da HAD, e o seu limiar de estimulação também é superior ao da HAD¹⁸.

A *hipovolémia e a hipotensão*, como foi já descrito, activam os volumorreceptores localizados nos vasos. Os impulsos aqui gerados são transmitidos, através dos nervos vago e glossofaríngeo, à medula e, daqui, aos osmorreceptores hipotalâmicos, levando à estimulação da sede e também à secreção de HAD¹⁹.

A *angiotensina II*, produzida em condições de hipovolemia e hipotensão, é um importante dipsogéneo, induzindo sede pela estimulação dos osmorreceptores hipotalâmicos²⁰.

Há também *factores locais*, que, afectando a mucosa oral, estimulam a sede¹⁷.

Em resumo, na *Fig. 2* estão esquematizados os dois tipos de respostas fisiológicas à hipertonicidade.

III - Etiologia da Hipernatremia

1 - PERDA DE ÁGUA NÃO SUBSTITUÍDA:

A perda de água sem solutos, se não substituída, leva à elevação da concentração de sódio plasmático.

As fontes de perda de água livre que podem levar à hipernatremia, são as seguintes:

A - Perdas insensíveis

A perda de fluidos através da pele e do aparelho respiratório constitui habitualmente 800 a 1.000 ml/dia, nos adultos.

Qualquer condição que aumente estas perdas, tais como a febre, exposição a altas temperaturas, exercício, queimaduras ou infecções respiratórias, predispõe ao aparecimento da hipernatremia¹.

B - Perdas gastrointestinais

São as diarréias osmóticas, causadas por enterites virais, as que causam hipernatremia, já que o conteúdo de sódio e potássio do fluido diarreico é inferior ao do plasma²¹.

C - Diabetes insípida

A diabetes insípida é caracterizada pela falha (completa ou parcial) na produção ou secreção de HAD (Diabetes Insípida Central, DIC) ou na resposta renal à HAD (Diabetes Insípida Nefrogénica, DIN). Como resultado, a reabsorção renal de água diminui, surgindo uma diurese de urina diluída. A maioria destes doentes mantém uma con-

centração de sódio normal, pois o mecanismo da sede encontra-se intacto²², sendo as suas maiores queixas a poliúria e a polidipsia.

1 - Diabetes insípida central

A DIC pode ser induzida por uma variedade de patologias²³ que lesam as estruturas secretoras de HAD, nomeadamente os osmorreceptores, os núcleos hipotalâmicos ou o tracto hipotálamo-hipofisário.

Entre as causas da DIC, 75% dos casos são de **causa secundária**, por situações pós-traumáticas do SNC, tumores, doenças granulomatosas (tuberculose, sarcoidose) ou infecciosas (meningite, encefalite). Aproximadamente 25% dos casos de DIC são **idiopáticos**, por degenerescência das células secretoras de HAD do núcleo hipotalâmico²⁴.

Raramente, a DIC é uma doença **familiar**, geralmente de hereditariedade **autossómica dominante**, por mutações do gene da HAD no cromossoma 20²⁵.

2 - Diabetes insípida nefrogénica

A DIN é uma doença congénita ou adquirida, em que a capacidade de concentrar a urina se encontra diminuída por ausência ou diminuição da resposta renal à HAD²⁶.

2.1. DIN congénita

A forma congénita é uma causa pouco comum de DIN, resultando, em graus variáveis, de resistência à HAD.

Na forma de transmissão ligada ao cromossoma X, a mais frequente, ocorre um defeito no gene que codifica o receptor da HAD^{27,28}.

Na forma de transmissão autossómica recessiva, o defeito reside no gene que codifica os canais de água – aquaporina-2²⁹.

2.2. DIN adquirida

A forma adquirida da DIN é a mais comum.

a) Toxicidade pelo lítio e demeclociclina

A toxicidade pelo lítio é a causa mais comum de DIN adquirida.

Estes fármacos entram nas células do tubo colector, interferindo com a acção da HAD. Ao diminuírem a reabsorção de água, causam poliúria (*Fig. 3*)³⁰⁻³².

b) Hipercalcemia e hipocaliemia

A DIN hipercalcémica e hipocaliémica ocorre por dois mecanismos:

1. Pela inibição da acção da HAD
2. Pela estimulação da produção de protaglandina E2, molécula que antagoniza os efeitos da HAD e do péptido natriurético auricular (*Fig. 3*).

Ambas as acções resultam em hipernatremia, surgindo a poliúria quando a concentração de cálcio plasmático se encontra persistentemente acima dos 11 mg/dl³³ ou quan-

