



# Hiponatremia no período perioperatório: quando e como corrigir

Michael D. Leise,\*†e James Y. Findlay‡

A hiponatremia na cirrose é um problema comum e desafiador. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam concentrações séricas de sódio inferiores a 135 mEq/L, enquanto apenas 1% apresentam valores séricos de sódio inferiores a 120 mEq/L.<sup>1,2</sup> A definição aceita de hiponatremia na cirrose é um valor sérico de sódio inferior a 130 mEq/L com uma taxa de prevalência de 21,6%.<sup>1,2</sup> Os dados sobre a prevalência de hiponatremia comumente citados têm agora mais de 10 anos e com o aumento das pontuações do Modelo para Doença Hepática em Estágio Final (MELD) no momento do transplante e a introdução da pontuação MELD de sódio (MELDNA), a prevalência atual de hiponatremia pode, de fato, ser significativamente maior.

Uma discussão abrangente da fisiopatologia da hiponatremia na cirrose está além do escopo desta revisão concisa. Em resumo, ocorre vasodilatação sistêmica, levando à diminuição da pressão arterial sistêmica e da perfusão renal. A artéria carótida e os barorreceptores renais, através de mecanismos mediados por neuro-hormonais, ativam vias vasoconstritoras, incluindo renina-angiotensina

sistema nervoso simpático e hormônio antidiurético (ADH). Isso resulta em retenção renal de sódio e água, levando a ascite e hiponatremia, respectivamente.<sup>3</sup>

O impacto da hiponatremia nos resultados dos pacientes é significativo. A hiponatremia está associada a infecções bacterianas, ascite, peritonite bacteriana espontânea, insuficiência renal, encefalopatia hepática e redução da qualidade de vida.<sup>4</sup> Além disso, valores decrescentes de sódio sérico entre 140 e 125 mEq/L estão associados ao aumento do risco de morte após ajuste para o escore MELD.<sup>5,6</sup> Portanto, em janeiro de 2016, a pontuação MELDNA foi implementada nos Estados Unidos como modelo nacional de alocação de órgãos.

Devido a este modelo MELDNA recentemente implementado, a abordagem ao tratamento do paciente cirrótico em lista de espera com hiponatremia está evoluindo. Devido ao facto de os pacientes com níveis mais baixos de sódio obterem pontuações MELDNA mais elevadas, aumentando por sua vez a sua prioridade para TH, o ímpeto para a correção da hiponatremia é provavelmente menor.

**Abreviaturas:** ADH, hormônio antidiurético; SNC, sistema nervoso central; HE, encefalopatia hepática; IV, intravenoso; MELD, modelo para doença hepática terminal; MELDNA, MELD sódico; ressonância magnética, ressonância magnética; SDO, síndrome de desmielinização ósmotica.

Do \*Centro William J. von Liebig para Transplante e Regeneração Clínica, †Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia, e ‡Departamento de Anestesia e Medicina Intensiva, Clínica Mayo. Potencial conflito de interesses: Nada a relatar.

Recebido em 7 de setembro de 2016; aceito em 28 de janeiro de 2017

Veja este artigo online em [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)

© 2017 pela Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas

do que em épocas anteriores, embora isso seja conjectura. A maioria dos hepatologistas iniciará uma estratégia de manejo da hiponatremia quando a concentração sérica de sódio atingir 120 mEq/L ou menos, e é recomendado que qualquer paciente, independentemente do nível sérico de sódio, com hiponatremia sintomática, seja submetido a tratamento. Pacientes com concentrações séricas de sódio superiores a 125 mEq/L geralmente são assintomáticos; entretanto, em concentrações séricas mais baixas de sódio, podem ocorrer sintomas, incluindo dor de cabeça, desorientação, náusea, vômito e letargia. Esses sintomas são relativamente inespecíficos, aumentando os desafios de manejo. A maioria dos pacientes apresenta desenvolvimento de hiponatremia ao longo de um período de semanas, permitindo tempo para adaptação cerebral através do efluxo de osmôles intracelulares. No caso de hiponatremia rápida e grave,