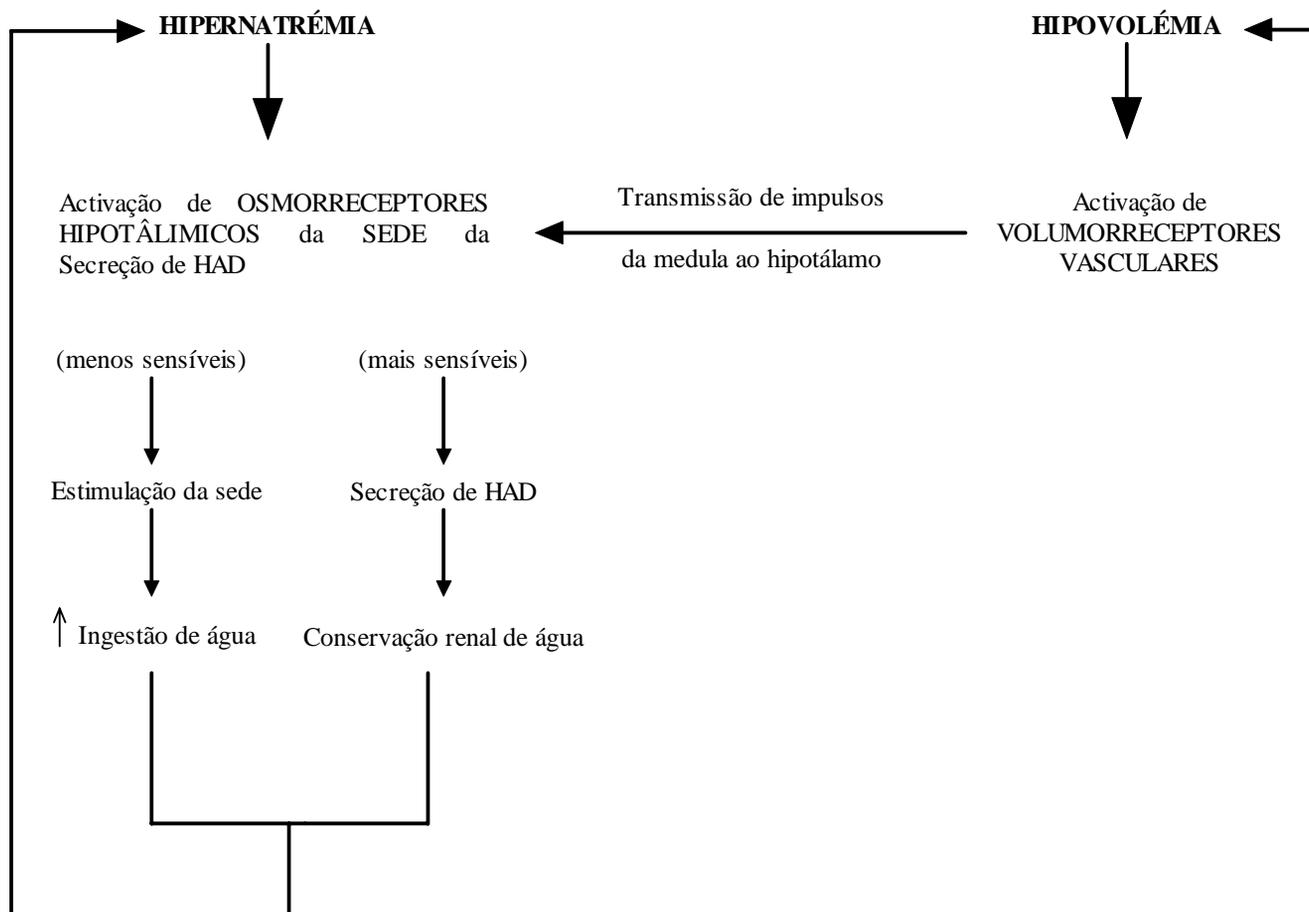


Fig. 2 - Tipos de respostas fisiológicas à hipertoncidade

do o potássio se encontra persistentemente abaixo dos 3 mEq/l³⁴.

c) Diurese osmótica

A diurese osmótica é o mecanismo pelo qual há perda de água na urina induzida pela presença de solutos não reabsorvidos no lúmen tubular, como a ureia, a glicose e o manitol.

Na urina produzida por este mecanismo, a quantidade de sódio e potássio é muito inferior à do plasma, surgindo assim a hipernatremia.

São causas de diurese osmótica, a diabetes descompensada com glicosúria³⁵, a alimentação hiperproteica resultando na formação de ureia, e a infusão prolongada de manitol^{36,37}.

d) Diuréticos não osmóticos

Os **diuréticos de ansa**, como o furosemido e a bumetanida, impedem a concentração urinária pela inibição da reabsorção de NaCl na ansa de Henle ascendente, na sua porção grossa. No entanto, estes agentes têm um tempo de ação curto, pelo que a hipernatremia geralmente não ocorre¹.

e) Insuficiência renal

A incapacidade de concentrar maximamente a urina é um achado precoce na maioria das insuficiências renais, agravando-se à medida que progride a doença.

No entanto, o grau de poliúria é limitado pela redução da massa de nefrônios funcionantes. Como tal, a urina produzida é diluída e em quantidade limitada, acumulando-se líquidos e solutos no doente insuficiente renal crônico.

f) Anemia das células falciformes

A diminuição da capacidade de concentração da urina surge precocemente nesta patologia³⁸. A baixa pressão de oxigênio e a alta osmolaridade na medula renal favorecem a falciformação dos glóbulos vermelhos nos vasa recta, impedindo o normal funcionamento do mecanismo de multiplicação contracorrente^{39,40}.

g) Degradação periférica aumentada da HAD

Em algumas grávidas os níveis de vasopressinas, hormonas libertadas pela placenta que degradam a HAD, são superiores ao normal, surgindo poliúria. No entanto esta situação resolve espontaneamente algumas semanas após o parto⁴¹.