A questão crítica na correção da hiponatremia é o risco de síndrome de desmielinização osmótica (SDO) quando a hiponatremia é corrigida muito rapidamente. A apresentação clássica desta síndrome é de natureza bifásica, com encefalopatia hepática (EH) ou convulsões durante a fase hiponatrêmica e, em seguida, melhora clínica à medida que o nível de sódio é restaurado, seguido pelo desenvolvimento de disartria, disfagia, disfunção oculomotora e/ou quadriparese durante um período de dias.<sup>7</sup> A taxa de incidência de SDO é de apenas 0,5% a 0,88%, mas os resultados são devastadores, com uma taxa de morte ou incapacidade de 77% ou mais.<sup>7,8</sup> A suspeita clínica, bem como a ressonância magnética (RM) cerebral, são usadas para diagnosticar essa condição. Os achados da ressonância magnética podem atrasar várias semanas em relação à apresentação clínica e, portanto, não excluem a SDO se realizada no início do curso. Uma aparência clássica de ODS na ressonância magnética seria um T baixo bem definido: lesão de intensidade na ponte (ou sistema nervoso central extrapontino [SNC]) e T alto: lesão pontina em forma de tridente de intensidade.<sup>9</sup>

O manejo inicial da hiponatremia inclui avaliação do status do volume. Aqueles com hiponatremia hipovolêmica necessitam de ressuscitação volêmica cuidadosa e suspensão de diuréticos. As razões para a perda de volume devem ser abordadas, como diarreia excessiva por lactulose, ingestão oral deficiente ou diurese excessiva. É importante corrigir a hipocalemia em todos os pacientes porque isso pode resultar na melhora dos níveis séricos de sódio.

A maioria dos pacientes terá hiponatremia hipervolumétrica.<sup>10</sup> A abordagem inicial de gestão também é

retirada de diuréticos seguida de restrição de água livre.<sup>3,11</sup> Há debate sobre o grau apropriado de restrição de água livre e se isso inclui toda a ingestão oral e fontes intravenosas (IV) ou apenas água livre. A restrição de água livre pode começar com 1,5 L/dia em pacientes com hiponatremia menos grave. Naqueles com hiponatremia mais significativa, é necessária uma restrição de 1 L/dia de água livre. O impacto da restrição de água livre é geralmente observado nos primeiros 2 a 3 dias, e a restrição de água livre pode ser ajustada adequadamente com base no efeito observado. Restrições de água livre de 500 mL/dia ou menos não são bem toleradas e geralmente evitadas. Em pacientes que não alcançam a correção desejada da hiponatremia com suspensão diurética e restrição de água livre, albumina IV a 25% pode ser usada, apesar dos dados limitados.<sup>12,13</sup> No entanto, esta não é uma solução duradoura para a hiponatremia crônica.

Os vaptans são antagonistas dos receptores de ADH que inibem a reabsorção de água pelas principais células dos ductos coletores, resultando em aquaremia.<sup>14</sup> Tolvaptano (oral) e conivaptano (IV) são os únicos vaptans aprovados nos Estados Unidos. O conivaptano é um antagonista dos receptores V2 e V1a.<sup>15</sup> Devido à formulação intravenosa que dificulta o uso, potencial para diminuição da pressão arterial, hemorragia por varizes e potencial para comprometimento renal, este medicamento raramente é usado. O tolvaptano demonstrou ser eficaz no SALT-1 e SALT-2, que incluiu 63 pacientes com cirrose, pontuação de Child-Pugh inferior a 10 e concentração sérica de sódio inferior a 120 mEq/L.<sup>16</sup> As concentrações séricas de sódio no dia 4 e no dia 30 foram mais altas (estatisticamente significativas) em pacientes cirróticos que receberam tolvaptano. No entanto, com base num estudo de doença renal policística (TEMPO3:4), foi observada uma frequência mais elevada de elevações das enzimas hepáticas no grupo do tolvaptano (-5%) em comparação com o placebo (-1%).<sup>17</sup>

Portanto, um rótulo de advertência da Food and Drug Administration dos EUA foi colocado neste medicamento para uso em cirróticos. Um estudo de acompanhamento de longo prazo (média de 1,9 anos) para pacientes, inclusive nos ensaios SALT-1 e -2, não demonstrou uma frequência excessiva de testes hepáticos elevados.<sup>18</sup> É importante notar que a dose de tolvaptano foi tão elevada como 90 mg de manhã e 30 mg à noite no estudo TEMPO 3:4, em comparação com uma dose diária total de 60 mg nos ensaios SALT-1 e -2. No entanto, o papel do tolvaptano e o tratamento da hiponatremia na

pacientes cirróticos ainda não está claro e, neste momento, não é usado com frequência. A demeclociclina, outro antagonista do ADH, não deve ser utilizada devido ao risco de disfunção renal.<sup>11</sup>

Em geral, o sódio sérico não deve ser corrigido em mais de 8 mEq/L num período de 24 horas. A hiper correção do sódio sérico parece ser mais importante que o valor inicial do sódio. Em uma revisão sistemática (n559), a maioria dos receptores de TH com SDO apresentava valores de sódio entre 121 e 135 mEq/L (63%), enquanto 22% daqueles com concentração sérica de sódio superior a 135 mEq/L e 4% com concentração inferior a 120 mEq/L experimentou ODS.<sup>7</sup> No entanto, deve-se ter cautela na interpretação desses resultados porque muitos programas de TH não realizarão TH naqueles com concentração sérica de sódio inferior a 120 mEq/L. O ponto importante derivado deste estudo é que a ODS pode ocorrer em pacientes cirróticos, apesar dos níveis séricos normais de sódio, se ocorrer correção excessiva. Embora existam dados limitados disponíveis, a TH geralmente não é aconselhável em pacientes com concentração sérica de sódio inferior a 120 mEq/L, especialmente naqueles com desnutrição significativa ou história de alcoolismo.

A solução salina hipertônica raramente é usada devido à preocupação de aumentar o nível sérico de sódio muito rapidamente e precipitar a desmielinização osmótica. Reservamos o uso de solução salina hipertônica para aqueles pacientes que apresentam concentração sérica de sódio inferior a 120 mEq/L e sintomas graves (como convulsões) atribuíveis à hiponatremia abrupta. Nenhum ensaio clínico randomizado investigou o uso de solução salina hipertônica em pacientes cirróticos. Durante o transplante, a administração de líquidos bem como a correção da função hepática podem levar a alterações mais abruptas do sódio sérico, o que leva a maior risco de desmielinização osmótica; portanto, solução salina hipertônica não deve ser usada nesse cenário.

## MANEJO OPERATÓRIO DA HIPONATREMIA

Durante o transplante, a concentração sérica de sódio normalmente aumenta, com maiores alterações nos pacientes mais hiponatrêmicos.<sup>19,20</sup> Maiores aumentos intraoperatórios foram associados a intubação pós-transplante e permanência na UTI mais longas; a relação com outros resultados pós-transplante será discutida posteriormente.<sup>8,19</sup> Aumentos maiores estão associados a maiores volumes de administração de fluidos intraoperatórios, maior transfusão de sangue

### Hiponatremia no período perioperatório Leise e Findlay

e requisitos de hemoderivados e uso de bicarbonato de sódio.<sup>19,20</sup> Os esforços para melhorar o aumento do sódio no intraoperatório incluem limitar o volume de fluidos isotônicos administrados e restringir a transfusão; No entanto, isso nem sempre é possível. O uso de trometamina em vez de bicarbonato de sódio para tratamento da acidose pode ser apropriado. A terapia de substituição renal contínua tem sido utilizada no intraoperatório para limitar o aumento de Na. Quando utilizado, o fluido de reposição deve ser ajustado adequadamente; caso contrário, pode contribuir para a elevação do sódio.<sup>19,21</sup>