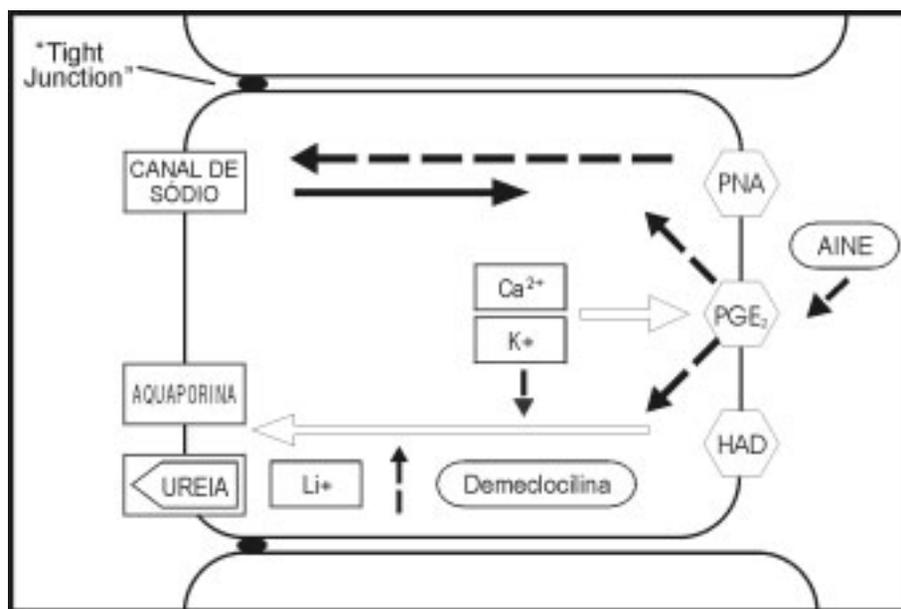


Fig. 3 - A composição final da urina estabelece-se na porção mais interna do tubo coletor (porção medular). A reabsorção de sódio via canais de sódio pode ser inibida pelo péptido natriurético auricular (PNA). A reabsorção de água através dos canais de água (aquaporinas) é regulada pela HAD. AINEs – anti-inflamatórios não esteróides; PGE₂ – prostaglandinas E₂; Li+ - lítio. Linhas contínuas – estimulação; linhas descontinuas – inibição.

D - Disfunção hipotalâmica

Os defeitos na activação da sede resultam da disrupção das vias regulatórias aferentes, condicionando diminuição da sensação da sede. Esta patologia é designada por **hipodipsia primária** e pode ser causada por neoplasias, doenças granulomatosas, anomalias vasculares e lesões traumáticas⁴².

Quando o defeito no *intake* de água é grave, surge a hipernatremia progressiva.

A **Hipernatremia essencial** é uma variante da hipodipsia primária, na qual há uma lesão selectiva dos osmorreceptores hipotalâmicos que não respondem às alterações osmóticas.

Nestes casos a sobrecarga de água não corrige a hipernatremia, pois é excretada na urina com pequena alteração do sódio sérico⁴³.

E - Perda de água para dentro das células

O exercício intenso e as convulsões podem provocar hipernatremia transitória, que normaliza cerca de 5 a 15 minutos após a cessação do esforço⁴⁴. É a quebra do glicogénio intracelular em moléculas osmoticamente activas (como o lactato), que estimula a entrada de água para o interior da célula, levando à hipernatremia.

2 - SOBRECARGA DE SÓDIO

A hipernatremia, aguda e grave, pode ocorrer pela administração de soluções hipertónicas contendo sal, como o bicarbonato de sódio hipertónico, ou pela intoxicação acidental⁴⁵.

IV - Sintomas da hipernatremia

Os sintomas da hipernatremia (hiperosmolaridade) são primariamente neurológicos. Os achados mais precoces são a letargia, astenia e irritabilidade, que podem, depois, progredir para convulsões, coma e morte nos casos graves¹.

A gravidade destes sintomas está relacionada não só com o grau de hiperosmolaridade, mas, mais importante ainda, com a velocidade com que esta se instalou. Os sintomas são devidos às alterações no conteúdo da água cerebral.

Em resposta à hipertonidade, a água move-se do compartimento intracelular para o compartimento extracelular. No entanto, esta desidratação cerebral é transitória, já que se iniciam mecanismos de adaptação em duas fases, uma, mais rápida, que ocorre em poucas horas, e outra, mais lenta, que ocorre em alguns dias.

A saída aguda de água do cérebro provoca uma rápida entrada de electrólitos para a célula cerebral, com consequente entrada de mais água para o seu interior⁴⁶.

A esta resposta segue-se uma fase adaptativa mais lenta, na qual há acumulação de osmolitos no interior dos neurónios, isto é, solutos orgânicos que, pelo seu poder osmótico, levam à entrada de água para o interior da célula cerebral, possibilitando a saída dos electrólitos, assim se restabelecendo o volume da célula cerebral.

Os *principais osmolitos* desta fase adaptativa são os aminoácidos glutamina, glutamato e inositol, e provêm quer do fluido extracelular, sendo captados para o interior da célula, quer da degradação proteica intracelular⁴⁶.