O efeito da hiponatremia nos resultados pós-transplante tem sido controverso. A maioria dos estudos demonstra aumento da morbidade, como insuficiência renal, complicações sépticas e complicações neurológicas, e vários estudos indicam que há pior sobrevida pós-transplante.<sup>22-24</sup> Porém, no maior estudo sobre esse tema, não demonstramos associação entre hiponatremia e sobrevida em relação a pacientes com normonatremia.<sup>4</sup> Em outro estudo de Hackworth et al.,<sup>25</sup> nenhuma diferença foi observada na sobrevida pós-transplante de 6 meses entre pacientes com hiponatremia pré-transplante versus hiponatremia pré-transplante resolvida versus aqueles que nunca tiveram hiponatremia. Um pequeno estudo de perspectiva da Região 11 nos Estados Unidos envolvendo 62 pacientes não demonstrou nenhuma diferença na sobrevida de 6 meses em comparação com homólogos normonatrêmicos.<sup>26</sup> Em contraste, a hipernatremia foi associada à diminuição da sobrevida pós-transplante em comparação com pacientes com hiponatremia e normonatremia, sugerindo que a correção da hipernatremia antes do transplante é de importância significativa.<sup>4</sup>

Em resumo, a hiponatremia continua a ser um problema clínico comum e desafiador. Devido à implementação do sistema MELDNa, o ímpeto para tratar a hiponatremia provavelmente está evoluindo, mas os critérios atuais para tratamento incluem sódio inferior a 120 mEq/L ou sintomas de hiponatremia. Para a hiponatremia hipervolêmica, a restrição de água livre, a interrupção dos diuréticos e a correção da hipocalmia continuam sendo a base do manejo. Existem dados limitados para apoiar infusões de albumina a 25% e o efeito é de curta duração. Infelizmente, existem preocupações de segurança com o uso de vaptans. No entanto, em pacientes com hiponatremia crônica e grave que não receberão TH iminentemente, uma dose baixa de tolvaptano pode ser considerada. O papel do tolvaptano não está completamente claro neste momento, e o risco de elevações nos testes hepáticos merece cautela e monitorização laboratorial cuidadosa em

o uso deste medicamento. Por último, a solução salina hipertônica pode ser considerada em pacientes com concentração sérica de sódio inferior a 120 mEq com sintomas graves (ou seja, convulsão), mas fora dos sintomas graves, geralmente não é necessária imediatamente antes ou durante o transplante de fígado devido ao aumento natural do sódio durante o transplante. É necessário prestar muita atenção à limitação do aumento do sódio sérico com estas estratégias a não mais do que 8 mEq/L num período de 24 horas, porque a desmielinização osmótica pode ocorrer quando este limiar é excedido, o que é muitas vezes um resultado devastador.

#### CORRESPONDÊNCIA

Michael D. Leise, MD, Professor Assistente de Medicina, Centro William J. von Liebig para Transplante e Regeneração Clínica, Clínica Mayo, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia, Clínica Mayo. E-mail: leise.michael@mayo.edu