Quadro I - Etiologia da hipernatremia

1. Perda de água não substituída

A. Perdas insensíveis

1. Aumento da sudorese: febre; exposição a altas temperaturas; exercício
2. Queimaduras
3. Infecções respiratórias

B. Perdas gastrointestinais

1. Vômitos
2. Diarreia osmótica: lactulose; má-absorção, algumas enterites infecciosas

C. Perdas renais

1. Diabetes insípida central

- a) Idiopática
- b) Neurocirúrgica, Traumatismo craniano, Encefalopatia isquêmica,
- c) Doenças granulomatosas ou infecciosas
- d) Neoplásica - Primária ou Metastática (mama, pulmão)

2. Diabetes insípida nefrogênica

a) Falha no aumento da permeabilidade do TC à água em resposta à HAD:

- Congênita
- Fármacos: lítio, demeclociclina
- Hipercalemia, Hipocaliemia

b) Interferência com o mecanismo de contracorrente

- Diurese osmótica: glicose, ureia, manitol
- Diuréticos de ansa
- Insuficiência renal aguda e crônica
- Hipercalemia, Hipocaliemia
- Anemia das células falciformes

c) Aumento da degradação periférica da HAD: Gravidez

D. Disfunção hipotalâmica

1. Hipodipsia primária
2. Hipernatremia essencial

E. Perda de água para dentro das células:

Exercício intenso, Convulsões, Rabdomiólise

2. Ganho de sódio

1. Ingestão de sódio ou de água do mar
2. Infusão de cloreto ou bicarbonato de sódio hipertônico
3. Alimentação entérica hipertônica, Enemas ou eméticos hipertônicos
4. Diálise hipertônica
5. Hiperaldosteronismo primário, Síndrome de Cushing

Assim sendo, a *hipernatremia crônica*, de instalação lenta, pode ser assintomática, sendo a *hipernatremia aguda*, pelo grau de desidratação celular que provoca, que causa sintomas.

V - Diagnóstico

A causa da hipernatremia é geralmente evidente pela colheita de história. Se, no entanto, a etiologia for pouco clara, o diagnóstico pode ser correctamente estabelecido pela avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-rim, através da medição da *osmolaridade urinária (Uosm)*¹.

Como já vimos, no **indivíduo normal** a quem se induz hipernatremia, à medida que a Posm aumenta, há libertação de HAD que resulta no aumento da reabsorção da água renal, com diminuição do volume de urina (inferior a 500 ml/24 H) e aumento da osmolaridade urinária (até um valor máximo de 800 a 1.400 mosm/Kg).

Este valor corresponde ao máximo efeito da HAD no rim, produzindo uma urina maximamente concentrada, e atinge-se quando a Posm é de 285 a 295 mosm/Kg.

Nesta situação, a administração de HAD exógena não provoca aumento da osmolaridade urinária.

No *doente com hipernatremia*, com valores de sódio superior a 150 mEq/l, a Posm é superior a 295 mosm/Kg, nível para o qual a urina deveria estar maximamente concentrada. Não estando, isto é, sendo a Uosm inferior a 800 mosm/Kg, ou há um defeito na libertação da HAD, ou há um defeito na sua acção sobre o rim.

Por outro lado, a administração de HAD exógena só aumentará a osmolaridade urinária se a secreção endógena estiver alterada⁴⁶.

Assim, indivíduos com *perda de água não substituída, hipodipsia primária e sobrecarga de sódio*, deverão ter um baixo volume de urina (*Uvol inferior a 500 cc/24H*) e uma capacidade de concentração da urina normal (*Uosm superior a 800 mosm/Kg*) que não é alterada pela administração da HAD exógena¹.

Pelo contrário, indivíduos com *DIC* ou *DIN grave* terão baixa capacidade de concentração da urina, com *Uosm inferior a 300 mosm/Kg*, e excretarão um volume urinário que não é mínimo (*Uvol superior a 500 cc/dia*).

No caso da *DIC* a administração de HAD exógena causa um aumento na osmolaridade urinária⁴⁶.

Na DIN a HAD exógena não provoca qualquer alteração sobre a Uosm.

Muitos doentes estão numa área intermédia, com *osmolaridades urinárias entre os 300 e 800 mosm/Kg*. É o que acontece na DIC parcial (em que se obtém um aumento da Uosm pela administração de HAD exógena) e na DIN parcial e diurese osmótica, nas quais não há resposta à HAD exógena.

O que acaba de ser exposto é apresentado de forma resumida no Quadro II⁴⁷.

VI - Terapêutica

A hipernatremia deve ser abordada de duas formas: correcção da causa subjacente e correcção da hipertonicidade.

A correcção da hipernatremia deve ser lenta, uma vez que quando demasiado rápida pode induzir edema cerebral e eventualmente morte¹.

Assim, dado o aumento da osmolaridade da célula cerebral gerado à custa da produção de osmolitos, se se baixar rapidamente a osmolaridade plasmática, há entrada de água para dentro da célula cerebral a favor de um gradiente osmótico, com aumento do volume cerebral para níveis superiores ao normal.

É este edema cerebral que pode surgir como complicação da terapêutica, sendo o risco minimizado pela correcção lenta da hipernatremia.

No entanto, nos doentes com hipernatremia de instalação muito recente (como ingestão de sódio), pode-se corrigir mais rapidamente a natremia, uma vez que o mecanismo de adaptação lento ainda não se iniciou⁴⁸.

Défice de água

A maioria das hipernatremias é devida à perda de água.

A *substituição do défice de fluidos* necessita que seja calculado o défice de água, obtido pela resolução da seguinte equação¹:

$$\text{Défice de água} = 0,6 \times \text{Peso corporal (Kg)} \times \frac{[\text{Na}] - 140}{140}$$

Deve-se, no entanto, ter em atenção que esta equação representa apenas um cálculo aproximado e que as perdas de líquidos que motivaram a hipernatremia se podem manter apesar do início da terapêutica. São necessárias medições seriadas da concentração de sódio plasmático para assim adequar a terapêutica.

A *velocidade* ideal a que a correcção de sódio deve ser feita ainda não está determinada, mas para que não ocorram os perigos da correcção demasiado rápida, a concentração de sódio não deve diminuir a uma velocidade superior a *0,5 mEq/l/h*, ou *10 mEq/dia*⁴⁹.

O *tipo de fluidos* a administrar é também variável e de acordo com a causa da hipernatremia.

Quando a hipernatremia é devida apenas à perda quase exclusiva de água, como acontece na DIC ou DIN, deve ser administrada *água* por via oral. Se o doente não tem via oral, então deve ser administrada sob a forma de *dextrose em água*, EV.

Quando a hipernatremia se deve à perda de água e sódio, como acontece nos vômitos, diarreia, e uso de diuréticos, deve administrar-se *cloreto de sódio hipotónico*.

Se o doente se encontra hipotenso, uma vez que é urgente estabelecer a perfusão tecidual, deve ser administrado *cloreto de sódio isotónico*, e só depois passar a soluções mais diluídas.

Quanto mais hipotónica a solução, mais lenta deve ser a administração⁴.

Vamos agora abordar a terapêutica específica de cada patologia.

Diabetes insípida central

A terapêutica mais fisiológica da DIC é administrar HAD.

Há varias preparações disponíveis, sendo a *desmopressina (dDAVP)* o análogo sintético da HAD com maior actividade anti-diurética. É administrado como *spray* nasal (uma a duas vezes por dia, em doses de 5 a 20 mg) ou oralmente.

Há, no entanto, riscos potenciais com a administração de dDAVP, nomeadamente a sobrecarga hídrica e a hiponatremia, dado que após o início da terapêutica o doente fica com uma actividade de HAD não suprimível. Se ingerir muitos líquidos, estes não serão excretados pelo rim.

Deve-se assim determinar, por tentativa e erro, a mínima dose de dDAVP a ser usada para manter uma diurese adequada. Pode-se iniciar a terapêutica apenas com a dose da noite (5 a 10mg em *spray* nasal ou 0,05 mg oral), para controlar a noctúria e observar a resposta à mesma. Em função desta, avalia-se a necessidade ou não de instituir uma dose diurna⁵⁰.

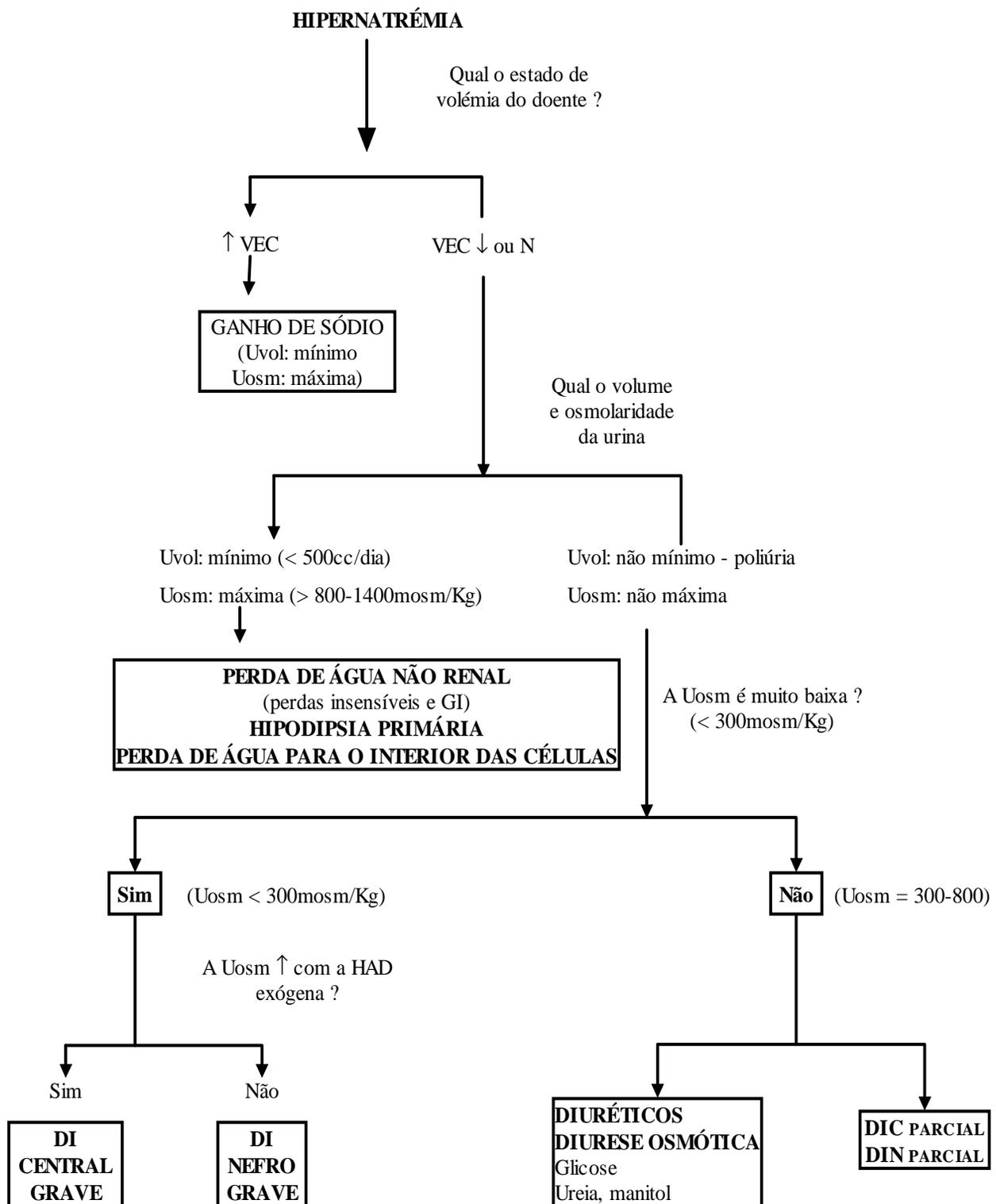
A formulação oral, em comprimidos de 0,1 e 0,2 mg, deve ser ajustada, uma vez que a absorção é diminuída se tomada com as refeições.