#### REFERÊNCIAS

- 1) Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, Investigadores CAPPs. Hiponatremia na cirrose: resultados de uma pesquisa populacional de pacientes. *Hepatologia* 2006;44:1535-1542.
- 2) Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hiponatremia na cirrose: da patogênese ao tratamento. *Hepatologia* 1998;28:851-864.
- 3) Lizaola B, Bonder A, Tapper EB, Mendez-Bocanegra A, Cardenas A. A mudança do papel do manejo do sódio na cirrose. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016;14:274-284.
- 4) Leise MD, Yun BC, Larson JJ, Benson JT, Yang JD, Therneau TM, et al. Efeito da concentração sérica de sódio pré-transplante nos resultados após transplante de fígado. *Transpl. Fígado* 2014;20:687-697.
- 5) Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hiponatremia e mortalidade em pacientes em lista de espera para transplante de fígado. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.
- 6) Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM. Um modelo revisado para doença hepática terminal otimiza a previsão de mortalidade entre pacientes que aguardam transplante de fígado. *Gastroenterologia* 2011;140:1952-1960.
- 7) Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Mielinólise central pontina e extrapontina: uma revisão sistemática. *Eur J Neurol* 2014;21:1443-1450.
- 8) Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impacto da hiponatremia pré-transplante no resultado após transplante de fígado. *Hepatologia* 2009;49:1610-1615.
- 9) Fleming JD, Babu S. Imagens em medicina clínica. Mielinólise pontina central. *N Engl J Med* 2008;359:e29.
- 10) Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnóstico, avaliação e tratamento da hiponatremia: recomendações do painel de especialistas. *Am J Med* 2013;126:S1-42.
- 11) John S, Thuluvath PJ. Hiponatremia na cirrose: fisiopatologia e manejo. *Mundial J Gastroenterol* 2015;21:3197-3205.
- 12) McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. A infusão intravenosa de albumina é uma terapia eficaz para hiponatremia em pacientes cirróticos com ascite. *Gut* 1990;31:204-207.
- 13) Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, Davies N. Infusão de albumina para hiponatremia grave em pacientes com ascite refratária: um ensaio clínico randomizado. *J Hepatol* 2007;46(supl. 1):S95.
- 14) Decaux G, Soupart A, Vassart G. Antagonistas não peptídicos de arginina-vasopressina: os vaptans. *Lancet* 2008;371:1624-1632.
- 15) O'Leary JG, Davis GL. O conivaptano aumenta o sódio sérico em pacientes hiponatrêmicos com doença hepática em estágio terminal. *Transpl. de Fígado* 2009; 15:1325-1329.
- 16) Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptano, um antagonista seletivo do receptor V2 da vasopressina oral, para hiponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.
- 17) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptano em pacientes com doença renal policística autossômica dominante. *367:2407-2418.*
- 18) Berl T, Quitnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. O tolvaptano oral é seguro e eficaz na hiponatremia crônica. *21:705-712.*
- 19) Hudcova J, Ruthazer R, Bonney I, Schumann R. Homeostase do sódio durante o transplante de fígado e correlação com resultados. *Anesth Analg* 2014;119:1420-1428.
- 20) Morard I, Gasche Y, Kneteman M, Toso C, Mentha A, Meeberg G, et al. Identificando fatores de risco para mielinólise pontina central e extrapontina após transplante de fígado: um estudo caso-controle. *Neurocrit Care* 2014;20:287-295.
- 21) Romanovsky A, Azevedo LC, Meeberg G, Zibdawi R, Bigam D, Bagshaw SM. Desvio de sódio sérico em pacientes hiponatrêmicos submetidos a transplante de fígado: um estudo de coorte retrospectivo. *Ren Fail* 2015;37:37-44.
- 22) Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. A hiponatremia prejudica o resultado pós-transplante precoce em pacientes com cirrose submetidos a transplante de fígado. *Gastroenterologia* 2006;130:1135-1143.
- 23) Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. O impacto da concentração sérica de sódio na mortalidade após transplante de fígado: um estudo de coorte multicêntrico. *Fígado Transpl* 2007;13:1115-1124.
- 24) Boin IF, Capel C Jr, Ataide EC, Cardoso AR, Caruy CA, Stucchi RS. A hiponatremia pré-transplante pode estar associada a um mau prognóstico após o transplante de fígado. *Transplante Proc* 2010;42:4119-4122.
- 25) Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, Fisher RA, Sterling RK, Luketic VA, et al. Efeito da hiponatremia nos resultados após transplante ortotópico de fígado. *Fígado Int* 2009;29:1071-1077.
- 26) Fisher RA, Heuman DM, Harper AM, Behnke MK, Smith AD, Russo MW, et al. Região 11 estudo prospectivo de exceção MELD Na. *Ann Hepatol* 2012;11:62-67.