Nalguns doentes, no entanto, a resposta aos análogos da HAD é incompleta, pelo que pode ser necessário adicionar outros fármacos que aumentem a libertação de HAD, potenciem o seu efeito no rim, ou diminuam directamente a diurese independentemente da HAD.

Os *diuréticos tiazídicos* (como a hidroclorotiazida, 12,5 a 25 mg por via oral, uma a duas vezes por dia), associados a uma dieta pobre em sódio, podem ser extremamente úteis na redução da poliúria. Ao provocarem depleção de volume pelo efeito natriurético no tubo contornado distal, provocam uma maior reabsorção de NaCl e água no tubo contornado proximal, havendo menor aporte de água aos tubos colectores, e portanto menor excreção de água livre⁵¹.

A adição de um *diurético poupador de potássio*, como a amiloride, pode também ser benéfico, uma vez que provoca natriurese num local diferente da tiazide, no tubo colector, além de minimizar a hipocaliemia por ele induzida⁵².

Quadro II - Abordagem diagnóstica da hipernatremia. VEC- volume extra-celular; Uvol- volume urinário; Uosm- osmolaridade urinária; DI- diabetes insípida; DIC- DI central; DIN- DI nefrogénica



Por outro lado os diuréticos de ansa (como o furosemido) nunca devem ser usados. Estes diuréticos inibem a reabsorção de NaCl na ansa de Henle ascendente, levando à diminuição da osmolaridade no espaço intersticial medular. Impedem assim o normal funcionamento do mecanismo de multiplicação contracorrente, dificultando a concentração da urina⁵¹.

A adição de uma dieta com moderada *restrição proteica* pode potenciar o efeito dos diuréticos tiazídicos e da *dieta sem sal*, já que se diminui a quantidade de ureia e solutos a ser excretados pelo rim, permitindo uma menor diurese.

A acção dos diuréticos e da dieta é *independente da HAD*.

Em contraste, os outros medicamentos usados no tratamento de DIC actuam *potenciando o efeito da HAD* ou *aumentando a sua secreção*. Para que sejam eficazes, no entanto, é necessário que haja alguma secreção endógena de HAD, não sendo úteis nos casos de DIC completa.

A *clorpropamida* é um agente hipoglicemiante oral que aumenta a acção da HAD⁵³ por dois mecanismos: aumenta a eficiência do mecanismo contracorrente, pelo aumento de reabsorção de NaCl na ansa de Henle ascendente, e torna o tubo colector mais permeável à água, por efeito directo⁵⁴.

Assim, a clorpropamida pode ser dada isolada ou em conjunto com o dDVAP, uma vez que potencia a resposta anti-diurética. A dose habitual de clorpropamida é de 125 a 250 mg, uma a duas vezes por dia. Não devem ser usadas doses mais altas, pois apesar de aumentarem o efeito anti-diurético, aumentam o risco de hipoglicemia. Quando esta surge pode reduzir-se a dose de clorpropamida e associar-se uma tiazida, já que tem efeito hiperglicemiante.

O *clofibrato* (500 mg de 6-6h) (55) e a *carbamazepina* (100 a 300 mg 2 vezes ao dia) podem também ser eficazes na redução da poliúria⁵⁶. O clofibrato aparentemente aumenta a secreção da HAD, enquanto a carbamazepina aumenta a resposta à HAD.

O efeito anti-diurético de todos estes medicamentos pode tornar-se aditivo se for usada uma terapêutica múltipla que inclua agentes com mecanismos de acção diferentes.

Por fim, os *anti-inflamatórios não esteróides* (AINE) são outro grupo de fármacos cujo mecanismo de acção é também anti-diurético, mas com o qual há pouca experiência clínica.

Inibem a síntese de prostaglandinas, que, por sua vez, antagonizam os efeitos da HAD e do peptido natriurético auricular (PNA) (*Fig. 3*)⁵⁷.

Potencia-se assim o efeito da HAD (retenção de água) e do PNA (excreção de sódio).

Apesar do seu uso limitado na DIC, têm sido úteis em doentes com DIN.

Diabetes insípida nefrogénica

A terapêutica crónica nos doentes com DIN deve ser reservada aos doentes com poliúria sintomática em que o

defeito renal não é rapidamente corrigível, como acontece na DIN congénita ou na DIN secundária ao lítio.

A poliúria da DIN secundária a outras situações deve ser resolvida pela correcção da doença subjacente.

Os análogos da HAD, bem como os fármacos que aumentam a sua secreção ou potenciam o seu efeito no rim, não têm qualquer efeito na DIN completa, e têm apenas um pequeno efeito na DIN parcial.

A principal abordagem terapêutica nesta patologia é o uso de *diuréticos tiazídicos*, a *dieta hipossalina e hipoproteica* e o *diurético amiloride*⁵¹.

Este último é especialmente útil na *intoxicação por lítio*, pois além de ser um natriurético actuando num local diferente da tiazida, provocando uma maior natriurese e consequente reabsorção de água e NaCl no tubo contornado proximal, como já descrito, bloqueia a entrada de lítio para dentro da célula.

O efeito benéfico do amiloride só se verificará, no entanto, se a lesão tubular for, pelo menos parcialmente, reversível.

Há, no entanto, algum risco no uso de diuréticos nos doentes que têm que continuar a tomar lítio: embora a hipovolemia induzida pelo diurético provoque diminuição da poliúria, aumenta a reabsorção de sódio no TCP e secundariamente de lítio, que pode assim atingir níveis tóxicos⁵⁸. Neste caso deve fazer-se uma monitorização cuidadosa da litemia.

Os *anti-inflamatórios não esteróides*, pela sua acção sobre as prostaglandinas renais⁵⁷, potenciam o efeito da HAD, pelo que são eficazes em alguns doentes com DIN parcial⁵⁹.

Os AINE não são todos igualmente eficazes num dado doente: nalguns o Ibuprofeno é mais eficaz, noutros a resposta é melhor com a administração de Indometacina.

Tal como na DIC, os efeitos dos vários fármacos e dieta são aditivos, potenciando-se o efeito anti-poliúrico.

Disfunção hipotalâmica

A terapêutica apropriada dos doentes com disfunção hipotalâmica depende do padrão de secreção da HAD.

Na *hipodipsia primária*, é geralmente suficiente forçar a ingestão de água, apesar da ausência da sensação de sede⁵.

Não há risco de sobrecarga de água, uma vez que a capacidade de a excretar não se encontra alterada.

A *hipernatremia essencial* é mais difícil de corrigir, uma vez que a sobrecarga de água é excretada na urina com pequena alteração do sódio sérico⁶⁰.

A clorpropamida tem sido eficaz nalguns doentes, provavelmente pelo aumento da acção da pequena quantidade de HAD secretada⁶⁰.

Sobrecarga de sódio

A terapêutica dos doentes com sobrecarga primária de sódio consiste na sua remoção.

Quando a função renal é normal, a carga de sódio geral-

mente é rapidamente excretada na urina. Este processo pode ser facilitado induzindo uma diurese de água e sal com diuréticos de ansa, substituindo o volume urinário apenas com água por via oral¹.

Quando a hipernatremia é marcada pode também administrar-se dextrose em água, EV.

Nos doentes com má função renal ou nas crianças, a diálise peritoneal pode ser usada na abordagem inicial da terapêutica, como forma de remover o excesso de sódio. Deve ser usada uma solução dialisante hipertônica, uma vez que a elevada osmolaridade impedirá o movimento da água do dialisante para o doente, minimizando a expansão de volume⁶¹.

Bibliografia

- Hyperosmolar states – Hipernatremia. In: Rose BD. *Clinical Physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 4th ed. New York, McGraw-Hill 1994; 695-736.
- Robinson AG, Loeb JN. Ethanol ingestion: Commonest cause of elevated plasma osmolality? *N Engl J Med* 1971; 284: 1253.
- Palevsky PM. Hipernatremia. In: Greenberg A, ed. *Primer on Kidney diseases*. 2nd ed. San Diego, Calif. Academic Press 1998; 64-71.
- Adroge HJ, Madias NE. Hipernatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493.
- Robertson GL. Abnormalities of thirst regulation. *Kidney Int* 1984; 25: 460.
- Gennari FJ. Hipo-hipernatremia: disorders of water balance. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. Vol 1. Oxford, England: Oxford University press, 1998; 175-200.
- Zimmerman EA, Nilaver G, Hou-Yu, Silverman AJ. Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in central nervous system. *Fed Proc* 1984; 43:91.
- Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 1978; 253: 671- 678.
- Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 1976; 10: 25-37.
- Sawchenko PE, Swanson LW. Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses. *Science* 1981; 214: 685-687.
- Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 613-620.
- Jard S. Vasopressin receptors. *Front Horm Res* 1985; 13: 89-104.
- Abramow M, Beauwens R, Cogan E. Cellular events in vasopressin action. *Kidney Int* 1987; 32: 56-66.
- Gilman AG. G proteins: Transducers of receptor-generated signals. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 615-649.
- Orloff J, Handler JS. The stimulatory effects of vasopressin, adenosin-3-5 -phosphate (cyclic AMP) and theophylline on the toad bladder. *J Clin Invest* 1962; 41: 702-709.
- Nielson S, Agre P. The aquaporin family of water channels in Kidney. *Kidney Int* 1995; 48: 1057-1068.
- Palevsky PM. Hipernatremia. *Seminars in Nephrology* 1998; 18: 20-30.
- Zerbe RL, Robertson FL. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion, in Narins RG (ed): *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*, 5th Ed. New York McGraw Hill 1984; 81-100.
- Sawchenko PE, Swanson LW. Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses. *Science* 1981; 214: 685-687.
- Fitzsimons JT. *Physiology and pathophysiology*, 2nd ed. New York, NY, Raven Press 1992; 1615-1648.
- Shiau Y-F, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 1985; 102: 773.
- Thompson CJ, Baylis PH. Thirst in diabetes insipidus: Clinical relevance of quantitative assessment. *QJ Med* 1987; 65:853.
- Robinson AG. Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 55-88.
- Morrison G, Singer I. Hyperosmolar states, in Narins RG (ed): *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 5th ed. New York, NY, McGraw Hill 1984; 617-658.
- Ito M, Mori Y, Oiso Y, Saito H. A single base substitution in the coding region for neurophysin II associated with familial central diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1991; 87: 725-728.
- Culpepper R, Herbert SC, Andreoli TE. Nephrogenic diabetes insipidus, in Stanbury JB, Frederickson DS, Goldstein JL et al. *The Metabolic basis of inherited disease*, 5th ed. New York, McGraw-Hill 1983.
- Bichet DG, Razi M, Lonergan M et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino 8-D-arginine vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1988; 18:881.
- Holtzman EJ, Harris Jr HW, Kolakowski Jr LF et al. A molecular defect in the vasopressin V2-receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1534-1537.
- Deen PMT, Verdijk MAJ, Knoers NVAM et al. Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994; 264: 92-95.
- Holtzman EJ, Ausiello DA. Nephrogenic diabetes insipidus: Causes revealed. *Hospital practice* 1994, 29: 89-104.
- Singer I, Rotenberg D. Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 1973; 79: 679.
- Forrest JN Jr, Cox M, Hong C et al. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1978; 298: 173.
- Zeffren JL, Heinmann HO. Reversible defect in renal concentrating mechanism in patients with hypercalcemia. *Am J Med* 1962; 33: 54.
- Rubini M. Water excretion in potassium-deficient man. *J Clin Invest* 1961; 40: 2215.
- Arieff AL, Carrol HJ. Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibrium and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine* 1972; 51-73.
- Gault MH, Dixon ME, Doyle M, Cohen WM. Hipernatremia, zotemia, and dehydration due to high-protein tube feeding. *Ann Intern Med* 1968; 68: 778.
- Gipstein RM, Boyle JD. Hipernatremia complicating prolonged mannitol diuresis. *N Engl J Med* 1965; 272: 1116.
- Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1990; 150: 501.
- Keitel HG, Thompson D, Itano HA. Hypostenuria in sickle cell anemia: A reversible renal defect. *J Clin Invest* 1956; 35:998.
- Stadius van Eps LW, Schouten H, la Porte-Wijsman LW, Struyker-Boudier AM. The influence of red blood cell transfusion on the hypostenuria and renal hemodynamics of sickle cell anemia. *Clin Chim Acta* 1967; 17:449.
- Davison JM, Sheills EA, Philips PR. Metabolic clearance of vasopressin and an analogue resistant to vasopressinase in human pregnancy. *Am J Physiol* 1993; 264: F348.
- Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339-353.
- DeRubertis FR, Michelis MF, Beck N et al. Essential hipernatremia due to ineffective osmotic and intact volume regulation of vasopressin secretion. *J Clin Invest* 1971; 50: 97-111.
- Lindinger M, Heigenhauser GJF, McKelvie RS, Jones NL. Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans. *Am J Physiol* 1992; 262: R126.

45. Moder KG, Hurley DL. Fatal hipernatremia from exogenous salt intake: Report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1587.
46. Miller M, Kalkos T, Moses AM et al. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 1970; 73:721.
47. Hypernatremia. In: Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology. A problem-based approach 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1994; 289-320.
48. Lien YH, Shapiro JL, Chan L. Effects of hipernatremia on organic brain osmoles. *J Clin Invest* 1990; 85:1427-1435.
49. Blum D, Brasseur D, Kahn A, Brachet E. Safe oral rehydration of hypertonic dehydration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 232-235.
50. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Ann Intern Med* 1985; 103: 228.
51. Earley LE, Orloff J. The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1962; 41: 1988.
52. Knoers N, Monnens LAH. Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr* 1990; 117: 499.
53. Welch WJ, Ott CE, Lorenz Jn, Kotchen TE. Effects of chlorpropamide on loop of Henle function and plasma renin. *Kidney Int* 1986; 30: 712.
54. Rocha AS, Ping WC, Kudo LH. Effect of chlorpropamide on water and urea transport in the inner medullary collecting duct. *Kidney Int* 1991; 39:79.
55. Hamuth YA, Gelb M. Clofibrate treatment of idiopathic diabetes insipidus. *JAMA* 1973; 224: 1041.
56. Wales JK. Treatment of diabetes insipidus with carbamazepine in man. *Clin Sci Mol Med* 1974; 47: 289
57. Stokes JB. Integrated actions of renal medullary prostaglandins in the control of water excretion. *Am J Physiol* 1981; 240: F471.
58. Peterson V, Hvidt S, Thomsen K, Schou M. Effect of prolonged thiazide treatment on renal lithium clearance. *Br Med J* 1974; 3:143.
59. Libber S, Harrison H, Spector D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors. *J Pediatr* 1986; 108:305.
60. Sridhar DB, Calvert GD, Ibbertson HK. Syndrome of hipernatremia, hypodipsia, and partial diabetes insipidus: A new interpretation. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 890.
61. Miller NL, Finberg L. Peritoneal dialysis for salt poisoning. *N Engl J Med* 1974; 291:6.